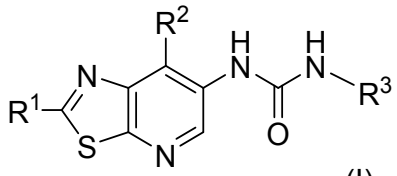
COMPUESTOS DE TIAZOLO-PIRIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE MALT1

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato, su combinación con el medicamento adecuado, su composición farmacéutica, método para elaborar el compuesto, su uso como inhibidor de MALT1, y su utilidad terapéutica en diversas afecciones patológicas.

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de las Solicitudes de Patente Provisional Indias N.° 201621026107, presentada el 29 de julio de 2016, 201621043859, presentada el 22 de diciembre de 2016, y 201721009450 presentada el 17 de marzo de 2017, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a inhibidores de MALT1 (proteína 1 de translocación de linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa). MALT1 es una proteína inmunomoduladora crucial. Estudios en Bcl-10 (Ruland et al, Cell, 104, 33-42, 2001) y ratones con deficiencia de MALT1 (Ruland et al., Immunity, 19, 749-58, 2003; Ruefli-Brassi et al., Science, 302, 1581-84, 2003) revelaron la importancia de MALT1 para transducir las señales del receptor de antígeno al factor de transcripción NF-κB (documento WO 2009/065897). Además, la identificación de varias translocaciones cromosómicas que conduce a la generación de MALT1 constitutivamente activa (como en el caso de ABC ´ DLBCL) o la identificación de la proteína de fusión MALT1 API-MALT1/IgH-MALT1 que conduce a la activación de NF-κB independiente de la estimulación aguas arriba (como en el caso de los linfomas tipo Malt) resalta adicionalmente la importancia de esta proteína en el cáncer.

MALT1 y su compañero Bcl-10 se unen a diferentes miembros de CARD (dominio de reclutamiento de caspasas) que contiene la familia

de proteínas CARMA (guanilato cinasa asociada a la membrana que contiene CARD), dependiendo del linaje celular El señalosoma formado tras la estimulación del receptor de antígeno (a través de la vía TCR o BCR) en los linfocitos implica CARMA1/CARD11, mientras que CARD9 interactúa con MALT1 aguas abajo de los receptores de lectina tipo Toll o tipo C. El señalosoma de MALT1-Bcl-10 que implica CARD10 se une a la señalización a través de GPCR y la activación de NF-κB en células no inmunes (McAllister-Lucas et al., PNAS, 104, 139-44, 2007). CARD14 interactúa con MALT1 (y Bcl-10) en los queratinocitos. Por lo tanto, MALT1 actúa como una proteína central que está involucrada en muchas enfermedades que involucran directa o indirectamente el factor de transcripción inflamatoria, NF-κB.

Se ha informado que los inhibidores de la actividad proteolítica de MALT1 tienen actividad antiproliferativa contra los linfomas DLBCL tipo ABC (Fontan et al., Cancer Cell, 22, 812-24, 2012; Nagel et al., Cancer Cell, 22, 825-37, 2012; Fontan et al., Clin Cancer Res, 19, 6662-68, 2013). Además, se ha informado que MALT1 está involucrado

en varias patologías de enfermedades, por ejemplo, diferentes tipos de trastornos oncológicos tal como el adenocarcinoma de pulmón (Jiang et al., Cancer Research, 71, 2183-92, 2011; Pan et al., Oncogene, 1-10, 2015), cáncer de mama (Pan et al., Mol Cancer Res, 14, 93-102, 2016), linfoma de células del manto (Penas et al., Blood, 115, 2214-19, 2010; Rahal et al., Nature Medicine, 20, 87-95, 2014), linfoma de la zona marginal (Remstein et al., Am J Pathol, 156, 1183-88, 2000; Baens et al., Cancer Res, 66, 5270-77, 2006; Ganapathi et al., Oncotarget, 1-10, 2016; Bennett et al., Am J of Surgical Pathology, 1-7, 2016), linfomas cutáneos de linfocitos T tal como el síndrome de Sezary (Qin et al., Blood, 98, 2778-83, 2001; Doebbeling et al., J of Exp and Clin Cancer Res, 29, 1-5, 2010), linfoma primario de cavidades (Bonsignore et al., Leukemia, 31, 614-24, 2017), cáncer de páncreas (Patente WO2016193339A1), ciertos tipos de leucemia linfocítica crónica con mutación CARD11 y también ciertos subtipos de GCB-DLBCL, un tipo de linfomas que implican MALT1. Además, el direccionamiento a una proteína inmunomoduladora puede tener beneficios directos e indirectos en una diversidad

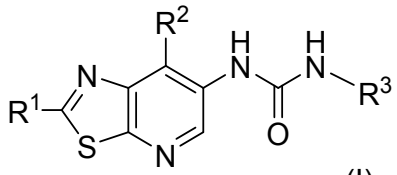
de trastornos inflamatorios de múltiples órganos, por ejemplo, en el tratamiento de la psoriasis (Lowes et al, Ann Review Immunology, 32, 227-55, 2014; Afonina et al., EMBO Reports, 1-14, 2016; Howes et al., Biochem J, 1-23, 2016), esclerosis múltiple (Jabara et al., J Allergy Clin Immunology, 132, 151-58, 2013; McGuire et al., J of Neuroinflammation, 11, 1-12, 2014), artritis reumatoide, síndrome de Sjogren (Streubel et al., Clin Cancer Research, 10, 476-80, 2004; Sagaert et al., Modern Pathology, 19, 225-32, 2006), colitis ulcerosa (Liu et al., Oncotarget, 1-14, 2016), linfomas MALT de diferentes órganos (Suzuki et al., Blood, 94, 3270-71, 1999; Akagi et al., Oncogene, 18, 5785-94, 1999) y diferentes tipos de trastornos alérgicos resultantes de la inflamación crónica.

Además, se publican varias solicitudes de patente relacionadas con MALT1 que son las siguientes: WO 2008 146259, WO 2009 065897, WO 2013 017637, WO 2013 053765, WO 2014 074815, WO 2014 086478, WO 2014 207067, WO 2015 110406, WO 2015 181747, WO 2016 193339, WO 2017 040304, WO 2017 057695, y WO 2017 081641.

Lo anterior muestra que existe una necesidad no satisfecha de compuestos inhibidores de MALT1 para tratar enfermedades o trastornos que implican la activación de MALT1, particularmente cánceres, así como trastornos inflamatorios que dependen del eje MALT1-NF-κB.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, combinaciones con otro medicamento o medicamentos adecuados y composiciones farmacéuticas de los mismos y uso de las mismas, en el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos que incluyen cánceres.



(I)

en la que, R^1-R^3 se describen en detalle a continuación. Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de MALT1.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I), su forma tautomérica,

su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, su sal farmacéuticamente aceptable, sus combinaciones con un medicamento adecuado y su composición farmacéuticas, en la que, R^1-R^3 se describen en detalle a continuación.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, y su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MALT1.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como

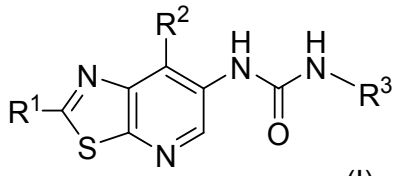
cáncer, inflamación o enfermedad o trastorno inflamatorio, o enfermedad o trastorno alérgico o autoinmune.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como linfomas de tipo ABC-DLBCL, un subconjunto de linfomas de tipo GCB-DLBCL que implican MALT1, linfomas MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, linfomas cutáneos de linfocitos T, linfoma primario de cavidades, cáncer de páncreas, leucemia linfocítica crónica con mutación CARD11, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, o un subconjunto de leucemia mielógena aguda que implica MALT1, tumores de células germinales y neoplasia que implica células plasmáticas, tumores cerebrales incluyendo glioblastoma, adenomas hepáticos, meduloblastoma, mesotelioma, diferentes

tipos de melanomas y mieloma múltiple, carcinoma de células claras, o adenocarcinoma de pulmón, mama, vejiga, piel, cerebro, colon, estómago, cuello del útero, útero, próstata, hígado y riñón, psoriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad BENTA, colitis ulcerosa, pancreatitis, fiebre reumática, o artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, enfermedad celíaca, gota, rechazo de órgano o trasplante, rechazo crónico de aloinjerto, enfermedad aguda o crónica de injerto contra huésped, enfermedad de Behcet, uveítis, dermatitis incluyendo dermatitis atópica, dermatomiositis, inflamación de los músculos esqueléticos que conduce a polimiositis, miastenia gravis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, trastornos de ampollas, síndromes de vasculitis, púrpura de Hennoch-Schonlein, o vasculitis por inmunocomplejos, síndrome de Sjoren, asma, bronquitis, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, y enfermedades respiratorias que implican a los pulmones, que conducen a dificultad y fallo respiratorio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con uno o más medicamentos diferentes adecuados, su composición farmacéutica, método para elaborar el compuesto, su uso como inhibidor de MALT1, y su utilidad terapéutica en el tratamiento, o mejora de diversas afecciones patológicas. Los compuestos son de fórmula (I) a continuación:



(I)

en la que,

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo;

R^2 se selecciona de -

a) alquilo o alquilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $-OR^4$, -

C(=O)OH, $-SO_2$(alquilo), -C(=O)O(alquilo), $-NR^5R^{5a}$, $-NR^5C(=O)R^6$, $-C(=O)R^6$, y $-C(=O)NR^5R^{5a}$,

b) cicloalquilo o cicloalquilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, $-OR^4$, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), $-C(=O)R^6$, y $-C(=O)NR^5R^{5a}$,

c) cicloalquenilo,

d) ciano,

e) arilo sustituido o sin sustituir,

f) heteroarilo sustituido o sin sustituir,

g) heterociclilo o heterociclilo sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y cuando está sustituido en un átomo de carbono del anillo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo, $-OR^4$, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, $-C(=O)NR^5N^{5a}$, $-N(H)C(=O)$(alquilo), $-N(H)R^5$, y $-N(alquilo)_2$, y cuando el grupo heterociclo está sustituido en un nitrógeno del anillo, está sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -

SO_2(alquilo), $-C(=O)R^6$, $^-C(=O)O$(alquilo), $-C(=O)N(H)R^5$, y $-C(=O)N$(alquilo)R^5, y

h) $-NR^aR^b$, en la que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, cicloalquilo, y alquilo o alquilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, cicloalquilo, $-OR^4$, y arilo sustituido o sin sustituir;

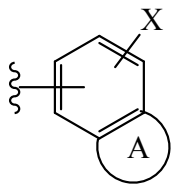
R^3 se selecciona de -

a) heteroarilo o heteroarilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, $-COOR^{4b}$, $-OR^{4a}$, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, nitro, $-SO_2$alquilo, $-SO_2NH$(alquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(CF_3)$, $-SO_2N$(alquilo)$_2$, $-NHSO_2$(alquilo), $-COR^6$, $-CON(H)OH$, $-CONR^5R^{5a}$, $-N(R^5)COR^{5a}$, y $-NR^5R^{5a}$,

b) arilo o arilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, $-COOR^{4b}$, $-OR^{4a}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, nitro, $-SO_2$alquilo, $-SO_2NH$(alquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(CF_3)$, -

$SO_2N(alquilo)_2$, $-NHSO_2(alquilo)$, $-COR^6$, $-CONR^5R^{5a}$, $-CO(NH)OH$, $-N(R^5)COR^{5a}$, $-NR^5R^{5a}$, y heteroarilo o heteroarilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo sustituido o sin sustituir,

c) heterociclilo o heterociclilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de oxo (=O) y alquilo sustituido o sin sustituir, y

d) 

, en la que, X es halógeno y el anillo A es un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, O, y N, que está opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O);

R^4 se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo, y alquilo sustituido o sin sustituir;

R^{4a} se selecciona de

a) hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo, y

b) alquilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -O-alquilo, $-NR^5R^{5a}$, y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R^{4b} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^5 y R^{5a} se seleccionan cada uno independientemente de

a) hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo,

b) alquilo sustituido con –O-alquilo, $-NH_2$, y $-CONH_2$,

c) heteroarilo, y

d) heterociclilo sustituido con alquilo; y

R^6 se selecciona de alquilo, heterociclilo, y cicloalquilo;

cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^7$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$(alquilo), $-NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(=O)R^9$, y $-C(=O)NR^8R^{8a}$;

cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-OR^7$, $-NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^8R^{8a}$, $-SO_2$-alquilo, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$-alquilo, y haloalquilo;

cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR^7, -NR^8R^{8a}, -$NR^7C(=O)R^9$, -$C(=O)R^9$, -$C(=O)NR^8R^{8a}$, -SO_2-alquilo, -C(=O)OH, y -C(=O)O-alquilo;

cuando el grupo heterociclo está sustituido, está sustituido en un átomo de carbono del anillo o en un átomo hetero del anillo, y cuando está sustituido en un átomo de carbono del anillo, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, cicloalquilo, perhaloalquilo, -OR^7, -$C(=O)NR^8R^{8a}$, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, -N(H)C(=O)(alquilo), -$N(H)R^8$, y -$N(alquilo)_2$; y cuando el grupo heterociclo está sustituido en un nitrógeno del anillo, está sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -SO_2(alquilo), -$C(=O)R^9$, y -C(=O)O(alquilo); cuando el grupo heterociclo está sustituido en un azufre del anillo, está sustituido con 1 o 2 grupos oxo (=O);

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo, perhaloalquilo, y cicloalquilo;

R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo; y

R^9 se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

De acuerdo con una realización de la invención, R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir.

En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, y $-CF_3$.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona de

a) alquilo o alquilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $-OR^4$, $-NR^5R^{5a}$, y arilo sustituido o sin sustituir,

b) cicloalquilo o cicloalquilo sustituido con alquilo sustituido o sin sustituir,

c) cicloalquenilo,

d) arilo sustituido o sin sustituir,

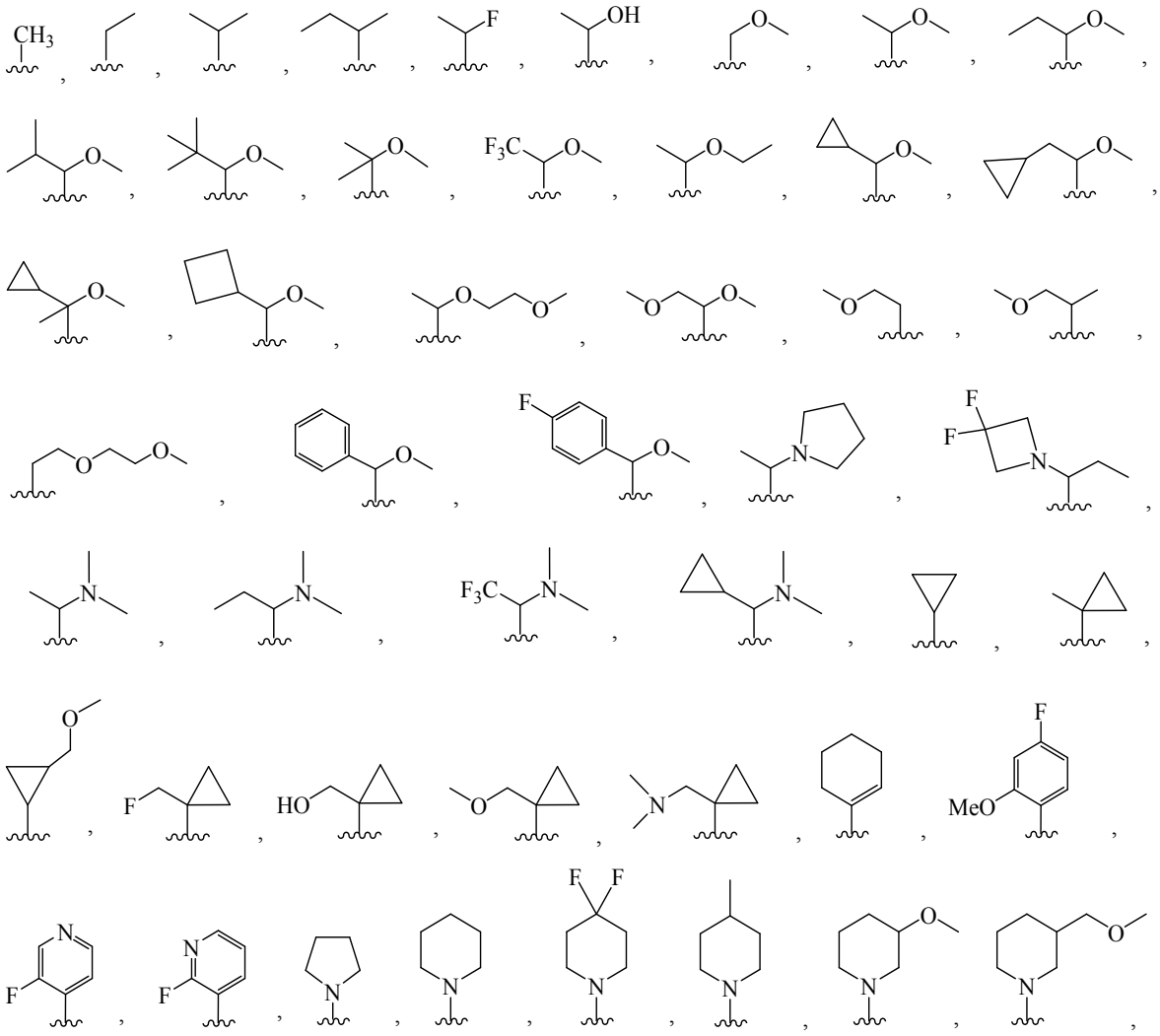
e) heteroarilo sustituido o sin sustituir,

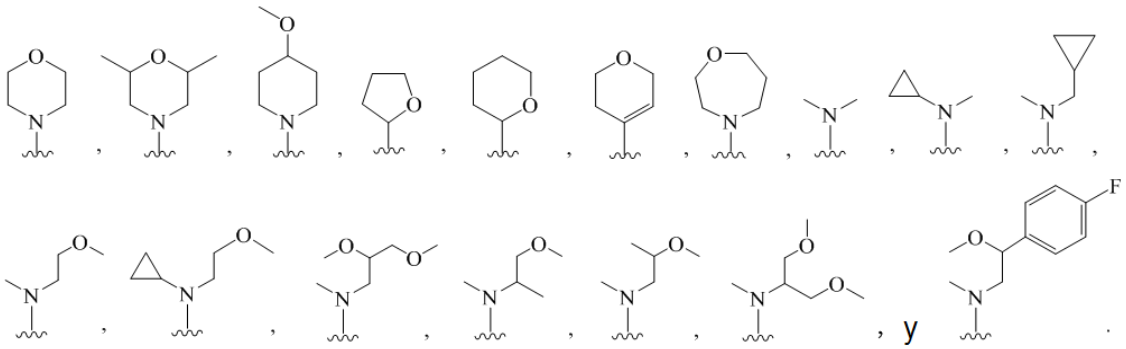
f) heterociclilo o heterociclilo sustituido en un átomo de carbono del anillo con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, $-OR^4$, y alquilo sustituido o sin sustituir, y

g) $-NR^aR^b$, en la que R^a y R^b se seleccionan independientemente de cicloalquilo y alquilo o alquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo, $-OR^4$, y arilo sustituido o sin sustituir.

En ciertas realizaciones, R^2 se selecciona de



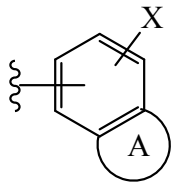


En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^3 se selecciona de

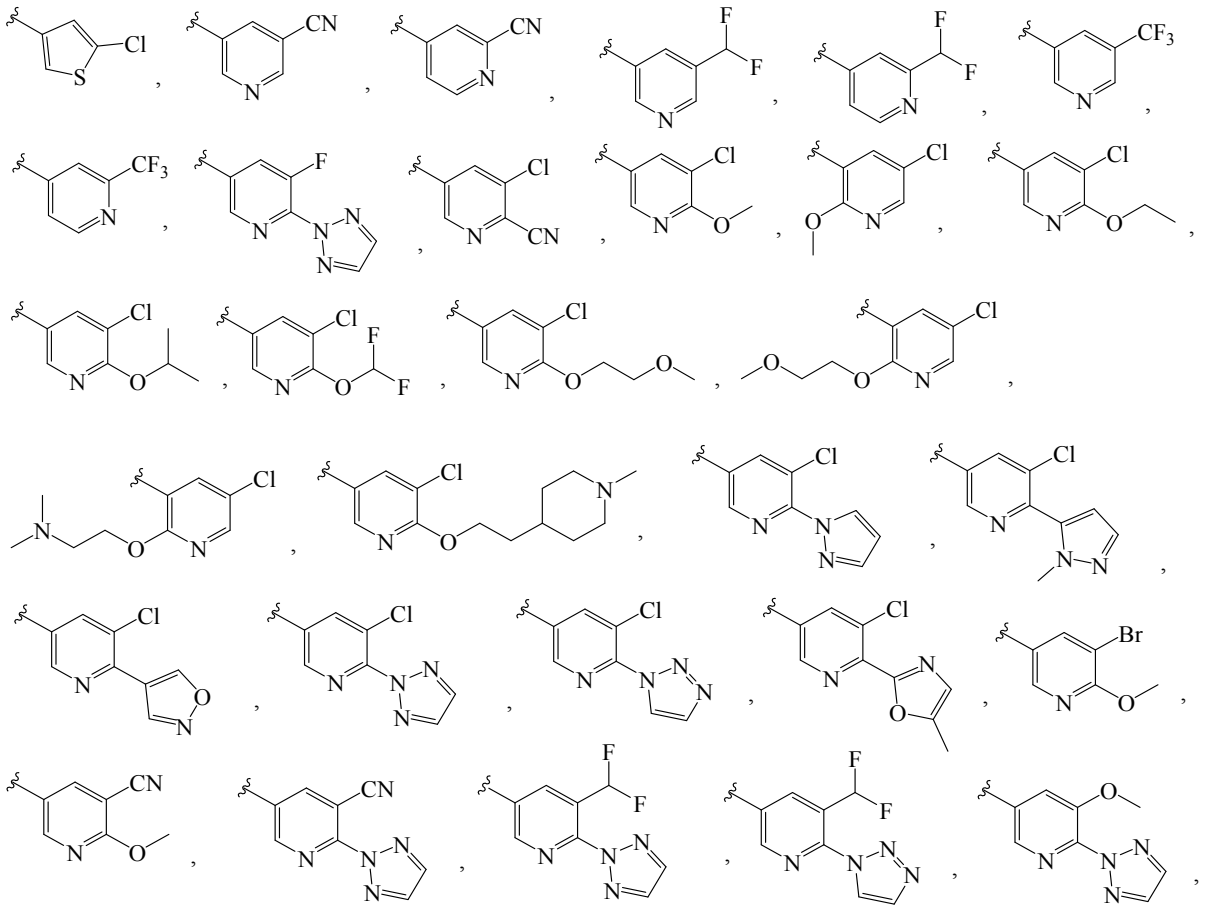
a) heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, $-OR^{4a}$, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir,

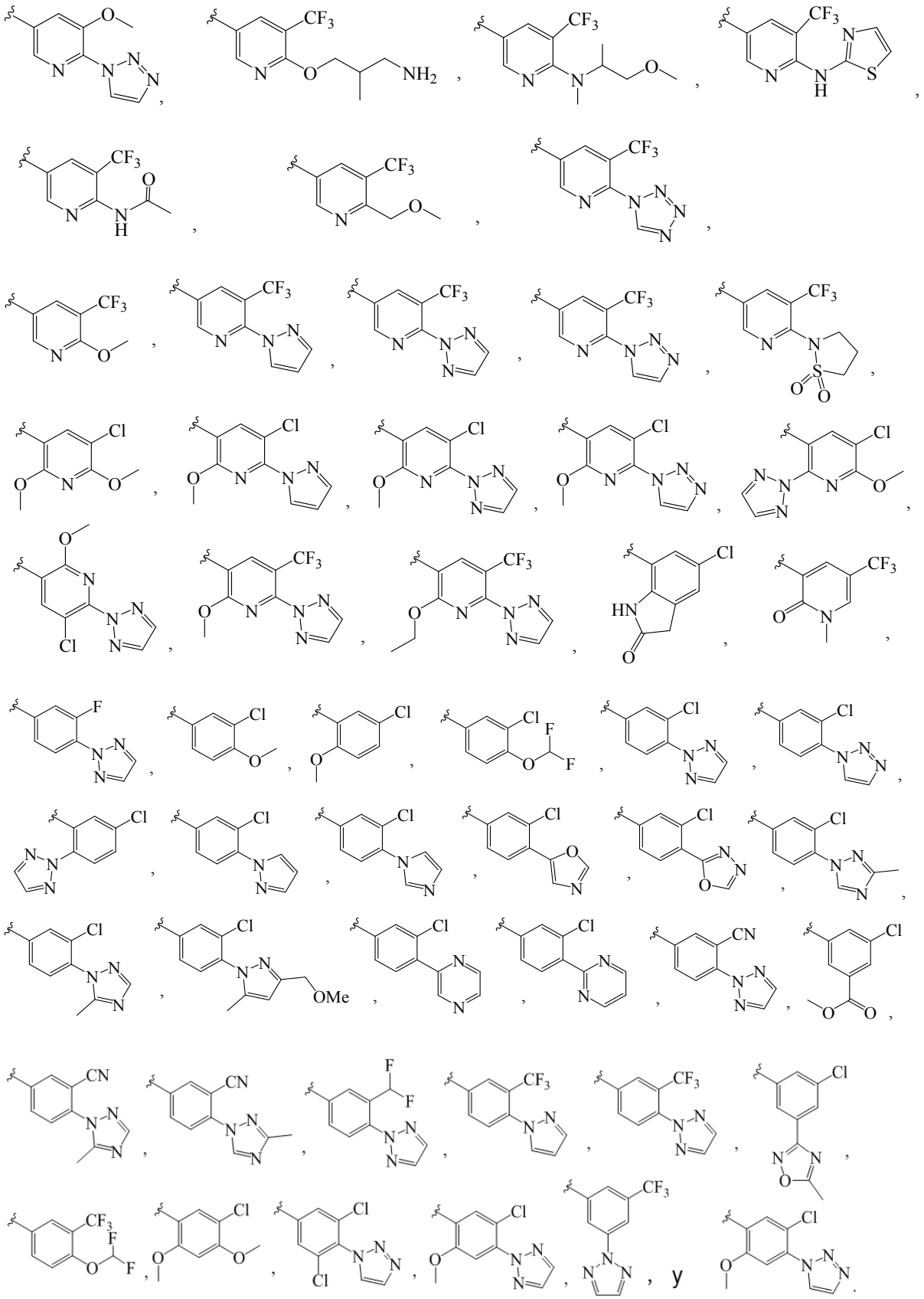
b) arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, $-OR^{4a}$, $-COOR^{4b}$, alquilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo o heteroarilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo sustituido o sin sustituir,

c) heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de oxo (=O) y alquilo sustituido o sin sustituir, y

d)  , en la que, X es cloro y el anillo A es un anillo heterocíclico que contiene N, que está opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O).

En ciertas realizaciones, R^3 se selecciona de





En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^4 se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{4a} se selecciona de alquilo o alquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -O-alquilo, $-NR^5R^{5a}$, y heterociclilo sustituido o sin sustituir.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{4b} es alquilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^5 y R^{5a} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo.

Cuando se indica un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo de C_1 a C_{20}, etc.), se contempla específicamente que también se puede usar cualquier sub-intervalo o número individual de átomos de carbono que se encuentren dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, por ejemplo, la mención de un intervalo de 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, C_1 a C_6), 2-6 átomos de carbono (por ejemplo, C_2 a C_6), 3-6 átomos de carbono (por ejemplo, C_3 a C_6), como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por

ejemplo, alquilo, etc.) al que se hace referencia en el presente documento incluye y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5, y/o 6 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier sub-intervalo del mismo (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, según sea apropiado).

Los términos generales utilizados en la fórmula se pueden definir de la siguiente manera; sin embargo, el significado indicado no debe interpretarse como limitante del alcance del término *per se*.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, la cadena de alquilo puede contener de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, la cadena de alquilo puede

contener hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo como se define anteriormente en el presente documento en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo está sustituido con halógeno. El grupo haloalquilo se ilustra por clorometilo, 1-cloroetilo y similares.

El término "perhaloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo como se define anteriormente en el presente documento en el que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos con halógeno. El grupo perhaloalquilo se ilustra por trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un sistema anular no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, preferiblemente un anillo de cicloalquilo

monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los sistemas anulares bicíclicos incluyen un sistema anular monocíclico fusionado a través de un enlace con otro sistema cíclico que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los anillos bicíclicos también incluyen sistemas espirocíclicos en los que el segundo anillo se anula en un solo átomo de carbono. Los sistemas anulares bicíclicos también se ilustran mediante un sistema anular monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente alquileno. Los ejemplos representativos de sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptanos, octahidro-1H-indeno, espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-

2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno]. Los sistemas anulares tricíclicos son los sistemas en los que los sistemas bicíclicos como se han descrito anteriormente se anulan adicionalmente con el tercer anillo, que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los sistemas anulares tricíclicos también se ilustran mediante un sistema anular bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un enlace o un puente alquileno. Los ejemplos representativos de sistemas anulares tricíclicos incluyen, pero sin limitación, triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonano, y triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano (adamantano).

El término "cicloalquenilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un doble enlace.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo,

fluorenilo, indenilo, azulenilo y similares. El grupo arilo también incluye hidrocarburos aromáticos bicíclicos y tricíclicos parcialmente saturados, por ejemplo, tetrahidro-naftaleno. El grupo arilo también incluye sistemas bicíclicos como el 2,3-dihidro-inden-5-ilo y el 2,3-dihidro-1-indenona-5-ilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos del anillo seleccionados de O, N o S, y siendo el resto de los átomos del anillo carbono (con átomos de hidrógeno, a menos que se indique otra cosa), en donde al menos un anillo en el sistema anular es aromático. El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, también incluye un sistema anular aromático bicíclico y tricíclico parcialmente saturado, por ejemplo, 2,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-1-isobenzofuranona-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, y 2,3-dihidro-1-isoindolinona-5-ilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3, o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo puede estar sustituido por un sustituyente. Los ejemplos grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizinilo, imidazopiridilo, imidazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c] isoxazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-

isobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-1-isobenzofuranona-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, 2,3-dihidro-1-isoindolinona-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzotien-4-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo y similares.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo "cicloalquilo" o "cicloalquenilo" en el que uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos/grupos seleccionados de N, S, SO_2 y O. El heterociclo puede estar conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo,

isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo, y tritianilo. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero sin limitación, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El término heterociclo también incluye sistemas heterocíclicos puenteados y espiro tales como azabiciclo[3.2.1]octano, azabiciclo[3.3.1]nonano, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 3-

azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 6-azaespiro[2.5]octan-6-ilo, 5-azaespiro[2.5]octan-5-ilo, 4-azaespiro[2.4]heptan-4-ilo, y similares.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El grupo halógeno se ilustra con flúor, cloro y bromo.

El término "oxo" significa un oxígeno divalente (= O) unido al grupo parental. Por ejemplo, oxo unido a carbono forma un carbonilo, oxo sustituido en ciclohexano forma una ciclohexanona, y similares.

El término "anulado" significa que el sistema anular en consideración se anula con otro anillo en un átomo de carbono del sistema cíclico o a través de un enlace del sistema cíclico como en el caso de los sistemas anulares fusionados o espiro.

El término "puente" significa que el sistema anular en consideración contiene un puente de alquileno que tiene de 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos de anillo no adyacentes.

Un compuesto, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con un

medicamento adecuado, su composición farmacéutica del mismo como se describe anteriormente en el presente documento, en donde el compuesto de fórmula general (I) se selecciona del grupo que consiste en:

1. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo [5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 1);

2. 1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 2);

3. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 3);

4. 1-(5-Cloro-6-etoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 4);

5. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea (Compuesto 5);

6. 1-(5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2 metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 6);

7. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 7);

8. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 8);

9. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 9);

10. 1-(5-Cianopiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 10);

11. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-(difluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 11);

12. 1-(2-Cianopiridin-4-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 12);

13. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2,7-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 13);

14. 1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(2,7-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 14);

15. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 15);

16. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 16);

17. 1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 17);

18. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3-fluoropiridin-4-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 18);

19. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 19);

20. 1-(5-Cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 20);

21. 1-(5-Cloro-2-oxoindolin-7-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 21);

22. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 22);

23. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 23);

24. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 24);

25. 1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-etil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 25);

26. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-etil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 26);

27. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 27);

28. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 28);

29. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 29);

30. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 30);

31. 1-(5-Cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-etiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 31);

32. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 32);

33. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(2-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 33);

34. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1,2-dimetoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 34);

35. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 35);

36. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 36);

37. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(4-metilpiperidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 37);

38. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 38);

39. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 39);

40. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(piperidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 40);

41. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 41);

42. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 42);

43. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((2,3-dimetoxipropil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 43);

44. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 44);

45. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 45);

46. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((1,3-dimetoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 46);

47. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((2-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 47);

48. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 48);

49. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 49);

50. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 50);

51. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 51);

52. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 52);

53. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 53);

54. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 54);

55. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((2-metoxipropil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 55);

56. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 56);

57. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 57);

58. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 58);

59. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclohex-1-en-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 59);

60. 1-(5-Cloro-6-cianopiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 60);

61. 1-(5-Cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 61);

62. 1-(5-Ciano-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 62);

63. 1-(3-Cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 63);

64. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 64);

65. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 65);

66. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 66);

67. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 67);

68. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 68);

69. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 69);

70. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 70);

71. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-hidroxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 71);

72. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-fluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 72);

73. 1-(5-Cloro-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 73);

74. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-

(dimetilamino)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 74);

75. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 75);

76. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 76);

77. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(1-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 77);

78. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 78);

79. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 79);

80. 1-(7-(1-Metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-metoxi-6-(2H-

1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 80);

81. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 81);

82. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 82);

83. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 83);

84. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 84);

85. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 85);

86. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-((4-

fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 86);

87. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 87);

88. 1-(2-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 88);

89. 1-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 89);

90. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 90);

91. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 91);

92. 1-(5-Cloro-6-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 92);

93. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 93);

94. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 94);

95. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 95);

96. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(2-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 96);

97. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(2-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 97);

98. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(2-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 98);

99. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 99);

100. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 100);

101. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 101);

102. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 102);

103. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-(trifluorometil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 103);

104. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-

(trifluorometil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 104);

105. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 105);

106. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 106);

107. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 107);

108. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 108);

109. 1-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 109);

110. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(dimetilamino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 110);

111. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(pirrolidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 111);

112. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 112);

113. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 113);

114. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 114);

115. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 115);

116. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-etiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 116);

117. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 117);

118. 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 118);

119. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 119);

120. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 120);

121. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 121);

122. 1-(5-Cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 122);

123. 1-(5-Cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 123);

124. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 124);

125. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 125);

126. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 126);

127. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 127);

128. 1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 128);

129. 1-(5-Cianopiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 129);

130. 1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 130);

131. 1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 131);

132. 1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 132);

133. 1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea (Compuesto 133);

134. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 134);

135. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 135);

136. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 136);

137. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 137);

138. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 138);

139. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 139);

140. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 140);

141. 1-(6-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 141);

142. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 142);

143. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 143);

144. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 144);

145. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 145);

146. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 146);

147. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 147);

148. 1-(5-Cloro-6-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 148);

149. 1-(5-Cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 149);

150. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 150);

151. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 151);

152. 3-cloro-5-(3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)ureido)benzoato de metilo (Compuesto 152);

153. 1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 153);

154. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 154);

155. 1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 155);

156. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 156);

157. 1-(7-(*sec*-butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 157);

158. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 158);

159. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 159);

160. 1-(5-Cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 160);

161. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 161);

162. 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 162);

163. 1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 163);

164. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 164);

165. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 165);

166. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 166);

167. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 167);

168. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 168);

169. 1-(3-Cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 169);

170. 1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(3,5-dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)urea (Compuesto 170);

171. 1-(3-Ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 171);

172. 1-(3-Ciano-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 172);

173. 1-(3-Cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 173);

174. 1-(3-Cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 174);

175. 1-(5-Bromo-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 175);

176. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(metoximetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 176);

177. 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 177);

178. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 178);

179. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(1-

metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 179);

180. 1-(2-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 180);

181. 1-(5-Cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 181);

182. 1-(3-Cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 182);

183. 1-(3-Cloro-4-(3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 183);

184. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 184);

185. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 185);

186. 1-(5-Cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 186);

187. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 187);

188. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 188);

189. 1-(5-Clorotiofen-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 189);

190. 1-(5-Clorotiofen-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 190);

191. 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 191);

192. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 192);

193. 1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 193);

194. 1-(5-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 194);

195. 1-(5-Cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 195);

196. 1-(5-Cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 196);

197. 1-(5-Cloro-6-(isoxazol-4-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 197);

198. 1-(3-Cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 198);

199. 1-(3-Cloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 199);

200. 1-(5-Ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 200);

201. 1-(3-Cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 201);

202. 1-(3-Cloro-4-(pirimidin-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 202);

203. 1-(3-Cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 203);

204. 1-(3-Cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 204);

205. 1-(5-(Difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 205);

206. 1-(5-(Difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 206);

207. 1-(3-(Difluorometil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 207);

208. 1-(3-Ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 208);

209. 1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 209);

210. 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 210);

211. 1-(3-Fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 211);

212. 1-(5-Fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 212);

213. 1-(6-(1H-Pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-

2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 213);

214. 1-(4-(Difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 214);

215. 1-(3-Cloro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 215);

216. 1-(3-Cloro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 216);

217. 1-(3-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 217);

218. 1-(5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 218);

219. 1-(5-Cloro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 219);

220. 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-

2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 220);

221. 1-(2-Etoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 221);

222. 1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 222);

223. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 223);

224. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 224);

225. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 225);

226. 1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-etoxi-6-(2H-

1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 226);

227. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 227);

228. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 228);

229. 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 229);

230. 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 230);

231. 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 231);

232. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 232);

233. 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 233);

234. Clorhidrato de 1-(6-((S)-2-aminopropoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 234);

235. 1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(((R)-1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 235);

236. 1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 236);

237. N-(5-(3-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)ureido)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 237);

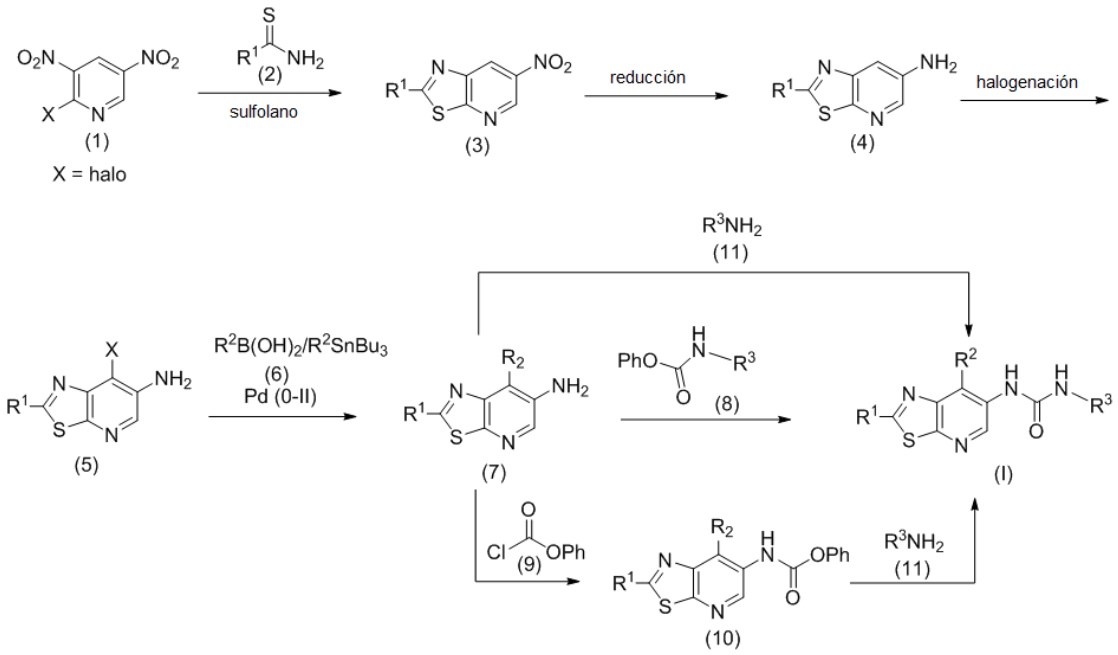
238. 1-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(metoximetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 238);

239. 1-(6-(1H-Tetrazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 239); y

240. 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(2-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 240).

De acuerdo con una característica de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante métodos ilustrados en los esquemas y ejemplos que se proporcionan en el presente documento a continuación. Sin embargo, no se debe interpretar que la divulgación limite el alcance de la invención que llega al compuesto de fórmula (I) como se divulga anteriormente en el presente documento.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1, R^2, R^3 son como se han definido en el presente documento anteriormente, pueden prepararse como se representa en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (3) pueden prepararse por la reacción de compuestos de fórmula (1) con tioamidas de fórmula (2) seguido de ciclación en sulfolano. Los compuestos de fórmula (3) pueden reducirse en las aminas correspondientes de fórmula (4) con agentes de reducción conocidos en la técnica. Aunque sin limitación, tales agentes de reducción incluyen la hidrogenación con paladio sobre carbono, reducciones de metales como hierro, estaño o cloruro de estaño y similares. Dicha reducción de

los compuestos de fórmula (3) se puede realizar en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; en condiciones ácidas que implican cloruro de amonio, ácido acético, ácido clorhídrico y similares o mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (4) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (5) a través de la halogenación por métodos conocidos en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (4) se tratan con N-halosuccinamidas tales como NBS, NIS y similares; o con bromo o cualquier otro agente de halogenación conocido en la técnica. Las reacciones de halogenación pueden realizarse en uno o más disolventes, por ejemplo, disolventes de éter tales como THF y similares; disolventes clorados tales como DCM, cloroformo y similares; ácidos tales como ácido acético y similares; amidas tales como DMF y similares o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (7) pueden prepararse por la reacción de compuestos de fórmula (5) con derivados de ácido borónico/estannano de fórmula

(6). La misma transformación también se puede realizar mediante otros métodos de acoplamiento adecuados conocidos en la técnica. La reacción anterior puede estar mediada por un catalizador adecuado conocido en la técnica tal como, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ o una o más mezclas de los mismos; un ligando adecuado conocido en la técnica tal como BINAP, xantphos, trifenilfosfina o una o más mezclas de los mismos; en presencia de una base adecuada, preferiblemente bases inorgánicas tales como carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio y carbonato de cesio, y fosfatos como fosfato de potasio, o una o más mezclas de los mismos. Como también se conoce en la técnica, tales reacciones se realizan en disolventes, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno; amidas tales como DMA, DMF y similares; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, DCM o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (8) se pueden preparar a partir de las aminas correspondientes

mediante reacción con cloroformiato de fenilo mediante los siguientes métodos conocidos en la técnica.

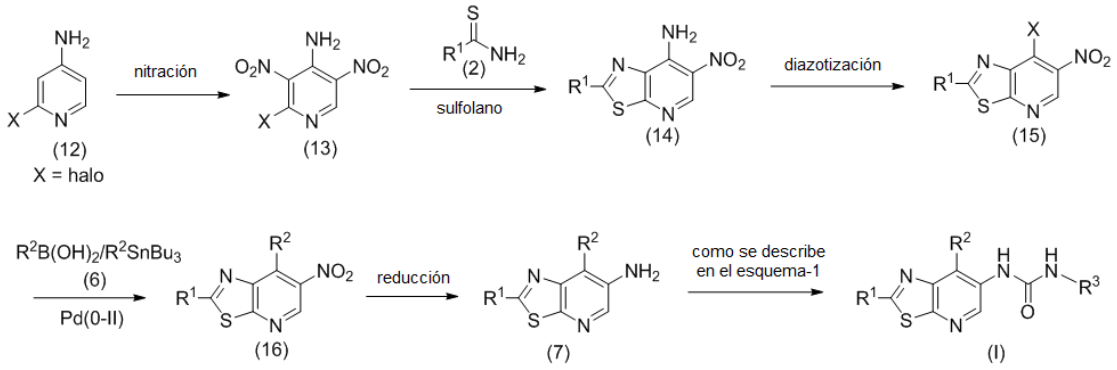
Los compuestos de fórmula (7) pueden convertirse posteriormente en los compuestos de la fórmula (I) mediante reacción con carbamatos de la fórmula (8). La misma transformación también se puede realizar mediante otros métodos conocidos en la técnica. La reacción anterior se puede realizar en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, etildiisopropilamina, piridina y similares. También conocidas en la técnica, tales reacciones se realizan en disolventes como éteres tales como THF, dioxano y similares; hidrocarburos tales como tolueno y similares; hidrocarburos halogenados como DCM; sulfóxidos como DMSO o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (7) también pueden transformarse en los compuestos de fórmula (I) mediante el tratamiento con cloroformiatos tal como cloroformiato de fenilo de fórmula (9) para proporcionar carbamatos de fórmula (10) mediante los siguientes métodos conocidos en la técnica, seguido de tratamiento con aminas de fórmula (11)

siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe para la conversión de compuestos de fórmula (7) a (I). Los compuestos de fórmula (11) están disponibles comercialmente o pueden prepararse siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en los esquemas sintéticos en el presente documento.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (7) se pueden transformar en compuestos de la presente invención de fórmula (I) tratando con la amina de fórmula (11) usando reactivos de acoplamiento, aunque sin limitación, tal como trifosgeno, carbonil diimidazol, diciclohexil carbodiimida, carbonato de dietilo y similares; en uno o más disolventes como DCM, THF, tolueno, DMF, DMA o una o más mezclas de los mismos.

Esquema 2



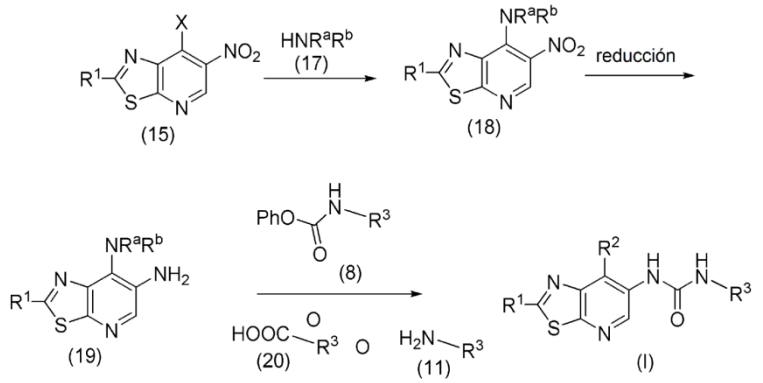
Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar siguiendo los métodos como se describe en el Esquema 2. Nitración de los compuestos de fórmula (12) con agentes de nitración tales como ácido nítrico, nitrato de potasio y similares en ácidos tales como ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido acético y similares; anhídridos como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares; o una o más mezclas de los mismos, proporciona los compuestos de fórmula (13) o mediante los métodos conocidos en la técnica. La reacción de los compuestos de fórmula (13) con tioamidas de fórmula (2) seguida de ciclación en sulfolano siguiendo los métodos descritos en la técnica proporciona los compuestos de fórmula (14). El tratamiento de los compuestos de fórmula (14) en condiciones de reacción de Sandmeyer puede proporcionar los compuestos de fórmula (15). La reacción anterior se puede realizar con nitritos tales como nitrito de sodio, nitrito de tri-butilo y similares; haluros de cobre como cloruro de cobre, bromuro de cobre, yoduro de cobre y similares. Los disolventes utilizados para la transformación anterior son, por ejemplo,

acetonitrilo y la transformación se realiza en un medio ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (15) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (16) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 sintético para la transformación de compuestos de fórmulas (5) a (7).

La reducción del grupo nitro de los compuestos de fórmula (16) para producir los compuestos de fórmula (7) se puede realizar utilizando hidrogenación en paladio sobre carbono o metales como hierro, estaño o cloruro de estaño en medios ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico en presencia de disolventes próticos como metanol, etanol o una o más mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (7) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de fórmula (I) siguiendo los métodos como se describe en el Esquema general 1.

Esquema-3



En otra realización, los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema-3. Los compuestos de fórmula (15) pueden hacerse reaccionar con aminas de fórmula (17) para proporcionar los compuestos de fórmula (18). La reacción anterior se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como un hidruro metálico, por ejemplo, hidruro de sodio y similares; una base orgánica tal como trietilamina, etildiisopropilamina, y similares; o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares. Dichas reacciones de aminación se pueden realizar en uno o más disolventes tales como éteres, por ejemplo, THF, dioxano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares;

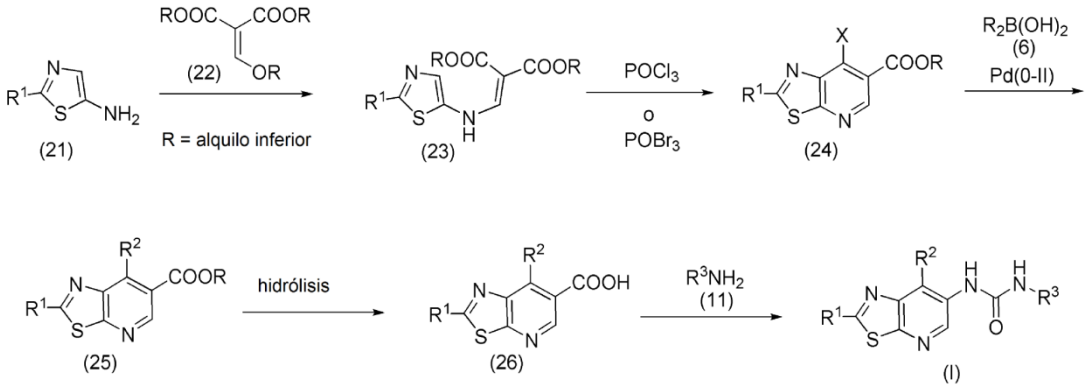
hidrocarburos tales como tolueno y similares; o amidas tales como DMF, DMA y similares o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (18) pueden reducirse en las aminas de fórmula (19) con un agente de reducción conocido en la técnica. Aunque sin limitación, tales agentes de reducción incluyen la hidrogenación con paladio sobre carbono, reducciones de metales como hierro, estaño o cloruro de estaño y similares. La reducción de los compuestos de fórmula (18) puede realizarse en uno o más disolventes como éteres tales como THF, dioxano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; ácidos tales como ácido acético y similares; o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (19) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) mediante reacción con los compuestos de la fórmula (8) siguiendo los métodos descritos en el Esquema-1 para la reacción de los compuestos de fórmula (7) a (I). Como alternativa, la misma transformación también puede realizarse haciendo reaccionar mediante reacción con los compuestos de fórmula (20). Los agentes de

acoplamiento utilizados para dicha transformación son DPPA, azida de sodio o cualquier otro agente conocido en la técnica. Las bases utilizadas para dicha reacción son bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina y similares. La reacción de acoplamiento puede realizarse en disolventes como éteres tales como dioxano, THF y similares; hidrocarburos como tolueno y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares; nitrilos tales como acetonitrilo y similares o una o más mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (19) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de fórmula (I) por tratamiento con las aminas de fórmula (11) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe para la conversión de compuestos de fórmula (7) a (I), representada en el Esquema 1.

Esquema-4

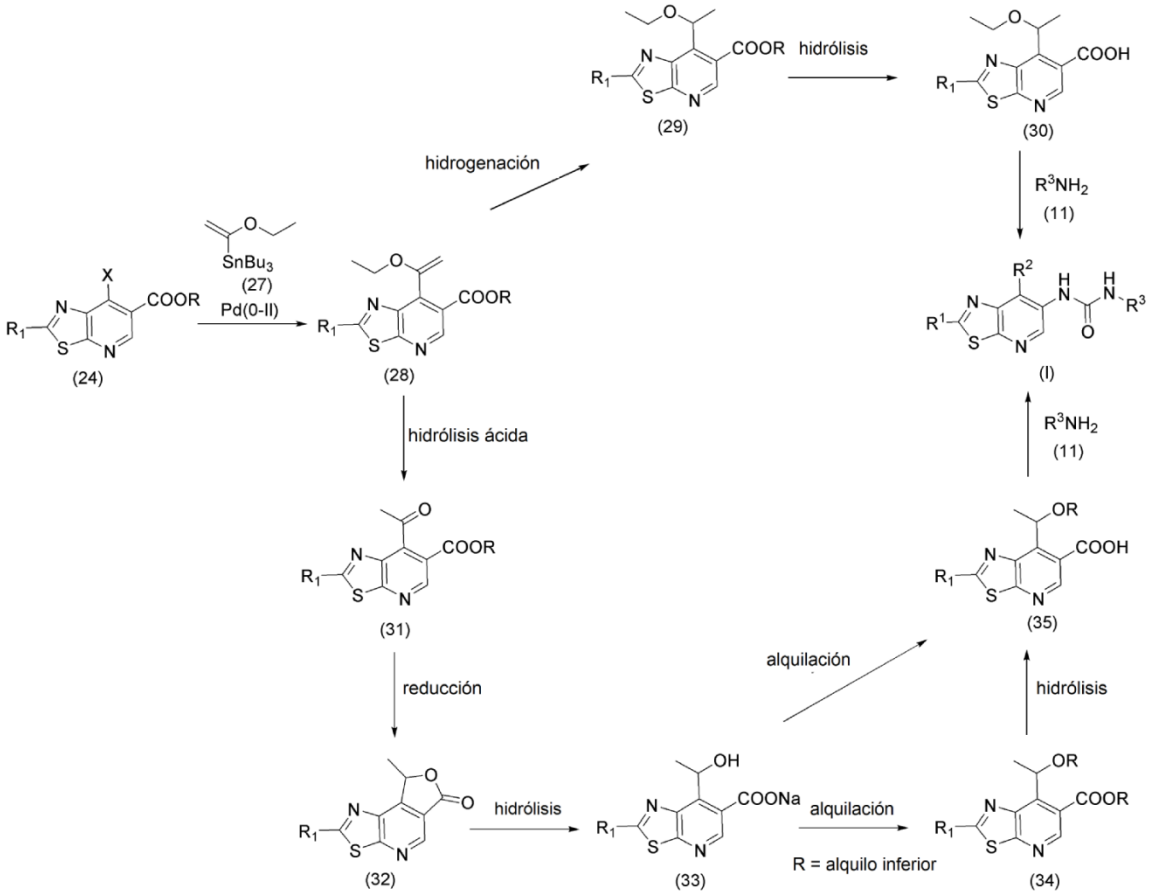


El Esquema 4 representa un método de preparación de los compuestos de fórmula (I) partiendo de los derivados de amina de la fórmula (21), que experimenta la reacción de sustitución de Michael con 2-(alcoximetilen)malonato de dialquilo (22) para proporcionar los compuestos de fórmula (23). Dichas reacciones pueden realizarse puras o en disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y similares; o por métodos conocidos en la técnica. El tratamiento de los compuestos de fórmula (23) con reactivos de halogenación tales como $POCl_3$ o $POBr_3$ causa la ciclación del anillo seguida de halogenación en un paso y conduce a los compuestos de fórmula (24). Dichas reacciones pueden realizarse puras o en presencia de hidrocarburos tales como tolueno, xileno y similares o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (24) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (25) mediante reacción con derivados de ácido borónico de la fórmula (6) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe para la preparación de los compuestos de la fórmula (7) en el Esquema-1. La hidrólisis de los compuestos de la fórmula (25) usando una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares; en un disolvente tal como THF, agua, metanol, etanol o una o más mezclas de los mismos para proporcionar los ácidos correspondientes de la fórmula (26).

Los ácidos carboxílicos de fórmula (26) se pueden transformar por tratamiento con DPPA y una base de amina terciaria para generar acil azidas que experimentan transposición (transposición de Curtius) al calentarse para formar isocianatos intermedios que pueden interceptarse por las aminas apropiadas de fórmula (11) para proporcionar derivados de urea de fórmula (I).

Esquema-5



En otra realización, como se describe en el Esquema 5, los compuestos de la fórmula (24) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (28) mediante reacción con derivados de estannano de la fórmula (27) siguiendo los métodos conocidos en la técnica. La misma transformación también se puede realizar mediante otros métodos de acoplamiento adecuados conocidos en la técnica. La reacción anterior puede mediarse por un catalizador adecuado conocido en la técnica, tal como $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ o una o más mezclas de

los mismos; un ligando adecuado conocido en la técnica tal como BINAP, xanthophos, trifenilfosfina o una o más mezclas de los mismos. Como se conoce también a partir de la técnica, dichas reacciones se realizan en los disolventes como éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y similares; hidrocarburos como tolueno; amidas tales como DMA, DMF y similares o una o más mezclas de los mismos.

La hidrogenación de los compuestos de la fórmula (28) pueden proporcionar los compuestos de la fórmula (29). Dicha reacción puede realizarse, aunque sin limitación, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio y similares en presencia de una atmósfera de hidrógeno; en uno o más disolventes como éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; o una o más mezclas de los mismos.

La hidrólisis de los compuestos de la fórmula (29) usando la base o las bases tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares; en disolventes como THF, agua, metanol, etanol o una o más mezclas de los mismos

proporcionan los ácidos correspondientes de la fórmula (30).

Los ácidos carboxílicos de fórmula (30) se pueden transformar por tratamiento con DPPA y una base de amina terciaria para dar acil azidas que experimentan transposición (transposición de Curtius) al calentarse para formar isocianatos intermedios que pueden interceptarse por las aminas apropiadas de fórmula (11) para proporcionar derivados de urea de fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (28) pueden someterse a hidrólisis ácida usando ácidos tales como ácido clorhídrico y similares; en uno o más disolventes como 1,4-dioxano, THF o una o más mezclas de los mismos para proporcionar los compuestos de la fórmula (31).

La reducción de los compuestos de cetona de la fórmula (31) experimenta la lactonización in situ para proporcionar compuestos de la fórmula (32) mediante el tratamiento con un agente de reducción, aunque sin limitación, tal como borohidruro de sodio, boruro de níquel, boruro de cobalto, hidruro de diisobutil aluminio, y similares, en uno o más

disolventes, por ejemplo, metanol, etanol, THF o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (33) pueden prepararse por hidrólisis de los compuestos de la fórmula (32). Dicha transformación se realiza usando la base o las bases tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares; en disolventes como THF, agua, metanol, etanol o una o más mezclas de los mismos.

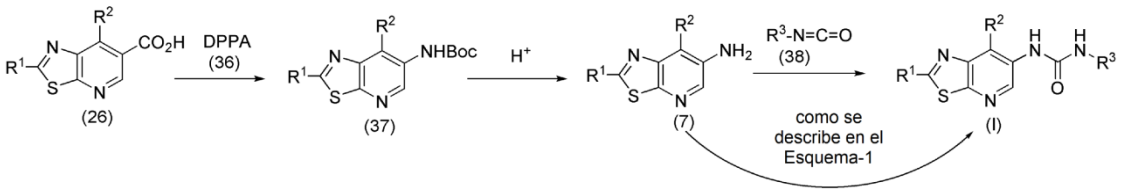
La alquilación de los compuestos de la fórmula (33) con haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo; usando una base tal como hidruro de sodio, hexametildisilazina de litio, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato de sodio y similares, en uno o más disolventes tales como DMF, DMA, THF, tolueno o una o más mezclas de los mismos para proporcionar los compuestos de la fórmula (34).

Tras la hidrólisis, los compuestos de la fórmula (34) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (35) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe para los compuestos de fórmula (29).

Los compuestos de la fórmula (33) también pueden convertirse en los compuestos de fórmula (35) por tratamiento con haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo; usando bases tales como hidruro de sodio, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico y similares; en uno o más disolventes tales como DMF, DMA, THF o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (35) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) mediante reacción con amina de fórmula (11) siguiendo los métodos descritos para los compuestos de fórmula (30).

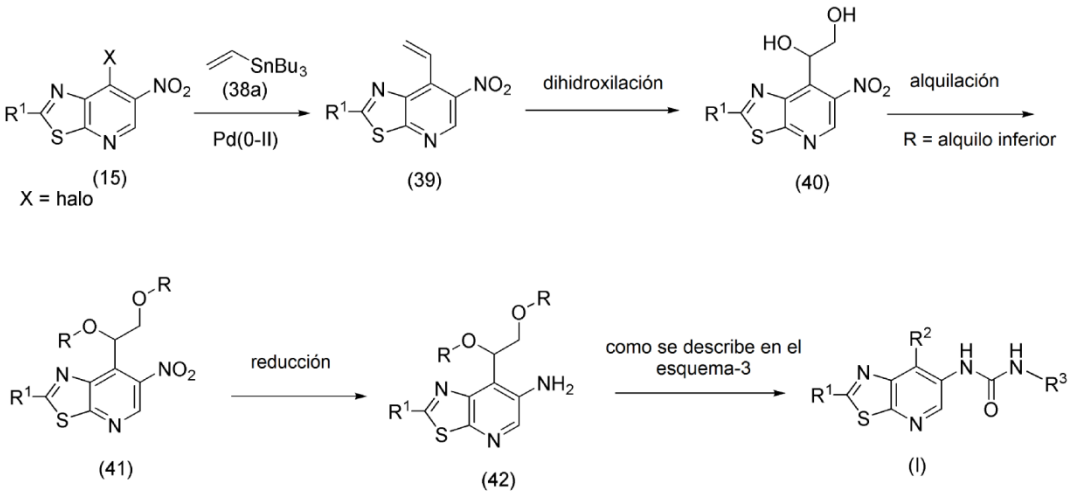
Esquema-6



El Esquema 6 representa el método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (I). El ácido carboxílico de fórmula (26) experimenta una transposición de Curtius en presencia de difenil fosforil azida (36) y una base de amina terciaria para proporcionar el correspondiente intermedio de

isocianato que puede ser interceptado por *terc*-butanol para proporcionar compuestos amino protegidos con t-butoxi-carbonilo de fórmula (37). La desprotección de los compuestos de fórmula (37) puede realizarse en condiciones ácidas usando HCl o TFA para proporcionar las aminas correspondientes de fórmula (7). Las aminas de fórmula (7) pueden transformarse en los compuestos de fórmula (I) mediante reacción con isocianatos de fórmula (38) en presencia de bases de amina terciaria; en disolventes como THF, DCM o 1,4-dioxano para proporcionar los compuestos de fórmula (I) o como se describe en el esquema sintético-1. Los compuestos de fórmula (38) están disponibles comercialmente o pueden prepararse siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en los esquemas sintéticos.

Esquema 7



En otra realización, como se describe en el Esquema 7, los compuestos de fórmula (15) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (39) mediante reacción con derivados de estannano de la fórmula (38a) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (5) a los compuestos de la fórmula (7).

La dihidroxilación de los compuestos de la fórmula (39) siguiendo los métodos conocidos en la técnica puede proporcionar los compuestos de la fórmula (40). La reacción anterior puede realizarse usando oxidantes como $KMnO_4$, OsO_4, RuO_4 y similares o en las condiciones de dihidroxilación de Sharpless como se conoce en la técnica en uno o más disolventes como agua, THF, 1,4-dioxano y

similares; alcoholes tales como metanol, etanol terc-butanol y similares; o una o más mezclas de los mismos.

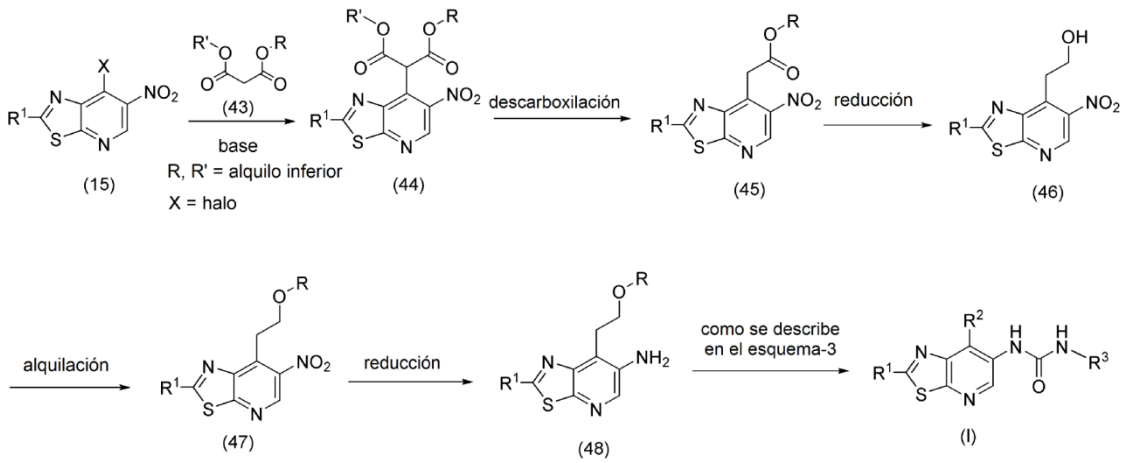
La alquilación de los compuestos de la fórmula (40) usando las bases como, hidruro de sodio, hexametildisilazina de litio, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico y similares; y reactivos de alquilación como tetrafluoroborato de trimetiloxonio; haluros de alquilo, tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo en uno o más disolventes tales como DCM, DMF, DMA, THF, tolueno o una o más mezclas de los mismos para proporcionar los compuestos de fórmula (41).

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (41) para producir los compuestos de la fórmula (42) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (3) a los compuestos de la fórmula (4).

Los compuestos de la fórmula (42) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos

conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 para la transformación de los compuestos de fórmula (19) a los compuestos de fórmula (I).

Esquema 8



El Esquema 8 representa el método de preparación de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (15) pueden tratarse con derivados de malonato mixtos de fórmula (43) en condiciones básicas para proporcionar los compuestos de la fórmula (44). La reacción anterior puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS, n-BuLi, metal hidruros como hidruro sódico y similares; Dichas reacciones de acoplamiento se realizan en uno o más disolventes tales como éteres tales como THF, 1,4-

dioxano y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares o una o más mezclas de los mismos.

Los derivados de malonato de dialquilo simétricos y asimétricos de fórmula (44) se pueden descarboxilar para dar derivados de éster de la fórmula (45) en condiciones ácidas conocidas en la técnica. La reacción anterior puede realizarse usando ácidos como TFA, AcOH, HCl, PTSA y similares, o en condiciones básicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; en presencia de sales tales como cloruro de litio, cloruro de sodio, y similares. Tal transformación también puede conseguirse en condiciones de hidrogenación usando un catalizador de paladio en disolventes adecuados como THF, 1,4-dioxano, tolueno, metanol, etanol, y similares.

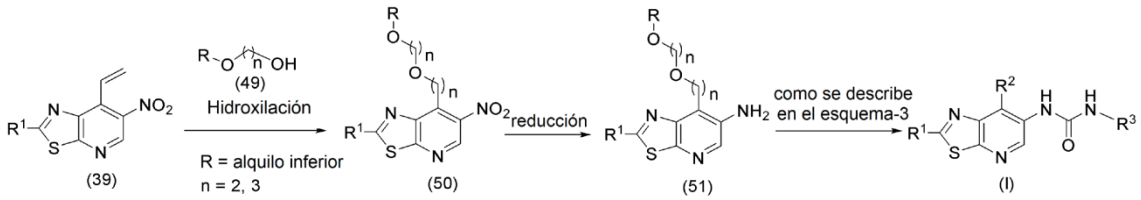
La reducción quimioselectiva de grupo éster en compuestos de fórmula (45) puede proporcionar los compuestos de la fórmula (46). La reducción puede realizarse usando DIBAL-H, $LiBH_4$ en disolventes como éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos tales como tolueno y similares; hidrocarburos halogenados como DCM y

alcoholes como metanol, etanol o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (46) pueden alquilarse por tratamiento con haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, o bromuro de propilo, usando bases tales como hidruro de sodio, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico y similares, en uno o más disolventes tales como DMF, DMA, THF o una o más mezclas de los mismos para proporcionar los compuestos de la fórmula (47). La reducción de los compuestos de la fórmula (47) para dar los compuestos de la fórmula (48) usando métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 que representa la transformación de los compuestos de la fórmula (3) a los compuestos de la fórmula (4).

Los compuestos de fórmula (48) pueden convertirse posteriormente en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 que representa la transformación de los compuestos de la fórmula (19) a los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 9

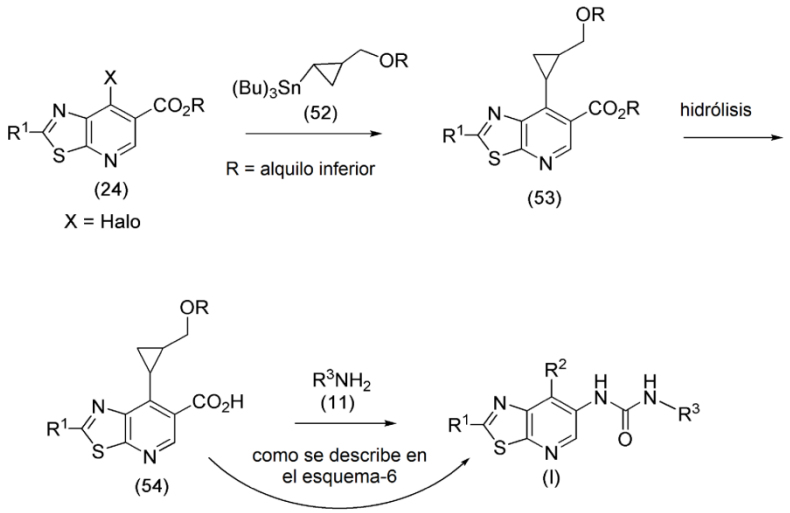


Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar siguiendo los métodos como se describe en el Esquema 9. La hidroxilación de los compuestos de fórmula (39) con derivados de alcohol de fórmula (49) `puede realizarse en presencia de fuentes de hierro tales como $FeCl_3$, $FeCl_3.6H_2O$, $Fe_2(SO_4)_3$, y $FeBr_3$ empleando ácidos adecuados tales como TfOH, HOAc, TsOH y $HClO_4$. Como se conoce también a partir de la técnica, dichas reacciones pueden realizarse en los disolventes etéreos como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, DME, y similares; hidrocarburos como tolueno, hidrocarburos halogenados como DCM, clorobenceno o una o más mezclas de los mismos.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (50) para producir los compuestos de la fórmula (51) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica o como se describe en el esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (3) a los compuestos de la fórmula (4).

Los compuestos de la fórmula (51) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 para la transformación de los compuestos de fórmula (19) a los compuestos de fórmula (I).

Esquema 10

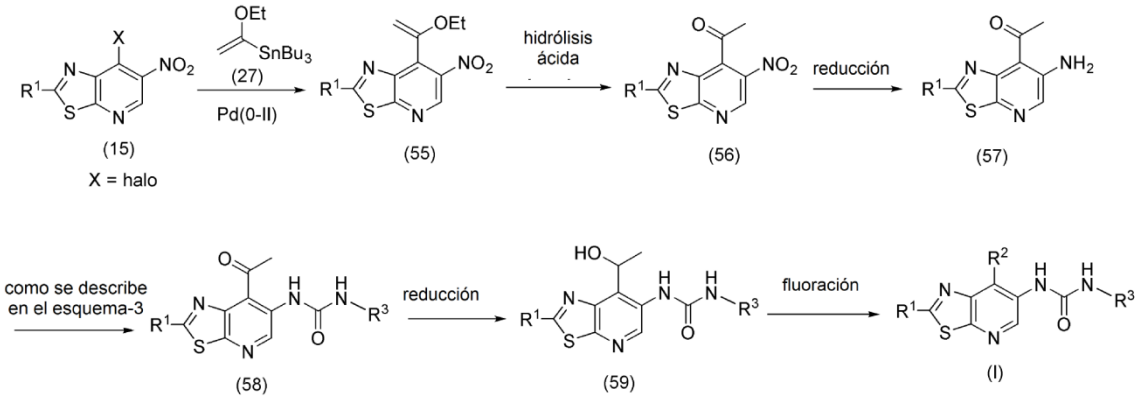


Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar siguiendo los métodos como se describe en el Esquema sintético 10. Los compuestos de fórmula (53) pueden prepararse acoplando los compuestos de fórmula (24) con un isómero cis o trans de derivados de tributil-(2-alcoximetil-ciclopropil)-estannano de fórmula (52) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de

los compuestos de la fórmula (5) a los compuestos de la fórmula (7).

La hidrólisis de los compuestos de la fórmula (53) para dar los compuestos de la fórmula (54) seguida de transposición de Curtius puede proporcionar los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 4 para el intermedio de fórmula (26) a (I) o como se describe en el Esquema-6.

Esquema 11



En otra realización, como se describe en el Esquema 11, los compuestos de fórmula (15) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (56) como se representa para los compuestos de fórmula (24) a los compuestos de fórmula (31) descritos en el esquema 5

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (56) to produce los compuestos de la fórmula (57) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica o como es describe en el esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (3) a los compuestos de la fórmula (4).

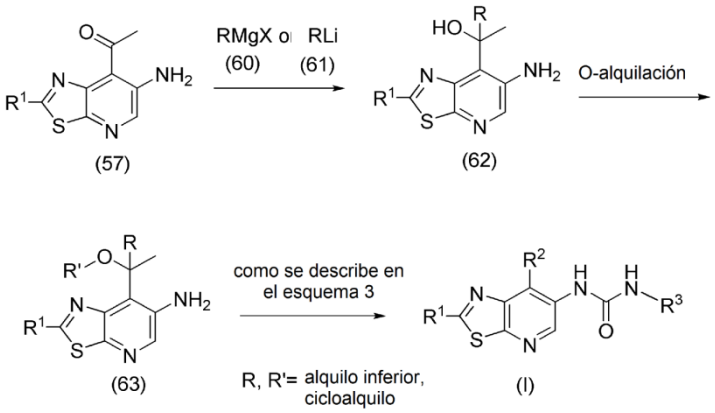
Las aminas de fórmula (57) pueden convertirse en derivados de urea de fórmula (58) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 para la transformación de los compuestos de fórmula (19) a los compuestos de fórmula (I).

La reducción del grupo ceto en los compuestos de la fórmula (58) para proporcionar los compuestos de la fórmula (59) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica. Aunque sin limitación, dichos agentes de reducción incluyen hidruros de metal tales como $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiAlH_4$ y similares, BH_3.DMS y similares. Dicha reducción de los compuestos de fórmula (58) puede realizarse en disolventes etéreos como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y

similares; hidrocarburos tales como tolueno y similares, tal como ácido acético y similares; o una o más mezclas de los mismos.

La fluoración de los compuestos de la fórmula (59) usando agentes de fluoración tales como DAST, Selectfluor, SF_4 y similares en uno o más disolventes tales como diclorometano, DMF, DMA, THF, tolueno o una o más mezclas de los mismos puede proporcionar los compuestos de la presente invención de fórmula (I).

Esquema 12



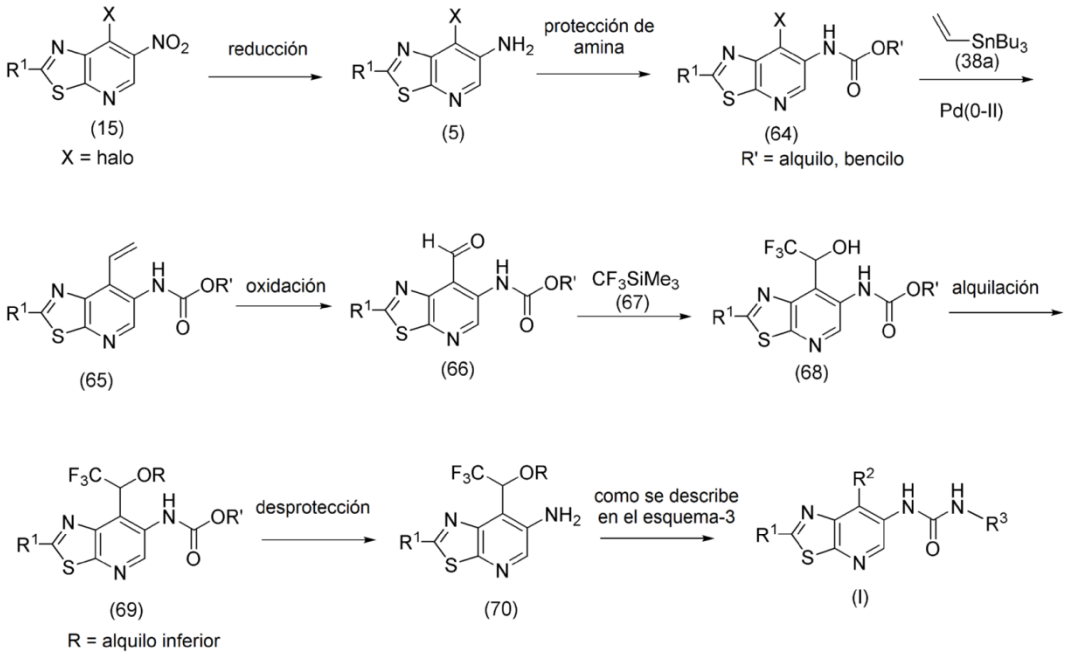
El Esquema 12 representa el método de preparación de un compuesto de fórmula general (I). Los compuestos de la fórmula (57) pueden transformarse en los compuestos de la fórmula (59) por tratamiento con haluros de alquil magnesio de fórmula (60) o alquil litio de fórmula (61),

siguiendo los métodos conocidos en la técnica. Como se conoce también a partir de la técnica, dichas reacciones se realizan en disolventes etéreos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, y similares; hidrocarburos tales como tolueno, hexano y similares o una o más mezclas de los mismos.

La O-alquilación selectiva de los compuestos de la fórmula (62) usando bases tales como 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, hidruro de sodio, hexametildisilazina de litio, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico y similares; y reactivos de alquilación tales como tetrafluoroborato de trimetiloxonio; haluros de alquilo, tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo en uno o más disolventes tales como diclorometano, DMF, DMA, THF, tolueno o una o más mezclas de los mismos puede proporcionar los compuestos de la fórmula (63).

Los compuestos de la fórmula (63) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 para la transformación de los compuestos de fórmula (19) a los compuestos de fórmula (I).

Esquema 13



En otra realización, los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema 13.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (15) para producir los compuestos de la fórmula (5) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (3) a los compuestos de la fórmula (4).

La funcionalidad de amina en los compuestos de la fórmula (5) puede protegerse como carbamato de

t-butilo, carbamato de bencilo y similares como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª edición por Theodora W. Greene & Peter G.M Wuts para proporcionar los compuestos de fórmula (64).

Los compuestos de la fórmula (64) se convierten en los compuestos de la fórmula (65) por acoplamiento con derivados de estannano de la fórmula (38a), siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (5) a los compuestos de la fórmula (7).

La olefina terminal en los compuestos de la fórmula (65) pueden convertirse en aldehído en los compuestos de la fórmula (66) por oxidación de Lemieux-Johnson usando dihidroxilación de tetróxido de osmio seguido de escisión oxidativa de diol usando peryodato sódico. La misma transformación también puede realizarse por ozonólisis o tetróxido de osmio junto con agentes de oxidación tales como ácido peryódico (HIO_4), tetra-acetato de plomo, permanganato potásico y similares; en uno o más disolventes tales como t-butanol, 1,4-dioxano, THF,

ACN, agua, metanol, etanol, y similares o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (66) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (68) por trifluorometilación nucleófila con reactivo de Ruppert, es decir, trifluorometiltrimetilsilano (67) usando sales carbonato tales como carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, o acetato sódico y sales fosfato, tales como K_3PO_4, $K_2HPO_4.3H_2O$, o KH_2PO_4; y otros iniciadores nucleófilos tales como fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrametilamonio y similares; en uno o más disolventes tales como DMF, THF, DMSO, DCM y similares o una o más mezclas de los mismos.

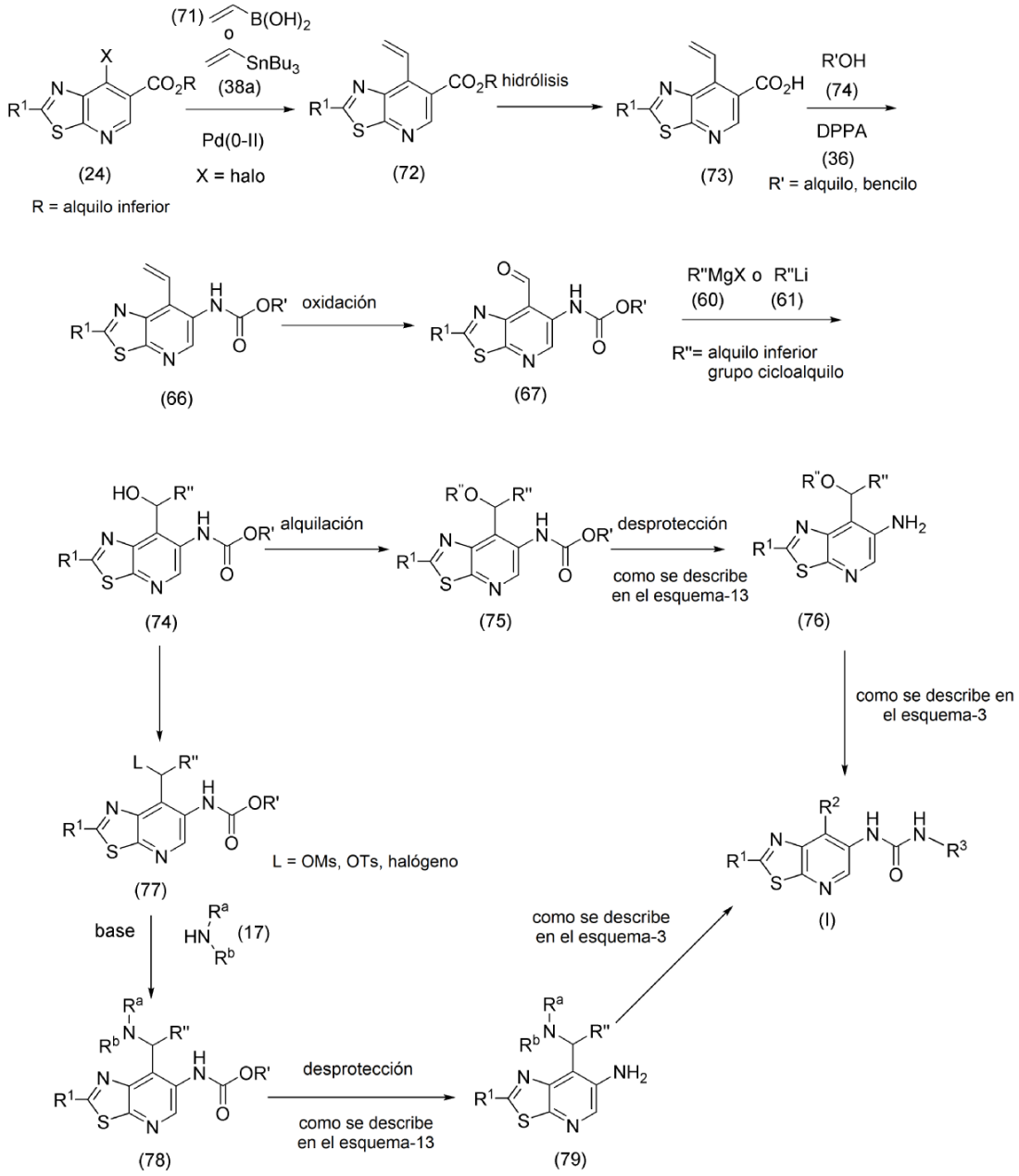
La alquilación de los compuestos de la fórmula (68) puede realizarse con haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, o bromuro de propilo; en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hexametildisilazina de litio, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico, y similares; en uno o más disolventes tales como DMF, DMA, THF, tolueno o una o más mezclas de

los mismos para proporcionar los compuestos de la fórmula (69).

La desprotección de un grupo amino protegido adecuadamente tal como carbamato de t-butilo, carbamato de bencilo en los compuestos de fórmula (69) puede realizarse en condiciones ácidas usando HCl, TFA, ácido fórmico, ácido acético y ácidos de lewis como bromuro de cinc, cloruro estánnico y similares; en uno o más disolventes tales como DCM, THF, metanol, agua, tolueno, 1, 4-dioxano o una o más mezclas de los mismos para proporcionar los compuestos de la fórmula (70).

Los compuestos de fórmula (70) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 para la transformación de los compuestos de fórmula (19) a los compuestos de fórmula (I).

Esquema 14



El Esquema 14 representa el método de preparación de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (24) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (72) mediante reacción con derivados de ácido borónico/estannano de

fórmula (71) o (38a) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (5) a los compuestos de la fórmula (7).

La hidrólisis de los compuestos de éster de la fórmula (72) siguiendo los métodos conocidos en la técnica puede convertir a los compuestos de la fórmula (73). La reacción anterior puede realizarse siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 5 para la transformación de los compuestos de la fórmula (29) a compuestos de la fórmula (30).

Los ácidos carboxílicos de fórmula (73) se pueden transformar en los derivados de carbamato (64) bajo la condición de transposición de Curtius mediante el tratamiento de los ácidos carboxílicos de fórmula (64) con DPPA (36) y una base de amina terciaria para generar acil azidas que se someten a transposición (transposición de Curtius) después del calentamiento para formar isocianatos intermedios que pueden interceptarse con el alcohol apropiado de la fórmula (74) para proporcionar derivados de carbamato de fórmula (66). La reacción

anterior se puede realizar de manera gradual; por ejemplo, el ácido puede convertirse en el correspondiente cloruro de ácido, seguido de reacción con azida sódica para proporcionar acil azida que, al calentarla con el alcohol apropiado, proporciona los derivados de carbamato de fórmula (66).

La olefina terminal en los compuestos de la fórmula (66) puede convertirse en el aldehído en los compuestos de la fórmula (67) mediante el método general descrito en el Esquema 13.

Los compuestos de la fórmula (67) pueden transformarse en los compuestos de la fórmula (74) mediante reacción con haluros de alquil magnesio de la fórmula (60) o alquil litio de fórmula (61) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 12 para la transformación de los compuestos de la fórmula (57) a los compuestos de la fórmula (62).

La alquilación de los compuestos de la fórmula (74) a los compuestos de fórmula (75) puede realizarse siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 7 para la

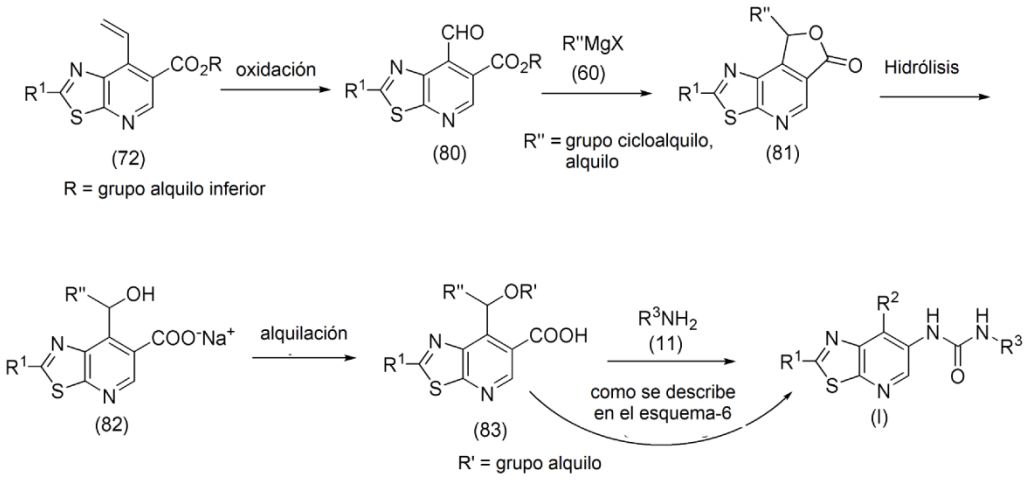
transformación de los compuestos de la fórmula (40) a los compuestos de la fórmula (41).

En otra realización, los compuestos de la fórmula (74) también pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (77) en la que la funcionalidad de alcohol puede convertirse en un buen grupo saliente, concretamente, mesilato, tosilatos, triflato o halo siguiendo los métodos conocidos en la técnica. La transformación anterior puede realizarse haciendo reaccionar derivados de alcohol de fórmula (72) con MsCl, TsCl o similares, en presencia de aminas terciarias tales como Et_3N, DMAP, DBU, piridina, y similares. También conocidas a partir de la técnica, dichas reacciones pueden realizarse en disolventes, por ejemplo, éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, y similares; hidrocarburos tales como tolueno y similares; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano; o una o más mezclas de los mismos. La transformación anterior también se puede realizar haciendo reaccionar derivados de alcohol de fórmula (74) con cloruro de tionilo, tetrabromuro de carbono y similares; para proporcionar los haluros correspondientes.

Los compuestos de la fórmula (77) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (78) después de la sustitución nucleófila del grupo saliente con derivados de amina, concretamente, aminas pequeñas de dialquilo, monoalquilo, simétricas, asimétricas, cíclicas y acíclicas de fórmula (17) siguiendo los métodos conocidos en la técnica. Dicha transformación se realiza en presencia de aminas terciarias tales como Et_3N, DMAP, piridina y similares o bases inorgánicas tales como K_2CO_3, Na_2CO_3 y similares; y en presencia de NaI, KI y similares. La reacción de acoplamiento puede realizarse en disolventes etéreos como éter dietílico, 1,4-dioxano, THF y similares; hidrocarburos como tolueno y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares; nitrilos tales como acetonitrilo y similares o una o más mezclas de los mismos.

Posteriormente, los compuestos de fórmula (75) y (78) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) realizando las etapas como se describe para los compuestos de fórmula (69) a los compuestos de fórmula (I) siguiendo el Esquema 13.

Esquema 15



En otra realización, los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) también pueden prepararse como se describe en el esquema-15. La olefina terminal en compuestos de la fórmula (72) puede convertirse en aldehído en compuestos de la fórmula (80) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 13 y el Esquema 14 para la transformación de los compuestos de la fórmula (66) a los compuestos de la fórmula (67).

Los compuestos de la fórmula (80) pueden transformarse en los compuestos de la fórmula (81) mediante reacción con haluros de alquil magnesio de la fórmula (60) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el esquema 12 para

la transformación de los compuestos de la fórmula (57) en los compuestos de la fórmula (62).

Los compuestos de la fórmula (80) pueden prepararse por hidrólisis de los compuestos de la fórmula (79). Dicha transformación puede realizarse usando la base o las bases tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares; en disolventes como THF, agua, metanol, etanol o una o más mezclas de los mismos.

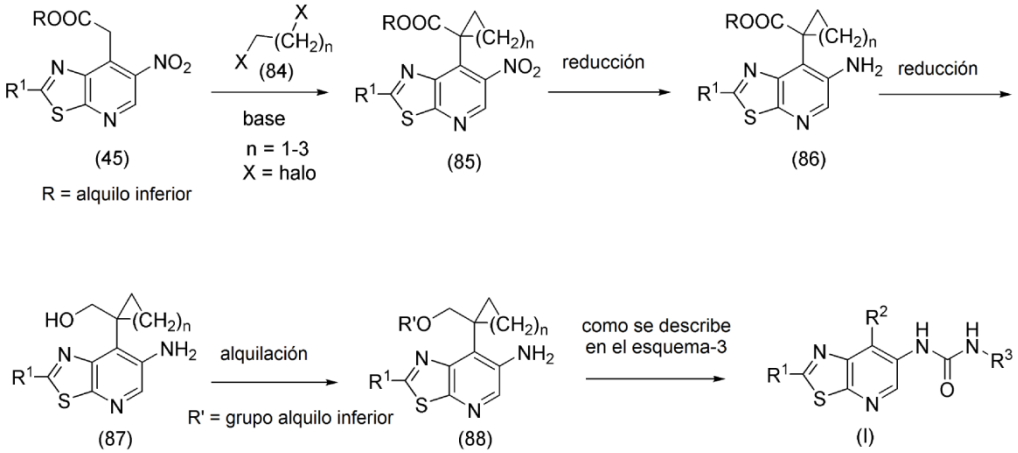
La alquilación de los compuestos de la fórmula (82) a los compuestos de fórmula (83) puede realizarse siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 5 para la transformación de los compuestos de la fórmula (33) a los compuestos de la fórmula (35).

Los compuestos de fórmula (83) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) mediante reacción con aminas de fórmula (11) siguiendo los métodos como se describe para los compuestos de fórmula (30) como se representa en el Esquema 5.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (83) también pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I)

siguiendo los métodos como se describe para los compuestos de fórmula (26) y como se representa en el Esquema 6.

Esquema 16



El Esquema 16 representa un método de preparación de los compuestos de fórmula (I) partiendo de derivados nitro de fórmula (45). La alquilación de los compuestos de la fórmula (45) con derivados de dihaloalcano de fórmula (84) usando una base tal como hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazina de litio, carbonato de cesio, carbonato potásico y similares; en uno o más disolventes tales como DMF, DMA, THF, DMSO, tolueno o una o más mezclas de los mismos puede proporcionar los compuestos de la fórmula (85).

La reducción del grupo nitro en los compuestos de fórmula (85) para producir los compuestos de la fórmula (86) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de fórmula (3) a los compuestos de fórmula (4).

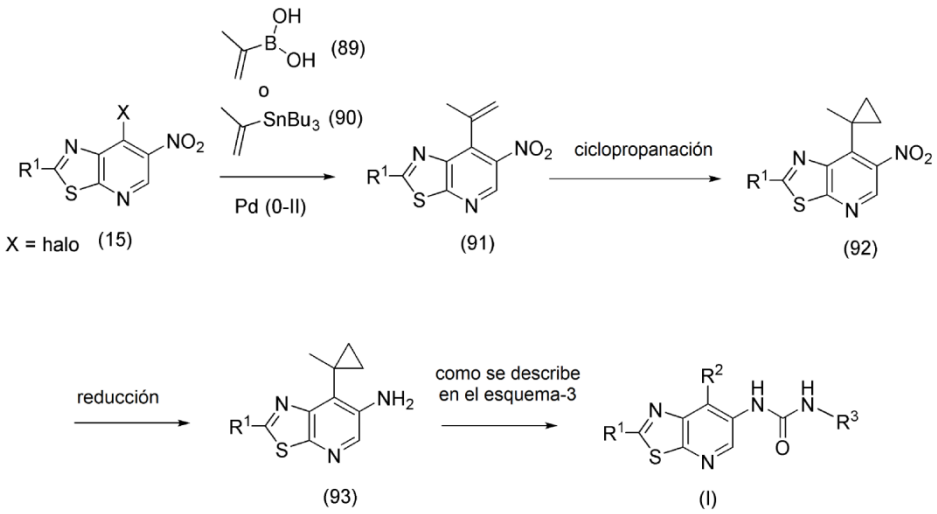
La reducción del grupo éster en los compuestos de fórmula (86) para proporcionar alcoholes primarios como en los compuestos de la fórmula (87) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica. Aunque sin limitación, dichos agentes de reducción incluyen LAH, DIBAL-H, $LiBH_4$, $NaBH_4$ y similares, en presencia de disolventes de éter tales como éter dietílico, THF, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos tales como tolueno y similares; hidrocarburos halogenados tales como DCM, DCE, y similares, y alcoholes tales como metanol, etanol o una o más mezclas de los mismos.

La alquilación de los compuestos de la fórmula (87) a los compuestos de fórmula (88) puede realizarse siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 7 para la

transformación de los compuestos de la fórmula (40) a los compuestos de la fórmula (41).

Posteriormente, los compuestos de fórmula (88) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 para la transformación de los compuestos de fórmula (19) a los compuestos de fórmula (I).

Esquema 17



En otra realización, los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema 17. Los compuestos de la fórmula (15) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (91) mediante reacción con derivados de ácido borónico/estannano de

fórmula (89) o (90) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (5) a los compuestos de la fórmula (7).

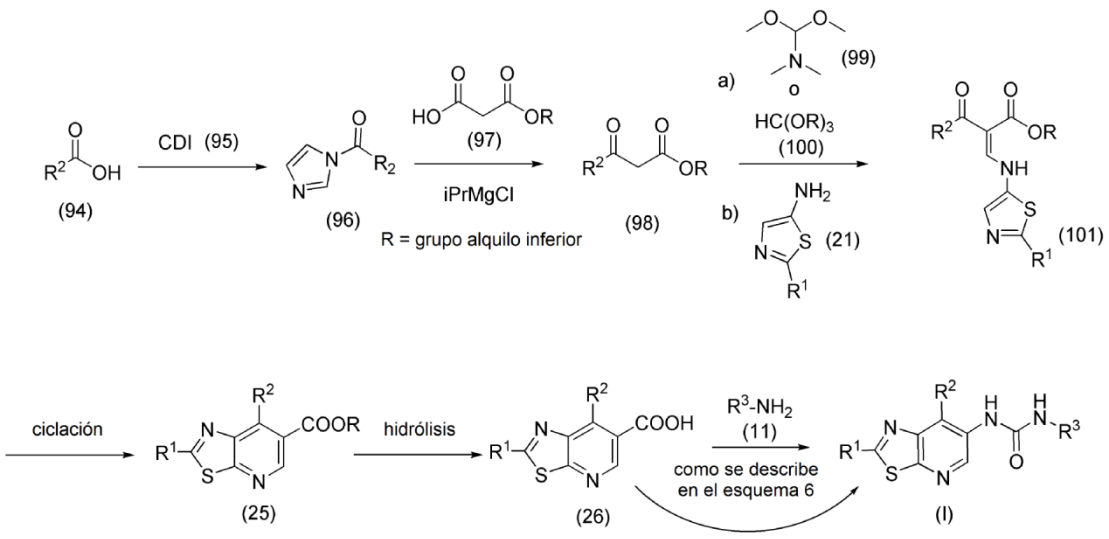
La ciclopropanación de los derivados de alqueno de la fórmula (91) en los compuestos de la fórmula (92) puede realizarse siguiendo la reacción de Corey-Chaykovsky usando iluros generados in situ por la desprotonación de haluros de sulfonio tales como yoduro de trimetilsulfoxonio con bases tales como hidruro de sodio, terc-butóxido potásico, n-butil litio y similares; usando disolventes tales como DMF, DMSO, THF, acetonitrilo, éter dietílico y similares. La misma transformación puede realizarse también por la reacción de Simmons-Smith usando acoplamiento de cinc-cobre y diyodometano, dibromo metano en DCM, DCE, éter dietílico, THF y similares. Como alternativa, esta transformación también puede realizarse haciendo reaccionar los compuestos diazo con compuestos de metales de transición (que contienen típicamente Cu, Pd, Ni, Co o Rh) para formar complejos de carbenoides de metal que se añaden al doble enlace de olefina para provocar la reacción de ciclopropanación. Los

reactivos utilizados para la transformación son diazometano y un catalizador metálico tal como acetato de paladio, acetato de rodio, triflato de cobre y similares, y la transformación se realiza en disolventes tales como DCM, DCE, éter dietílico, THF y similares.

La reducción del grupo nitro en los compuestos de la fórmula (92) para producir los compuestos de la fórmula (93) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (3) a los compuestos de la fórmula (4).

Posteriormente, los compuestos de fórmula (93) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 3 para la transformación de los compuestos de fórmula (19) a los compuestos de fórmula (I).

Esquema 18



El compuesto de fórmula (I) también puede prepararse como se representa en el Esquema 18. El grupo carboxílico en los compuestos de fórmula (94) pueden activarse como acil imidazoles de la fórmula general (96) por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol (95) en disolventes de éter - éter dietílico, THF, 1,4-dioxano y similares.

Los acil imidazoles de fórmula (96) pueden convertirse en los ⇈-cetoésteres correspondientes de fórmula (98) por reacción con una solución de un dianión de malonato mono-éster de fórmula (97) en un disolvente aprótico polar tal como THF a una temperatura que varía entre 0 éC a 25 éC, durante un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas.

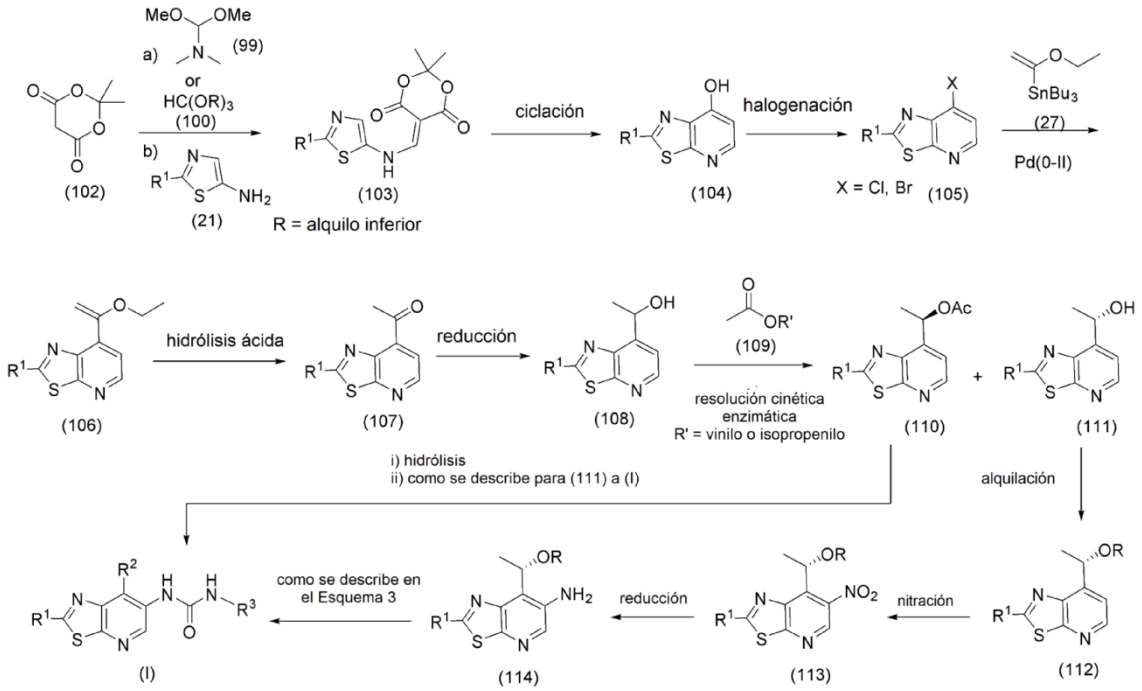
La condensación de ⇈-cetoésteres de fórmula (98) con un equivalente de sintón de carbono, concretamente, 1,1-dimetoxitrimetilamina (99) o formiato de trialquilo (100), seguido de un desplazamiento nucleófilo con aminotiazoles de fórmula (21) apropiadamente sustituidos en condiciones de reflujo en disolventes próticos tales como etanol, metanol durante 2 a 24 horas, puede proporcionar los compuestos de fórmula (101).

Los compuestos de fórmula (101) pueden transformarse en los compuestos de la fórmula (25) por ciclocondensación usando anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T_3P) en solitario o en presencia de bases orgánicas tales como trimetilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilamino piridina y similares, en condiciones de reflujo en un disolvente tal como tolueno, acetato de etilo, DMF, o THF durante un periodo de aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas.

La hidrólisis de los compuestos de la fórmula (25) para dar los compuestos de la fórmula (26) seguida de transposición de Curtius puede proporcionar los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) siguiendo los métodos

conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema-4 para el intermedio de fórmula (25) a (I) o como se describe en el Esquema-6.

Esquema 19



Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como se describe en el Esquema 19. La condensación del ácido de Meldrum de fórmula (102) con un equivalente de sintón de carbono, concretamente, 1,1-dimetoxitrimetilamina (99) o formiato de trialquilo (100) seguido de un desplazamiento nucleófilo con aminotiazoles de fórmula (21) apropiadamente sustituidos en condiciones de reflujo, ya sean puros o en

disolventes próticos tal como etanol, metanol, puede proporcionar compuestos de fórmula (103).

Tras la ciclación térmica a temperatura elevada, los compuestos de fórmula (103) pueden experimentar ciclación en anillo para producir compuestos de fórmula (104). Dichas reacciones pueden realizarse en forma pura o en presencia de disolventes de alto punto de ebullición, tales como éter difenílico, clorobenceno, xileno y similares o una o más mezclas de los mismos. Los compuestos de la fórmula (104) pueden halogenarse usando reactivos tales como, aunque sin limitación, $POCl_3$ o $POBr_3$ para dar los compuestos de la fórmula (105). Dichas reacciones pueden realizarse puras o en presencia de hidrocarburos tales como tolueno, xileno y similares o una o más mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (105) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (106) mediante reacción con derivados de estannano de la fórmula (27) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema-5 para la transformación de los compuestos de fórmula (24) a los compuestos de fórmula (28).

Los compuestos de la fórmula (106) pueden someterse a hidrólisis ácida usando ácidos tales como ácido clorhídrico y similares, en uno o más disolventes como 1,4-dioxano, THF o una o más mezclas de los mismos, para proporcionar los compuestos de la fórmula (107).

La reducción de los compuestos de cetona de la fórmula (107) para proporcionar los compuestos de la fórmula (108) por tratamiento con los agentes de reducción tales como, pero sin limitación, borohidruro sódico, boruro de níquel, boruro de cobalto, hidruro de diisobutil aluminio y similares; en uno o más disolventes como metanol, etanol, THF o una o más mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción asimétrica de los compuestos de la fórmula (107) se puede realizar utilizando, aunque sin limitación, catalizador de CBS, DIP-Cl o en condiciones de reducción de Noyori y similares para dar una riqueza enantiomérica (108). Dichas reacciones de reducción pueden realizarse en uno o más disolventes como THF, DCM, metanol, etanol y similares o una o más mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (108) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (110) y

(111) en forma enantioméricamente pura a través de resolución enzimática de racemato o compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (108) con los métodos conocidos en la técnica. Dichas transformaciones pueden realizarse utilizando enzimas tales como lipasa amano PS, lipasa amano PS IM, lipasa candida SP, lipozima cal-B, novozima y similares. Dichas transformaciones se pueden realizar utilizando agentes de acilación apropiados, tales como acetato de isopropenilo, acetato de vinilo y similares, usando disolventes como diisopropil éter, MTBE y similares o mezclas de los mismos. Dichas transformaciones se pueden realizar a temperaturas que varían de 25 a 5 éC.

La alquilación de los compuestos de la fórmula (111) puede realizarse con haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, o bromuro de propilo usando bases tales como hidruro de sodio, hexametildisilazina de litio, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico y similares, en uno o más disolventes tales como DMF, DMA, THF, tolueno o una o más mezclas de los mismos para proporcionar los compuestos de la fórmula (112).

La nitración de los compuestos de fórmula (112) puede realizarse con agente de nitración tales como $AgNO_3$, $Cu(NO_3)_2$, KNO_3, ácido nítrico fumante y similares, en presencia de oxidantes como NBS, NCS y similares; mientras que se emplean disolventes tales como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético o una o más mezclas de los mismos, para proporcionar los compuestos de la fórmula (113) o usando métodos conocidos en la técnica.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (113) para producir los compuestos de la fórmula (114) puede realizarse usando los agentes de reducción conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema-1 para la transformación de los compuestos de la fórmula (3) a los compuestos de fórmula (4).

Los compuestos de fórmula (114) pueden convertirse en los compuestos de la presente invención de fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema-3.

Los derivados de acetato de fórmula (110) también pueden convertirse en los compuestos de la presente invención (I) mediante hidrólisis, seguido

de etapas similares a las descritas para la transformación del compuesto de fórmula (111) en el compuesto de fórmula (I).

Todos los productos intermedios utilizados para la preparación de los compuestos de la presente invención se prepararon mediante enfoques descritos en la bibliografía o mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A continuación, se dan procedimientos experimentales detallados para la síntesis de productos intermedios.

Los intermedios y los compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma pura mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, eliminando por destilación el disolvente al vacío y/o recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, tal como pentano, éter dietílico, éter isopropílico, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación, tal como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) en un material de soporte adecuado, tal como alúmina o gel de sílice, usando un eluyente tal como

diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y/o sus combinaciones. El método de LC-MS preparativa también se puede usar para la purificación de las moléculas descritas en el presente documento.

A menos que se indique otra cosa, el tratamiento incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa indicada entre paréntesis, la separación de las capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se indique otra cosa, incluye la purificación mediante técnicas cromatográficas en gel de sílice, generalmente usando una fase móvil con polaridad adecuada, y la purificación usando cristalización selectiva.

Las sales del compuesto de fórmula (I) se pueden obtener disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que después se trata con el ácido o base deseado como se describe en Berge S. M. et al., "Pharmaceutical

Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences volume 66, página 1-19 (1977)" y en "*Handbook of Pharmaceutical Salts – Properties, Selection, and Use*", de P. Heinrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley- VCH (2002). Las listas de sales adecuadas también se pueden encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445, y *Journal of Pharmaceutical Science*, *66*, 2-19 (1977). Por ejemplo, la sal puede ser de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) o amonio.

El compuesto de la invención o una composición del mismo, puede administrarse potencialmente como una adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, sal neutralizada con base o de adición de bases, formada por reacción con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiociánico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido

succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o por reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La conversión en una sal se realiza mediante el tratamiento del compuesto base con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Típicamente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol y similares, y el ácido se añade en un disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0•C y 50•C). La sal resultante precipita espontáneamente o se puede sacar de la solución con un disolvente menos polar.

Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar mediante síntesis estereoespecífica o resolución de la mezcla de compuestos racémicos usando una amina ópticamente activa, ácido o agente formador de complejos, y separando la sal/complejo diasteromérico por cristalización fraccionada o por cromatografía en columna.

Los profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar in situ durante el

aislamiento y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado con un agente de derivación adecuado. Por ejemplo, los grupos hidroxi se pueden convertir en grupos éster mediante el tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un catalizador. Los ejemplos de restos de profármacos de alcohol escindibles incluyen restos de ésteres de alquilo inferior sustituidos o sin sustituir, ramificados o no ramificados, por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de dialquilamino inferior alquilo inferior, por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo, ésteres de acilamino alquilo inferior, ésteres de aciloxi alquilo inferior (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres arílicos, por ejemplo, éster fenílico, ésteres de alquil-alquilo inferior, por ejemplo, éster bencílico, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con sustituyentes metilo, halo, o metoxi arilo y ésteres de aril-alquilo inferior, amidas, amidas de alquilo inferior, amidas de dialquilo inferior, e hidroxiamidas.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas,

tales como tautómeros de ceto-enol. Dichas formas tautoméricas se contemplan como un aspecto de la presente invención y dichos tautómeros pueden estar en equilibrio o ser predominantes en una de las formas.

La presente invención también incluye los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que sean idénticos a aquellos mencionados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en abundancia en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, y ^{123}I respectivamente.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, sus sales

farmacéuticamente aceptables en combinación con vehículos, diluyentes, excipientes, y similares, farmacéuticamente aceptables.

El vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable es preferiblemente uno que sea químicamente inerte al compuesto de la invención y uno que no tenga efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Dichos vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen una solución salina (por ejemplo, solución salina al 0.9%), Cremophor EL® (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible en Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (por ejemplo, Cremophor EL al 5%/etanol al 5%/solución salina al 90%, Cremophor EL al 10%/solución salina al 90%, o Cremophor EL al 50%/etanol al 50%), propilenglicol (por ejemplo, propilenglicol al 40%/etanol al 10%/agua al 50%), polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400 al 40%/solución salina al 60%), y alcohol (por ejemplo, etanol al 40%/agua al 60%). Un vehículo farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400, y particularmente una composición que comprende PEG 400 al 40% y agua al 60% o una

solución salina. La elección del vehículo se determinará en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia diversidad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

Se pueden desarrollar formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, rectal y vaginal para el compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intradérmica, intratecal o intramuscular. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención disuelta o suspendida en un vehículo aceptable adecuado para administración parenteral, incluyendo soluciones de

inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas.

En general, los requisitos para vehículos farmacéuticos eficaces para composiciones parenterales se conocen bien por los expertos en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986). Dichas composiciones incluyen soluciones que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol (por ejemplo, en aplicaciones tópicas), o alcohol hexadecílico,

glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales y sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en las formulaciones parenterales incluyen sales de metales alcalinos grasos, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil-dialquil-amonio y haluros de alquil-piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasos, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietilenpolipropileno, (d) detergentes anfotéricos tales como, por ejemplo, alquil-⇈-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente el 0.5% o menos a aproximadamente el 25% o más en peso de un compuesto de la invención en solución. Se pueden utilizar conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, tales composiciones pueden contener

uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones variará típicamente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (secada por congelación) que requiere solamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las formulaciones tópicas, incluidas las que son útiles para la liberación transdérmica de

fármacos, se conocen bien por los expertos en la técnica y son adecuadas en el contexto de la presente invención para la aplicación a la piel.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas y trociscos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser del tipo común de cubierta de gelatina blanda o dura que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz. Las formas de comprimido

pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el ingrediente de compuesto en un sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además del compuesto de la invención, excipientes conocidos en la técnica.

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede prepararse en formulaciones de aerosol para administrarse por inhalación. Un compuesto de la invención se suministra preferiblemente en forma

finamente dividida junto con un agente tensioactivo y un propulsor. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente el 0.01% a aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso. El tensioactivo debe ser, por supuesto, no tóxico, y preferiblemente soluble en el propulsor. Los representantes de tales tensioactivos son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir de aproximadamente el 0.1% a aproximadamente el 20% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0.25% a aproximadamente el 5%. El resto de la composición es generalmente un propulsor. También se puede incluir un vehículo como se desee, por ejemplo, lecitina, para administración intranasal. Estas formulaciones de aerosol se pueden colocar en

propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También se pueden formular como composiciones farmacéuticas no presurizadas, tales como en un nebulizador o atomizador. Dichas formulaciones de pulverización se pueden usar para rociar la mucosa.

Adicionalmente, el compuesto de la invención puede fabricarse en supositorios por mezcla con una diversidad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas en aerosol que contienen, además del ingrediente de compuesto, vehículos tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.

La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, desde menos de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, hasta aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% o más en peso, y puede seleccionarse principalmente por volúmenes de

fluidos, y viscosidades, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado.

Por ejemplo, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa se podría preparar para contener 250 ml de solución de Ringer estéril, y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los métodos reales para preparar compuestos administrables por vía parenteral de la invención serán conocidos o evidentes para los expertos en la técnica y se describen con más detalle, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Science* (17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Un experto en la técnica apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el compuesto de la invención se puede formular como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfoide o células hepáticas cancerosas. Los liposomas también se pueden usar para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Hay muchos métodos disponibles para preparar liposomas, como se

describe, por ejemplo, en Szoka et al., *Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9,* 467 (1980) y las Patentes de Estados Unidos n.º 4235871, 4501728, 4837028, y 5019369.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en una dosis suficiente para tratar la enfermedad, afección o trastorno. Tales dosis son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, la *Physicians' Desk Reference* (2004)). Los compuestos pueden administrarse utilizando técnicas tales como las descritas, por ejemplo, en Wasserman et al., *Cancer, 36,* págs. 1258-1268 (1975) y *Physicians' Desk Reference,* 58ª ed., Thomson PDR (2004).

Las dosis adecuadas y los regímenes de dosificación pueden determinarse mediante técnicas convencionales de búsqueda de intervalo conocidas por los expertos en la técnica. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto de la presente invención. Posteriormente, la dosis se aumenta en pequeños aumentos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0.1 ⇒g a aproximadamente 50 mg de

al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, las dosis de aproximadamente 10 ⇒g a aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención se usarían más comúnmente, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente documento para los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección como se ha descrito anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, por ejemplo, aproximadamente 0.001 mg, 0.002 mg, 0.005 mg, 0.010 mg, 0.015 mg, 0.020 mg, 0.025 mg, 0.050 mg, 0.075 mg, 0.1 mg, 0.15 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, o 1 mg/kg de peso corporal al día. La dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente documento para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se trata al día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0.020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150

mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, o 1000 mg/kg de peso corporal al día.

Los términos "tratar", "mejorar" e "inhibir", así como las palabras derivadas de los mismos, como se usan en el presente documento, no implican necesariamente el 100% o el tratamiento completo, la mejora o la inhibición. Más bien, existen diversos grados de tratamiento, mejora e inhibición que un experto en la técnica reconoce que tienen un beneficio o efecto terapéutico potencial. A este respecto, los métodos divulgados pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluyendo síntomas o afecciones del mismo, puede reducirse, por ejemplo, en el 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, o el 10%. Además, el tratamiento, la mejora o la inhibición que se proporciona por el método de la invención puede incluir el tratamiento, mejora o inhibición de una o más afecciones o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Además, para los fines del presente documento, "tratamiento", "mejora" o

"inhibición" puede incluir el retraso del inicio del trastorno, o un síntoma o afección del mismo.

De acuerdo con la invención, el término sujeto incluye un "animal" que a su vez incluye un mamífero tal como, sin limitación, el orden Rodentia, tal como ratones, y el orden Lagomorpha, tal como conejos. En un aspecto, los mamíferos son del orden Carnivora, incluidos los felinos (gatos) y los caninos (perros). En otro aspecto, los mamíferos son del orden Artiodactyla, incluidos los bovinos (vacas) y los cerdos (cerdos) o del orden Perssodactyla, incluidos los equinos (caballos). En un aspecto adicional, los mamíferos son del orden Primates, Ceboids o Simoids (monos) o del orden Anthropoids (seres humanos y monos). En otro aspecto más, el mamífero es un ser humano.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar cualquier trastorno que implique la activación de la ruta NF-⇐B, particularmente trastornos relacionados con la inflamación u oncológicos dependientes de la desregulación de la ruta NF-⇐B.

Se ha informado que los inhibidores de la actividad proteolítica de MALT1 tienen actividad

antiproliferativa contra los modelos de linfoma de tipo DLBCL ABC (Fontan et al., Clin Cancer Res, 19, 6662-68, 2013; Fontan et al., Cancer Cell, 22, 812-24, 2012; Nagel et al., Cancer Cell, 22, 825-37, 2012).

Basándose en los informes que describen la participación de MALT1 en varias patologías de enfermedades, los compuestos también pueden ser eficaces contra otros tipos diferentes de trastornos oncológicos como, por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón (Jiang et al., Cancer Research, 71, 2183-92, 2011; Pan et al., Oncogene, 1-10, 2015), cáncer de mama (Pan et al., Mol Cancer Res, 14, 93-102, 2016), linfoma de células del manto (Penas et al., Blood, 115, 2214-19, 2010; Rahal et al., Nature Medicine, 20, 87-95, 2014), linfoma de la zona marginal (Remstein et al., Am J Pathol, 156, 1183-88, 2000; Baens et al., Cancer Res, 66, 5270-77, 2006; Ganapathi et al., Oncotarget, 1-10, 2016; Bennett et al., Am J of Surgical Pathology, 1-7, 2016), linfomas de linfocitos T cutáneos como síndrome de Sezary (Qin et al., Blood, 98, 2778-83, 2001; Doebbeling et al., J of Exp and Clin Cancer Res, 29, 1-5, 2010),

ciertos tipos de leucemia linfocítica crónica con mutación CARD11, y también ciertos subtipos de cáncer de tipo GCB-DLBCL que implica MALT1.

Además, el direccionamiento a una proteína inmunomoduladora puede tener beneficios directos e indirectos en una diversidad de trastornos inflamatorios de múltiples órganos. En ese sentido, los compuestos descritos en la invención pueden ser útiles en el tratamiento de psoriasis (Lowes et al., Ann Review Immunology, 32, 227-55, 2014; Afonina et al., EMBO Reports, 1-14, 2016; Howes et al, Biochem J, 1-23, 2016), esclerosis múltiple (Jabara et al., J Allergy Clin Immunology, 132, 151-58, 2013; McGuire et al., J of Neuroinflammation, 11, 1-12, 2014), artritis reumatoide, síndrome de Sjogren (Streubel et al., Clin Cancer Research, 10, 476-80, 2004; Sagaert et al., Modern Pathology, 19, 225-32, 2006), colitis ulcerosa (Liu et al., Oncotarget, 1-14, 2016), linfomas MALT de diferentes órganos (Suzuki et al., Blood, 94, 3270-71, 1999; Akagi et al., Oncogene, 18, 5785-94, 1999) y diferentes tipos de trastornos alérgicos resultantes de la inflamación crónica.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MALT1.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como cáncer, inflamación o enfermedad o trastorno inflamatorio, o enfermedad o trastorno alérgico o autoinmune.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto

de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como linfoma o leucemia.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como linfomas de tipo ABC-DLBCL, un subconjunto de linfomas de tipo GCB-DLBCL que implican MALT1, linfomas MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, linfomas cutáneos de linfocitos T, linfoma primario de cavidades, cáncer de páncreas, leucemia linfocítica crónica con mutación CARD11, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin,

o un subconjunto de leucemia mielógena aguda que implica MALT1.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como tumores de células germinales y neoplasia que implica células plasmáticas, tumores cerebrales incluyendo glioblastoma, adenomas hepáticos, meduloblastoma, mesotelioma, diferentes tipos de melanomas y mieloma múltiple, carcinoma de células claras, o adenocarcinoma de pulmón, mama, vejiga, piel, cerebro, colon, estómago, cuello del útero, útero, próstata, hígado y riñón.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal

farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como psoriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad BENTA, colitis ulcerosa, pancreatitis, fiebre reumática, o artritis reumatoide.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, enfermedad celíaca, gota, rechazo de órgano o trasplante, rechazo crónico de aloinjerto, enfermedad aguda o crónica de injerto contra huésped, enfermedad de Behcet, uveítis, dermatitis incluyendo dermatitis atópica, dermatomiositis,

inflamación de los músculos esqueléticos que conduce a polimiositis, miastenia gravis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, trastornos de ampollas, síndromes de vasculitis, púrpura de Hennoch-Schonlein, o vasculitis por inmunocomplejos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares, empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como síndrome de Sjoren, asma, bronquitis, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, y su sal farmacéuticamente aceptable junto con los habituales vehículos, diluyentes, y similares,

empleados farmacéuticamente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como fibrosis quística, enfermedades respiratorias que implican a los pulmones, que conducen a dificultad y fallo respiratorio.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por MALT1.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno tal como cáncer, inflamación o enfermedad o trastorno inflamatorio, o enfermedad o trastorno alérgico o autoinmune.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno tal como linfoma o leucemia.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define

en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno tal como linfomas de tipo ABC-DLBCL, un subconjunto de linfomas de tipo GCB-DLBCL que implican MALT1, linfomas MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, linfomas cutáneos de linfocitos T, linfoma primario de cavidades, cáncer de páncreas, leucemia linfocítica crónica con mutación CARD11, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, o un subconjunto de leucemia mielógena aguda que implica MALT1.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno tal como tumores de células germinales y neoplasia que implica células plasmáticas, tumores cerebrales incluyendo glioblastoma, adenomas hepáticos, meduloblastoma, mesotelioma, diferentes tipos de melanomas y mieloma múltiple, carcinoma de células claras, o adenocarcinoma de pulmón, mama, vejiga, piel, cerebro, colon, estómago, cuello del útero, útero, próstata, hígado y riñón.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno tal como psoriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad BENTA, colitis ulcerosa, pancreatitis, fiebre reumática, o artritis reumatoide.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, enfermedad celiaca, gota, rechazo de órgano o trasplante, rechazo crónico de aloinjerto, enfermedad aguda o crónica de injerto contra huésped, enfermedad de Behcet, uveítis, dermatitis incluyendo dermatitis atópica, dermatomiositis, inflamación de los músculos esqueléticos que conduce a polimiositis, miastenia grave, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, trastornos de ampollas, síndromes de

vasculitis, púrpura de Hennoch-Schonlein o vasculitis por inmunocomplejos.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno tal como síndrome de Sjoren, asma, bronquitis, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno tal como fibrosis quística, enfermedades respiratorias que implican a los pulmones, que conducen a dificultad y fallo respiratorio.

La presente invención también proporciona el compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado a través de MALT1.

A continuación se detallan las abreviaturas utilizadas y su significado en la memoria descriptiva:

EtOAc: Acetato de etilo

DCM: Diclorometano

ACN: Acetonitrilo

THF: Tetrahidrofurano

DMSO: Dimetilsulfóxido

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

DMF: *N*,*N*-Dimetilformamida

DMA: *N*,*N*-Dimetilacetamida

DMF DMA: *N*,*N*-Dimetilformamida dimetil acetal

NBS: N-Bromosuccinimida

Pd-C: Paladio sobre carbono

LDA: Diisopropilamida de litio

TFA: Ácido trifluoroacético

PTSA: Ácido *p*-toluenosulfónico

DIBAL-H: Hidruro de diisobutilaluminio

LAH: Hidruro de litio y aluminio

Py: Piridina

Dppa: Difenil fosforil azida

CDI: 1,1†-Carbonildiimidazol

TEA: Trietilamina

DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina

DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina

EDCI: Clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*†-etilcarbodiimida

HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol

TFOH: Ácido trifluorometanosulfónico

Xantphos: 4,5-Vis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

tBuXphos: 2-Di-*terc*-butilfosfino-2†,4†,6†-triisopropilbifenilo,

Xphos: 2-Diciclohexilfosfino-2†,4†,6†-triisopropilbifenilo

dppf: 1,1†-Ferrocenediil-bis(difenilfosfina)

DAST: Trifluoruro de (dietilamino)azufre

$Pd_2(dba)_3$: Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

Boc: *terc*-Butoxicarbonilo

Ac: Acetilo

TMSI: Yoduro de trimetil sililo

TBAI: Yoduro de tetrabutil amonio

PPh_3: Trifenil fosfina

dba: Dibencilidenoacetona

BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

MsCl: Cloruro de metanosulfonilo

TsCl: Cloruro de toluenosulfonilo

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DBU: 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

NIS: N-yodosuccinimida

LiHMDS: Bis(trimetilsilil)amida de litio

NaHMDS: Bis(trimetilsilil)amida de sodio

CBS: Tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol

DIP-Cl: B-Clorodiisopinocamfeilborano

DMS: Sulfuro de dimetilo

DAST: Trifluoruro de dietilaminoazufre

DME: dimetoxietano

DCE: Dicloroetano

MFR: matraz de fondo redondo

RMN: Resonancia magnética nuclear

LCMS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas

ESI-MS: Espectrometría de masas de ionización por electronebulización:

GCMS: Cromatografía de gases-espectrometría de masas

TLC: Cromatografía de capa fina

MALT1: Proteína de translocación del linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa

Bcl-10: Linfoma de linfocitos B-10

NF-κB: Factor nuclear kappa beta

ABC ´ DLBCL: Linfoma difuso de linfocitos B grandes de tipo linfocito B activado

GCB-DLBCL: Linfoma difuso de linfocitos B grandes de tipo linfocito B de centro germinal

API-MALT1: Inhibidor de la apoptosis-Translocación de MALT1

IgH-MALT1: Cadena pesada de inmunoglobulina-Translocación de MALT1

CARMA: Guanilato cinasa asociada a membrana que contiene CARD

TCR: Receptor de linfocitos T

BCR: Receptor de linfocitos B

CARD: Activación de caspasas y dominio de reclutamiento

GPCR: Receptor acoplado a proteína G

AMC: Amino metil cumarina

Leu: Leucina

Arg: Arginina

Ser: Serina

MES: Ácido 2-(N-morfolino) etano sulfónico

CHAPS: 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

mM: millimolar

⇒M: micromolar

DTT: Ditiotreitol

⇒l: microlitro

ng: nanogramo

nM: nanomolar

nm: nanómetro

RFU: Unidad de fluorescencia relativa

CI_{50}: Concentración inhibitoria media máxima

HEK-293: Células de riñón embrionario humano ´ 293

FBS: Suero fetal bovino

RLU: Unidad de luminiscencia relativa

DMEM: Medio de Eagle modificado por Dulbecco

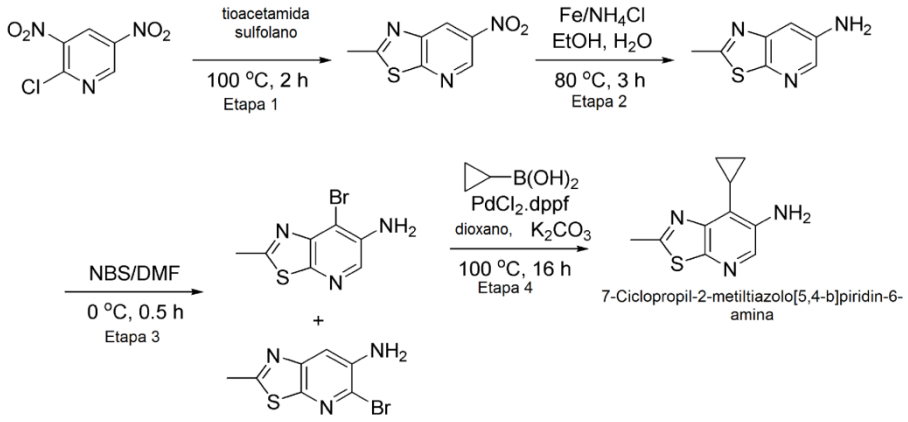
CCK-8: Kit de recuento celular 8

DO: Densidad óptica

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y no deben interpretarse de ninguna manera para limitar el alcance de la presente invención.

Todos los espectros de ^{1}HRMN se determinaron en el disolvente indicado y los desplazamientos químicos se indican en unidades ⇊ campo abajo del estándar interno tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento interprotón se indican en Hertzio (Hz).

Ejemplo-1: Preparación de 7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 2-Metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: Una mezcla de 2-cloro-3,5-dinitropiridina (40 g, 197 mmol) y tioacetamida (59 g, 786 mmol) en sulfolano (500 ml) se calentó a 100 éC en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (500 ml) seguido de acetato de etilo (500 ml). Las capas resultantes se separaron y la capa orgánica se lavó varias veces con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10% en hexanos como eluyente) para proporcionar (8.0 g, 21%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN

(400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.39 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 9.07 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 2.93 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 195.88 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2-Metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (8.0 g, 41.0 mmol) en etanol (100 ml) y agua (20 ml) se le añadió cloruro de amonio (21.9 g, 410 mmol) seguido de polvo de hierro (6.87 g, 123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 80 éC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó vigorosamente con DCM (100 ml). Se añadió agua (75 ml) al filtrado, y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 2% en DCM como eluyente) para proporcionar (6.0 g, 90%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.99 (d, *J*

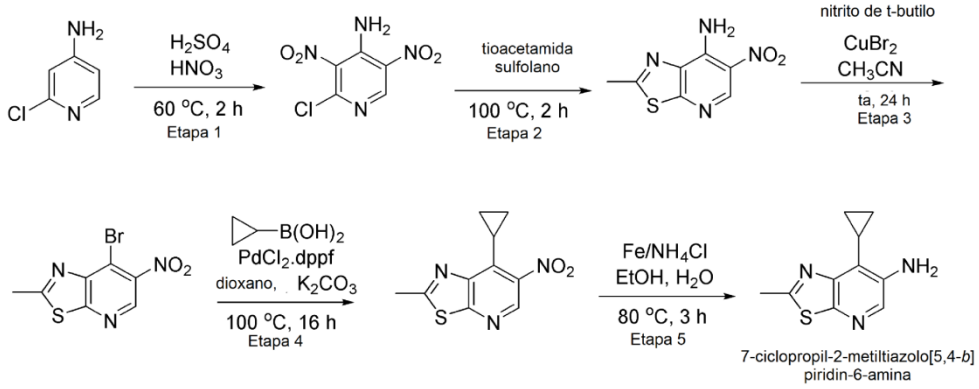
= 2.5 *Hz*, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 5.53 (s, 2H, D2O intercambiable), 2.61 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 165.95 $(MH)^+$.

Etapa-3: 7-Bromo-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-2 (6.0 g, 36.3 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió gota a gota una solución de NBS (6.46 g, 36.3 mmol) en DMF (15ml). Después de agitar durante 30 min a la misma temperatura, se añadió agua (50 ml) a la reacción seguido de acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) seguido de trituración con acetato de etilo para proporcionar (800 mg, 9%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco junto con 3.5 g (39%) del otro isómero 5-bromo-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.08 (s, 1H), 5.77 (s, 2H, D2O

intercambiable), 2.78 (s, 3H). ESI-MS (m/z) 243.95$(MH)^+$.

Etapa-4: 7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: En un tubo sellado que contenía 1,4-Dioxano (10ml) y carbonato potásico (226 mg, 1.64 mmol) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadieron secuencialmente el intermedio de la etapa-3 (200 mg, 0.82 mmol), ácido ciclopropil-borónico (282 mg, 3.28 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (67mg, 0.082 mmol). El tubo sellado se tapó y se agitó a 110 éC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (30 ml) y los filtrados combinados se sometieron a evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 2% en DCM como eluyente) para proporcionar (100 mg, 60%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.98 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.07- 0.97 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 206.7 $(MH)^+$.

Ejemplo-2: Preparación de 7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 2-Cloro-3,5-dinitropiridin-4-amina: A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 2-cloropiridin-4-amina (20 g, 163 mmol) en H_2SO_4 conc. (400 ml) se le añadió en porciones nitrato potásico (66.1 g, 653 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 éC durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 60 éC y después se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. El sólido obtenido se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 25% en hexano como eluyente) para proporcionar (24.0 g, 68%) del compuesto del título en forma de un sólido de color

amarillo pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 2H, D2O intercambiable),; ESI-MS (m/z) 218.79 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2-Metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-amina: La mezcla del intermedio de la etapa-1 (24.0 g, 110 mmol) y tioacetamida (33.0 g, 439 mmol) en sulfolano (150 ml) se agitó a 100 éC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua fría a la mezcla. El sólido obtenido se filtró y se lavó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar (12.0 g, 52%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.00 (s, 1H), 8.37 (s a, 2H, D2O intercambiable), 2.83 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 211.64 $(MH)^+$.

Etapa-3: 7-Bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: A una suspensión enfriada (0 éC) y agitada de nitrito de terc-butilo (13.58 ml, 114 mmol) y bromuro de cobre (II) (25.5 g, 114 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se le añadió gota a gota el intermedio de la etapa-2 (12.0 g, 57.1 mmol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 éC durante 15 min y se calentó a

temperatura ambiente y después se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 éC y se añadió agua (100 ml) seguido de acetato de etilo (100 ml). Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (6.0 g, 38%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.15 (s, 1H), 2.94 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 274, 276 [$(MH)^+$, $Br^{79, 81}$].

Etapa-4: 7-Ciclopropil-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: A una suspensión purgada con nitrógeno de 1,4-dioxano (10 ml) y carbonato potásico (605 mg, 4.38 mmol) se le añadieron secuencialmente el intermedio de la etapa-3 (600 mg, 2.18 mmol), ácido ciclopropil-borónico (752 mg, 8.76 mmol) y el aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (179 mg, 0.22 mmol). El tubo

sellado se tapó y se agitó a 100 éC durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió agua (20 ml) seguido de acetato de etilo (30 ml). Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar (410 mg, 80%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.97 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 236.08 $(MH)^+$.

Etapa-5: 7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-4 (400 mg, 1.70 mmol) en etanol (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió cloruro de amonio (1.18 g, 22.10 mmol) seguido de polvo de hierro (1.24 g, 22.10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se

enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado obtenido se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente) para proporcionar (310 mg, 89%) del compuesto del título en forma de un sólido. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.98 (s, 1H), 5.32 (s, 2H, D2O intercambiable), 2.72 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 206.7 $(MH)^+$.

Ejemplo-3: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 o el Ejemplo 2:

7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-metiltiazolo [5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 289.34 $(M)^+$;

7-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-metiltiazolo [5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 261.11 $(MH)^+$;

7-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-metiltiazolo [5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 261.11 $(MH)^+$;

7-etil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 193.82 $(MH)^+$;

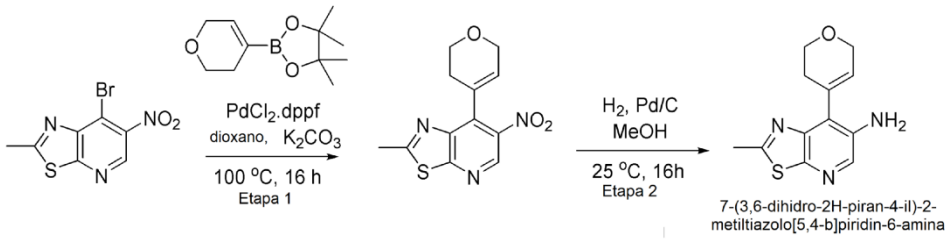
7-Isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 208.10 $(MH)^+$;

2,7-Dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 180.07 $(MH)^+$;

7-Ciclopropil-2-etiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 220.1 $(MH)^+$; y

7-ciclopropiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 191.82 $(MH)^+$.

Ejemplo-4: Preparación de 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: A una suspensión purgada con nitrógeno de 1,4-dioxano (20 ml) y

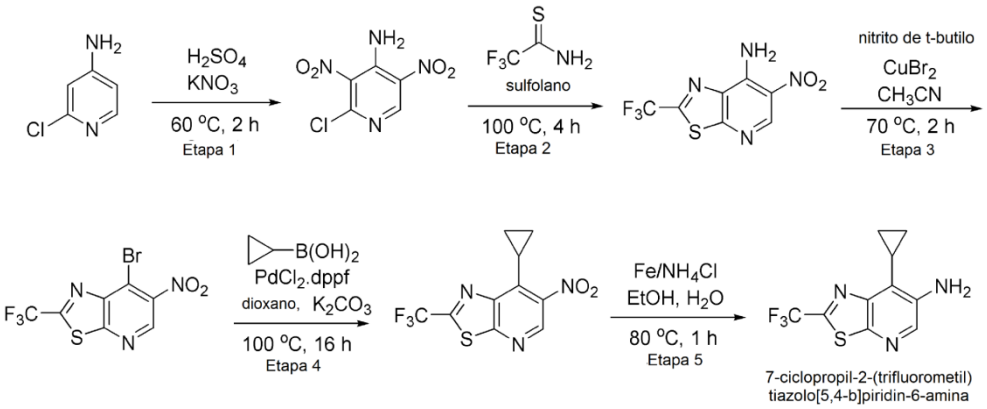
carbonato potásico (1.286 g, 9.30 mmol) se le añadieron secuencialmente 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (850 mg, 3.10 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (782 mg, 3.72 mmol) y el aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (227 mg, 0.31 mmol). El tubo sellado se tapó y se agitó a 100 éC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió agua (20 ml) seguido de acetato de etilo (30 ml). Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (350 mg, 40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.14 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.91 (s, 3H).; ESI-MS (m/z) 278.03 $(MH)^+$.

Etapa-2: 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (120 mg, 1.70 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd al 10%/C (200 mg, 0.188 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado obtenido se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se usó posteriormente sin purificación (105 mg, 98%) del compuesto del título en forma de un sólido. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.07 (s, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.85-4.95 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 247.98 $(MH)^+$.

Ejemplo-5: El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento similar descrito en el Ejemplo-4:

7-(ciclohex-1-en-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 246.58 $(MH)^+$.

Ejemplo-6: Preparación de 7-ciclopropil-2-trifluorometiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 2-Cloro-3,5-dinitropiridin-4-amina: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa-1 del Ejemplo-2.

Etapa-2: 2-trifluorometil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-amina: Una mezcla del intermedio de la etapa-1 (150 mg, 0.686 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanotioamida (354 mg, 2.75 mmol) en sulfolano (3 ml) se agitó a 100 éC durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua fría (5 ml) a la mezcla seguido de acetato de etilo (5 ml). Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 Д 10 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación

rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 5% en hexanos como eluyente) para proporcionar (35 mg, 25%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.19 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); LC-MS (m/z), 264.7 [(MH)$^+$].

Etapa-3: 7-Bromo-2-trifluorometil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: Una suspensión enfriada (0 éC) y agitada de nitrito de terc-butilo (0.72 ml, 6.06 mmol) y bromuro de cobre (II) (2.71 g, 12.1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó durante 5 min a 70 °C. Una solución del intermedio de la etapa-2 (1.60 g, 6.06 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió a la mezcla anterior y la reacción se continuó agitando a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml) seguido de acetato de etilo (60 ml). Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 2-3% en hexano como eluyente) para proporcionar (1.0 g, 50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.42 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 327.88 $(MH)^+$.

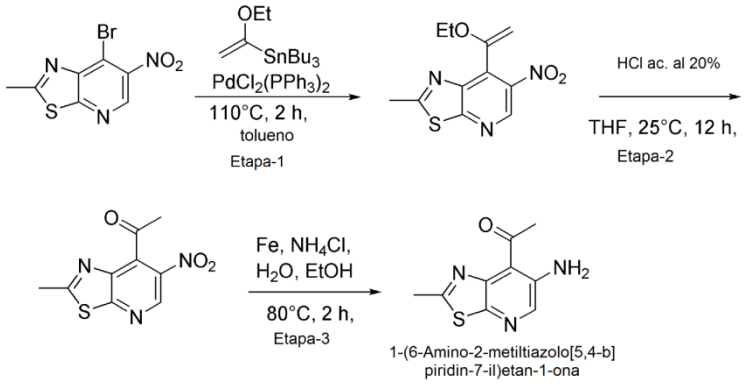
Etapa-4: 7-Ciclopropil-2-trifluorometil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: A una suspensión purgada con nitrógeno de 1,4-dioxano (20 ml) y carbonato potásico (1.18 g, 8.53 mmol) se le añadieron secuencialmente el intermedio de la etapa-3 (1.0 g, 3.05 mmol), ácido ciclopropil-borónico (1.05 g, 12.19 mmol) y el aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (250 mg, 0.305 mmol). El tubo sellado se tapó y se agitó a 100 éC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió agua (20 ml) seguido de acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en

bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar (500 mg, 57%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.25 (s, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 289.8 $(MH)^+$.

Etapa-5: 7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-4 (500 mg, 1.73 mmol) en etanol (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió cloruro de amonio (370 g, 6.91 mmol) seguido de polvo de hierro (386 mg, 6.91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado obtenido se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se

sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (350 mg, 78%) del compuesto del título en forma de un sólido. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.26 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.20-1.18 (m, 2H), 1.14-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 259.7 $(MH)^+$.

Ejemplo-7: Preparación de 1-(6-Amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etan-1-ona



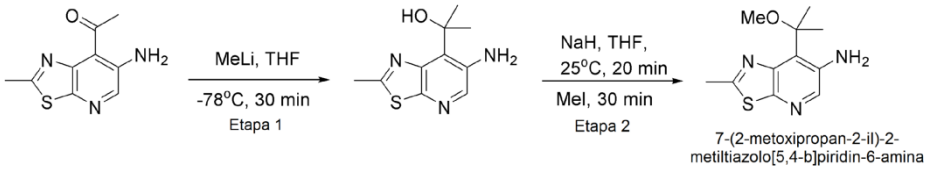
Etapa-1: 7-(1-Etoxivinil)-2-metil-6-nitrotiazolo [5, 4-b] piridina: A una solución agitada de 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (5 g, 18.24 mmol) en tolueno (60 ml), se le añadieron 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (12.43 ml, 36.5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1.280 g, 1.824 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110

éC durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (200 ml) y se concentró para proporcionar 6.5 g del producto en bruto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (m/z) 266.21 $(MH)^+$.

Etapa-2: 1-(2-Metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etan-1-ona: A una solución de 7-(1-etoxivinil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (6.5 g) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota HCl ac. (20%) (50 ml) a 0 éC y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h a 25 éC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (200 ml), $NaHCO_3$ sat. (200 ml) seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml x 4). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 1-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etanona (3 g, 69% en dos etapas). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.42 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 237.97 $(MH)^+$.

Etapa-3: 1-(6-amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etan-1-ona: A una solución agitada de 1-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il) etan-1-ona (3 g, 12.65 mmol) en agua (150 ml) y etanol (30 ml), se le añadieron NH_4Cl (5.41 g, 101 mmol) y polvo de hierro (3.53 g, 63.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó mientras se agitaba a 80 éC durante 2 h. El avance de la reacción se controló por TLC. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol al 10% en DCM (200 ml). El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 1.67 g (64%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.27 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). ESI-MS (m/z) 207.96 $(MH)^+$.

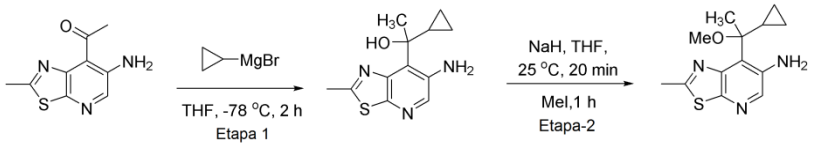
Ejemplo-8: Preparación de 7-(2-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 2-(6-Amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)propan-2-ol: A una solución agitada de 1-(6-amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etan-1-ona (0.900 g, 4.34 mmol) en THF (20 ml) se le añadió en CH_3Li (solución 3 M en THF, 3.62 ml, 10.86 mmol) a -78 éC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 éC durante 30 min. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.800 g (83%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.95 (s, 1H), 5.98 (s, intercambiable con D_2O, 2H), 5.76 (s, intercambiable con D_2O, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.77 (s, 6H).

Etapa-2: 7-(2-Metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución del intermedio de la etapa-1 (800 mg, 3.58 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 358 mg, 8.96 mmol) a 0 éC y la mezcla se agitó durante 20 min a 25 éC. A la mezcla de reacción se le añadió CH_3I (763 mg, 5.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.500 g (59%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.04 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.78 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 237.9 $(MH)^+$.

Ejemplo-9: Preparación de (ĕ)-7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina

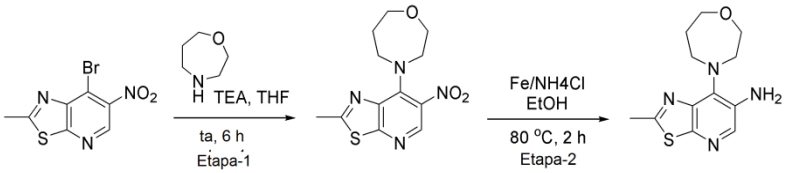


Etapa-1: 1-(6-Amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-1-ciclopropil-etan-1-ol: A una solución de 1-(6-amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etan-1-ona (900 mg, 4.34 mmol) en THF (10 ml) se le añadió bromuro de ciclopropil-magnesio (0.7 M en THF 6.20 ml, 4.34 mmol) a -78 éC y la mezcla se agitó durante -78 éC durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.500 g (46%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) ⇊ 8.16 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 1H), 0.82-0.73

(m, 1H), 0.70-0.44 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 249.9 $(MH)^+$.

Etapa-2: 7-(1-Ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución del intermedio de la etapa-1 (400 mg, 1.604 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 160 mg, 4.01 mmol) a 0 éC y la mezcla de reacción se agitó durante 25 éC durante 30 min. Se añadió MeI (0.12 ml, 1.925 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. (25 ml) y la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.250 g (59%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.01 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 0.44-0.25 (m, 4H).

Ejemplo-10: Preparación de 2-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)tiazolo [5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 4-(2-Metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-1,4-oxazepano: A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (1 g, 3.65 mmol) en THF (15 ml) se le añadió clorhidrato de 1,4-oxazepano (0.6 g, 4.38 mmol) seguido de la adición de trietilamina (1.57 ml, 10.95 mmol). Después de agitar la reacción a 25 éC durante 6 h, se añadió agua (10 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 Д 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (80:20) como eluyente) para proporcionar 4-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-1,4-oxazepano (600 mg, 56%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.73 (s, 1H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.16-1.99 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 295.1 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2-Metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada de 4-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-1,4-oxazepano (0.55 g, 1.87 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió polvo de hierro (1.04 g, 18.69 mmol), cloruro de amonio (1 g, 18.69 mmol) y H_2O (2.3 ml). La reacción se calentó a 80 éC durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (10 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/EtOAc (70:30) como eluyente) para proporcionar 2-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina (450 mg, 91%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.04 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82-

3.76 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 265.1 $(MH)^+$.

Ejemplo-11: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el Ejemplo-10:

N7,N7,2-Trimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 208.92 $(MH)^+$;

2-Metil-7-(pirrolidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 234.94 $(MH)^+$;

7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 285.40 $(MH)^+$;

7-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 279.16 $(MH)^+$;

2-Metil-7-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 251.12 $(MH)^+$;

N7-ciclopropil-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina, ESI-MS (m/z) 235.0 $(MH)^+$;

2-Metil-7-(4-metilpiperidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, GC-MS (m/z) 262.1$(M)^+$;

7-(2,6-Dimetilmorfolino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 279.65 $(MH)^+$;

2-Metil-7-(piperidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 248.93 $(MH)^+$;

7-(3-(Metoximetil)piperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 293.02 $(MH)^+$;

N7-(2,3-Dimetoxipropil)-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 297.14 $(MH)^+$;

N7-(Ciclopropilmetil)-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 249.07 $(MH)^+$;

N7-(2-Metoxietil)-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 253.48 $(MH)^+$;

7-(3-Metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 278.97 $(MH)^+$;

N7-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 297.14 $(MH)^+$;

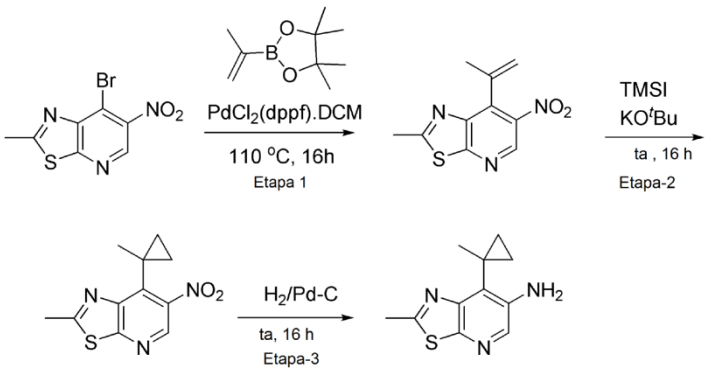
N7-(1-Metoxipropan-2-il)-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 267.08 $(MH)^+$;

N7-Ciclopropil-N7-(2-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 279.06 $(MH)^+$;

N7-(2-Metoxipropil)-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 267.08 $(MH)^+$; y

N7-(2-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-N7,2-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina; ESI-MS (m/z) 347.15 $(MH)^+$.

Ejemplo-12: Preparación de 2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 2-Metil-6-nitro-7-(prop-1-en-2-il)tiazolo[5,4-b]piridina: En un tubo sellado que contenía dioxano (15 ml) y carbonato potásico (1.51 g, 10.95 mmol) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadieron secuencialmente 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (1.50 g, 5.47 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.563 g, 9.30 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó a fondo purgando con nitrógeno y se añadió el aducto de $PdCl_2$ (dppf)-CH_2Cl_2 (0.400 g, 0.547 mmol). El tubo sellado se tapó y se calentó a 110 éC durante 16 h. La mezcla

de reacción enfriada se filtró a través de celite. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (1.0 g, 78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.04 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 235.9 $(MH)^+$.

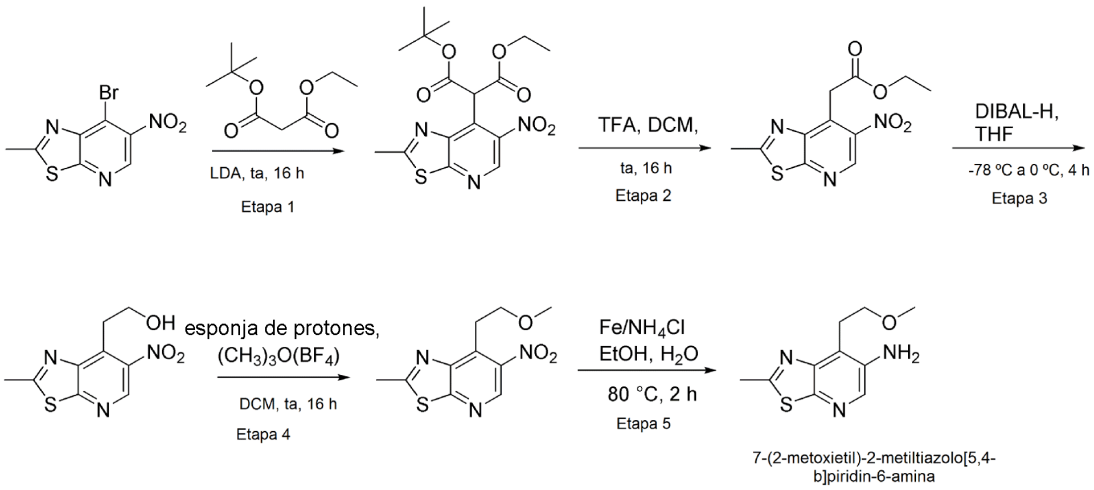
Etapa-2: 2-Metil-7-(1-metilciclopropil)-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: En un MFR de 50 ml que contenía DMSO (20 ml), se añadieron secuencialmente yoduro de trimetil sulfonio (0.468 g, 2.125 mmol) y *terc*-butóxido potásico (0.358 g, 3.19 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 éC durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a 0-10 éC, 2-metil-6-nitro-7-(prop-1-en-2-il)tiazolo[5,4-b]piridina (1.0 g, 4.25 mmol) y se añadió gota a gota en DMSO (10 ml), se agitó a ta durante 16 h. La masa de reacción se diluyó con cloruro sódico saturado (10 ml) seguido de acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). La capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para conseguir (100 mg, 10%) del producto deseado. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 8.86 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.02-1.03 (m, 2H), 0.81-0.83 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 249.9 $(MH)^+$.

Etapa-3: 2-Metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: En un MFR de 50 ml que contenía metanol (15 ml), se añadieron secuencialmente 2-metil-7-(1-metilciclopropil)-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (100 mg, 0.401 mmol) y Pd al 10%-C (42.7 mg, 0.401 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para conseguir (80 mg, 91%). El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.02 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.84 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.88-0.89

(m, 2H), 0.79 - 0.80 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 219.9 $(MH)^+$.

Ejemplo-13: Preparación de 7-(2-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 3-etil 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)malonato de 1-terc-butilo: A una solución agitada de 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (3.0 g, 10.95 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LDA (8.21 ml, 16.42 mmol, 1 M en THF) a 0 éC seguido de la adición gota a gota de etil malonato de terc-butilo (3.32 ml, 17.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 éC durante 16 h. Tras la finalización, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El

residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:9) para proporcionar 3-etil 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)malonato de 1-terc-butilo (3.5 g, 84%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.28 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.28 (c, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 382.09 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)acetato de etilo: A una solución agitada de 3-etil 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)malonato de 1-terc-butilo (5.00 g, 13.11 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5.05 ml, 65.5 mmol) a 0 éC y la mezcla de reacción se agitó a 25 éC durante 16 h. La reacción se interrumpió, seguido de la adición de agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM, se lavó con NaHCO3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:9) para proporcionar 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)acetato de etilo

(3.00 g, 81%) en forma de un sólido. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.30 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.23 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 282.09 $(MH)^+$.

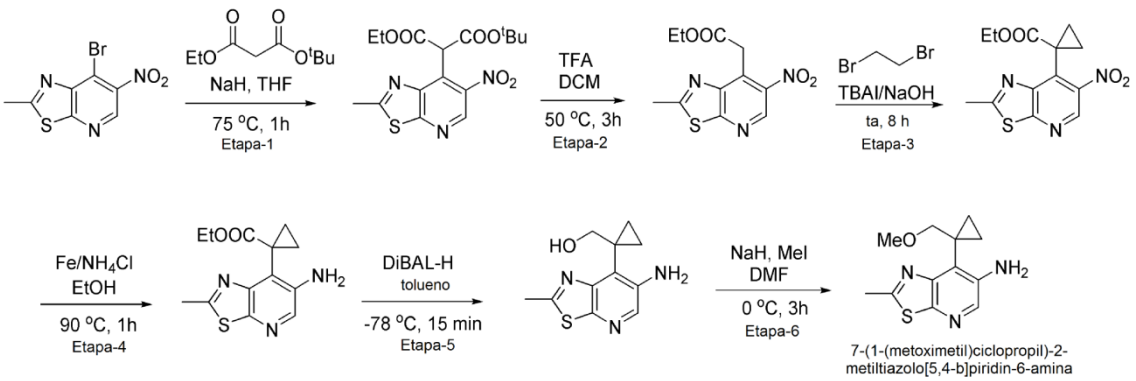
Etapa-3: 2-(2-Metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etanol: A una solución agitada de 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)acetato de etilo (1.0 g, 3.56 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, 7.47 ml, 7.47 mmol) a -78 éC y la mezcla de reacción se dejó agitar a 0 éC durante 4 h. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH 2 N y se agitó durante 30 min y posteriormente se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:4) para proporcionar 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etanol (0.450 g, 53%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.09 (s, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 239.77 $(MH)^+$.

Etapa-4: 7-(2-Metoxietil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: A una solución agitada de 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etanol (300 mg, 1.254 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (0.537 g, 2.508 mmol) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0.139 g, 0.940 mmol) a 0 éC. La reacción se dejó agitar a 25 éC durante 16 h. Tras la finalización, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM, se lavó con NaHCO3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:9) para proporcionar 7-(2-metoxietil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (0.250 g, 79%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.10 (s, 1H),3.68-3.65 (m, 5H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.91 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 254.14 $(MH)^+$.

Etapa-5: 7-(2-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada de 7-(2-metoxietil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (0.250 g, 0.987 mmol) en una mezcla de etanol y agua (5:1; 24 ml) se le añadieron hierro (0.551 g, 9.87 mmol) y cloruro de amonio (0.528 g, 9.87

mmol). La reacción se agitó a 80 éC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:4) para proporcionar 7-(2-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina (0.200g, 91%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.00 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 223.78 $(MH)^+$.

Ejemplo-14: Preparación de 7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 3-etil 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)malonato de 1-terc-butilo: A una solución enfriada (0 éC) de hidruro sódico (0.864

g, 21.60 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de etil malonato de *terc*-butilo (4.09 ml, 21.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se devolvió a 0 éC antes de la adición en porciones de 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (3.70 g, 13.50 mmol) durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h seguido de calentamiento a 75 éC durante 1.0 h. Después, la reacción se enfrió a 0 éC, se interrumpió con HCl al 5% (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió agua (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 10%-hexano como eluyente) para proporcionar 3.0 g (58%) del compuesto del título en forma de un semisólido. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.28 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.28 (c, *J* = 7.0 Hz,

2H), 2.91 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 382.04 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)acetato de etilo: A una solución del intermedio de la etapa-1 (3.0 g, 7.87 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (6.06 ml, 79 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 éC durante 3 h. La masa de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (30 ml), se basificó usando una solución saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 20%-hexano como eluyente) para proporcionar 2.0 g (90%) del compuesto del título en forma de un semisólido. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.30 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.22 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 281.86 $(MH)^+$.

Etapa-3: 1-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)ciclopropanocarboxilato de etilo: A

una solución enfriada (0 éC) del intermedio de la etapa-2 (2.0 g, 7.11 mmol) en 1,2-dibromoetano (6.13 ml, 71.1 mmol) se le añadió una mezcla de yoduro de tetrabutilamonio (11.46 g, 35.6 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico (6 M, 23.70 ml, 142 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 éC durante 10 min y después se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 éC, se acidificó con una solución acuosa al 10% de HCl, se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se añadió agua (30 ml). Las capas obtenidas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2Д30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 15%-hexano como eluyente) para proporcionar 1.30 g (60%) del compuesto del título en forma de un semisólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.10 (s, 1H), 4.16 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 308.21 $(MH)^+$.

Etapa-4: 1-(6-amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-il) ciclopropanocarboxilato de etilo: A una solución del intermedio de la etapa-3 (1.20 g, 3.90 mmol) y cloruro de amonio (3.90 ml, 23.43 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió polvo de hierro (1.31 g, 23.43 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 éC durante 1 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 30 ml). El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 3% en una mezcla de DCM como eluyente) para proporcionar 700 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.04 (s, 1H), 5.37 (s, 2H, D2O intercambiable), 4.01 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 277.91 $(M)^+$.

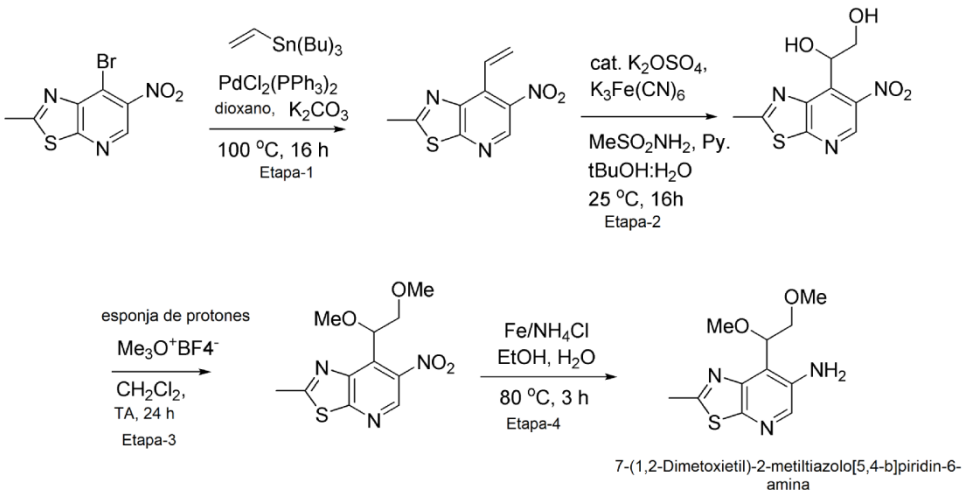
Etapa-5: (1-(6-Amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)ciclopropil)metanol: A una solución enfriada (-78 éC) y agitada del intermedio de la etapa-4 (550 mg, 1.98 mmol) en tolueno (20 ml) se

le añadió DIBAL-H (1.0 M en tolueno, 5.95 ml, 5.95 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 éC durante 15 min. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) a la misma temperatura, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH al 10% en acetato de etilo (3 x 30ml). El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 2% en DCM como eluyente) para proporcionar 370 mg (79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.01 (s, 1H), 5.26 (s, 2H, D2O intercambiable), 4.85 (s, 1H, D2O intercambiable), 3.34 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 236.03 $(MH)^+$.

Etapa-6: 7-(1-(Metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio del intermedio de la etapa-5 (180 mg, 0.765 mmol) en DMF (3.0 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (52.0 mg, 1.30 mmol). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se

añadió yoduro de metilo (0.081 ml, 1.30 mmol) a la mezcla anterior a 0 éC y después se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 éC y se añadió hielo-agua (5 ml) seguido de acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30%-hexano como eluyente) para proporcionar 100 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.02 (s, 1H), 5.21 (s, 2H, D2O intercambiable), 3.35 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 250.02 $(MH)^+$.

Ejemplo-15: Preparación de 7-(1,2-Dimetoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 2-Metil-6-nitro-7-viniltiazolo[5,4-b]piridina: A una solución purgada con nitrógeno de 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (4.0 g, 14.59 mmol) y tributil(vinil)estannano (9.26 g, 29.2 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron secuencialmente carbonato potásico (1.28 g, 9.30mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21.0 g, 1.459 mmol). El tubo sellado se tapó y se agitó a 100 éC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió agua (20 ml) seguido de acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en

bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (2.0 g, 62%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.12 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 221.93 $(MH)^+$.

Etapa-2: 1-(2-Metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etano-1,2-diol: A una solución agitada de 2-metil-6-nitro-7-viniltiazolo[5,4-b]piridina (2.0 g, 9.04 mmol) en agua (15 ml) y terc-butanol se le añadieron osmiato potásico (VI) dihidrato (0.665 g, 1.808 mmol), ferricianuro potásico (8.93 g, 27.1 mmol), metanosulfonamida (0.860 g, 9.04 mmol), K_2CO_3 (3.75 g, 27.1 mmol) y piridina (0.073 ml, 0.904 mmol) (200 mg, 0.188 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de bisulfato sódico (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el producto en bruto

que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice ultrarrápida, acetato de etilo al 70% en hexano como eluyente) para proporcionar (1.384 g, 60%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.93 (s, 1H), 6.06-6.00(m, 1H), 5.59-5.51(m, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 2.92 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 256.17 $(MH)^+$.

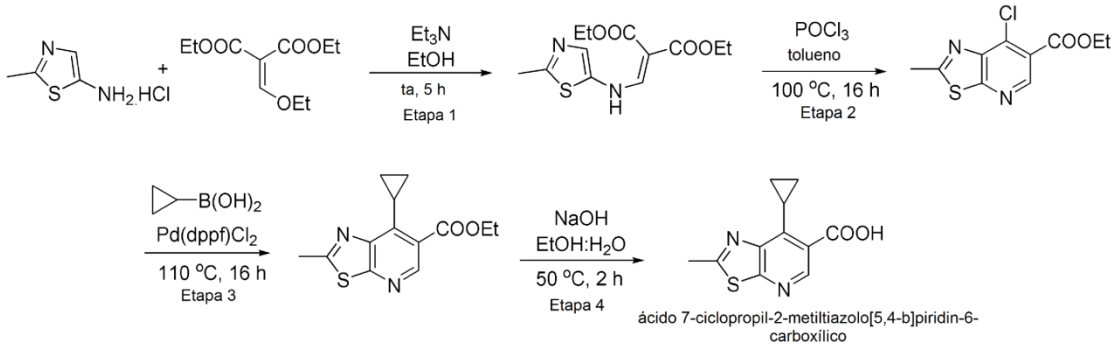
Etapa-3: 7-(1,2-Dimetoxietil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: A una solución agitada de 1-(2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridin-7-il)etano-1,2-diol (1.5 g, 5.88 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (4.41 g, 20.57 mmol) a 0 éC seguido de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (3.04 g, 20.57 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con HCl ac. (1 N, 10 ml) seguido de una solución saturada de $NaHCO_3$ (25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice,

acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente) para proporcionar (250 mg, 15%) del compuesto del título. ESI-MS (m/z) 284.03 $(MH)^+$.

Etapa-4: 7-(1,2-dimetoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada de 7-(1,2-dimetoxietil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (250 mg, 0.882 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió polvo de hierro (246 mg, 4.41 mmol), cloruro de amonio (378 mg, 7.06 mmol) y H_2O (5 ml) a 25 éC y después se calentó la mezcla de reacción a 80 éC durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (5 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el producto en bruto (200 mg) que se usó más adelante sin purificación. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.03 (s, 1H), 5.44 (s,

2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo-16: Preparación de ácido 7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa-1: 2-(((2-metiltiazol-5-il)amino)metilen)malonato de dietilo: A una suspensión agitada de clorhidrato de 2-metiltiazol-5-amina (6.0 g, 39.8 mmol) en etanol (30 ml)) se le añadió trietilamina (16.6 ml, 119 mmol) seguido de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (7.24 ml, 35.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en DCM (200 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 25% en hexano como eluyente) para proporcionar 6.0 g (53%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.74 (d, *J* = 13.0 *Hz*, 1H), 7.93 (d, *J* = 13.0 *Hz*, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.20 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 4.11 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.28-1.15 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 285.13 $(MH)^+$.

Etapa-2: 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (2.0 g, 7.03 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió $POCl_3$ (3.93 ml, 42.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 éC durante 16 h. La reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y el disolvente se sometió a evaporación rotatoria. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se vertió en hielo-agua (50 ml). La mezcla se basificó a pH-9 usando una solución ac. 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se

sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar 1.0 g (55%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.93 (s, 1H), 4.41 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 255.96 $(M)^+$.

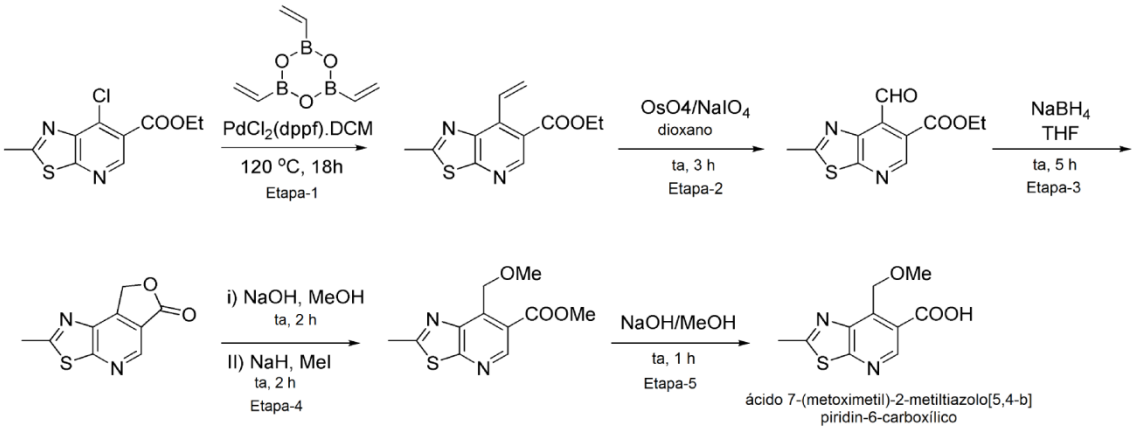
Etapa-3: 7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una mezcla purgada con nitrógeno del intermedio de la etapa-2 (300 mg, 1.17 mmol), ácido ciclopropil-borónico (402 mg, 4.67 mmol) y carbonato potásico (323 mg, 2.33 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió un aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (95 mg, 0.117mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 éC durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción seguido de acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación

rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar 110 mg (36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.71 (s, 1H), 4.38 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H), 1.21-1.15 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 262.94 $(MH)^+$.

Etapa-4: Ácido 7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-3 (110 mg, 0.42 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió NaOH (34 mg, 0.84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 50 éC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (20 ml) a la reacción y el pH se ajustó a 4 usando HCl ac. al 10% seguido de la adición de acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se

filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 98 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.54 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 234.85 $(MH)^+$.

Ejemplo-17: Preparación de ácido 7-(metoximetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa-1: -2-metil-7-viniltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (5.60 g, 21.8 mmol), compuesto de 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano con piridina (1:1) (5.25 g, 21.81 mmol) y carbonato potásico (6

g, 43.6 mmol) en dioxano (60 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadió un aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (1.78 g, 2.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 éC durante 18 h en un tubo sellado. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 25% EtOAc en hexano como eluyente) para proporcionar (4.20 g, 78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.08 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 17.5 & 11.5 *Hz*, 1H), 6.73 (dd, *J* = 17.5 & 2.0 *Hz*, 1H), 6.09 (dd, *J* = 11.5 & 2.0 *Hz*, 1H), 4.56 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.56 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 249.03 $(MH)^+$.

Etapa-2: 7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución enfriada (10 éC) y agitada del intermedio de la etapa-1 (2.5 g, 10 mmol) en dioxano (250 ml), agua (50 ml) se le añadieron tetraóxido de osmio (5.1 ml, 0.40 mmol) y peryodato sódico (6.46 g, 30.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se

agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 éC y se añadió agua (50 ml) seguido de acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (2.1 g, 83%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H MR (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 10.93 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 4.61 (c, *J* = 7.2 *Hz*, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.57 (t, *J* = 7.2 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 250.97 $(MH)^+$.

Etapa-3: 2-Metilfuro[3,4-d]tiazolo[5,4-b]piridin-6(8H)-ona: A una solución agitada del intermedio de la etapa-2 (800 mg, 3.20 mmol) en THF se le añadió en porciones $NaBH_4$ (121 mg, 3.2 mmol) a 0 éC y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 éC y se inactivó por la adición de acetona (1 ml). El disolvente se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (50 ml).

Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 10ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (350 mg, 53%) el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.22 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.08 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 207.02 $(MH)^+$.

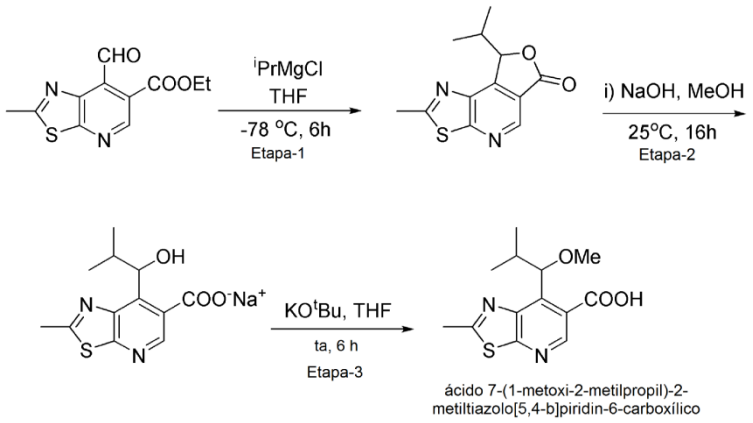
Etapa-4: 7-(metoximetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-3 (400 mg, 1.94 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOH (101 mg, 2.52 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó con HCl conc. (48 I l, 0.58 mmol), se agitó durante 2 min y se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el intermedio 7-(hidroximetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato sódico en forma de un sólido de color parduzco amarillo. El sólido obtenido se disolvió en DMA (10 ml) y se enfrió a 0 éC. Se añadió NaH

(93 mg, 2.32 mmol) a la reacción y la suspensión obtenida se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 éC seguido de la adición de yodometano (364 l l, 5.82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 10 min, se enfrió a 0 éC y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 ml). Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo en EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10% EtOAc en hexano como eluyente) para proporcionar (200 mg, 41%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (m/z) 253.01 $(MH)^+$.

Etapa-5: Ácido 7-(metoximetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución agitada y enfriada a 0 éC del intermedio de la etapa-4 (200 mg, 0.79 mmol) en MeOH (10 ml)

se le añadió NaOH (38 mg, 0.95 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl al 10% hasta pH-4. La suspensión obtenida se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (180 mg, 95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.50 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.88 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 239.05 $(MH)^+$.

Ejemplo-18: Preparación de ácido (ĕ)-7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa-1: 8-Isopropil-2-metilfuro[3,4-d]tiazolo[5,4-b]piridin-6(8H)-ona: A una solución enfriada (-78 éC) y agitada de 7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (2.0 g, 7.99 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropil magnesio (2.9 M en 2-metilfurano, 4.13 ml, 11.99 mmol). Después de la agitación durante 6 h a la misma temperatura, la masa de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado en agua (50 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna

ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente) para proporcionar 0.65 g (33%) del producto deseado. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.09 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 248.88 $(MH)^+$.

Etapa-2: 7-(1-hidroxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato sódico: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (0.65 g, 2.62 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una solución de NaOH (0.021 g, 0.524 mmol) en agua (5 ml) a 0 éC y la mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a TA. La masa de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar 0.6 g (80%) del producto del título. ESI-MS (m/z) 288.89 $(MH)^+$.

Etapa-3: Ácido 7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-2 (0.6 g, 2.08 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (0.467 g, 4.16 mmol) seguido de yoduro de metilo (0.521 ml, 8.32

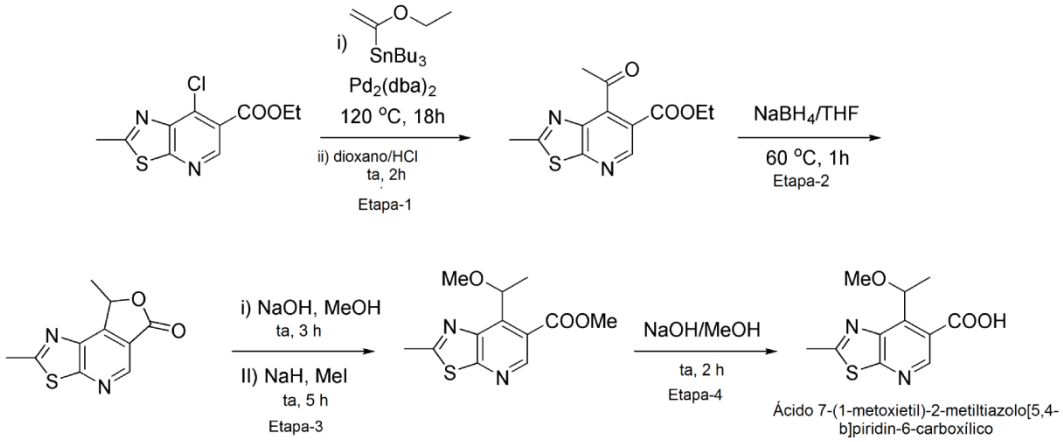
mmol). La masa resultante se dejó calentar a TA y la agitación continuó durante 6 h a TA. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se acidificó con HCl al 10%, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La masa en bruto se lavó con éter dietílico (20 ml) para proporcionar 0.35 g (60%) del producto deseado.

Ejemplo-19: Los siguientes ejemplos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el Ejemplo-18:

Ácido (ĕ)-7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico; ESI-MS (m/z) 267.03 $(MH)^+$ y

Ácido (ĕ)-7-(ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico; ESI-MS (m/z) 278.83 $(MH)^+$.

Ejemplo-20: Ácido (ĕ)-7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa-1: 7-acetil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (15 g, 58.4 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (21.1 g, 58.4 mmol) y trifenilfosfina (1.22 g, 4.67 mmol) en tolueno (150 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Después, a la mezcla anterior se le añadió Pd_2dba_2(1.34 g, 2.33 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 éC durante 18 h en un tubo sellado. La formación del intermedio (7-(1-etoxivinil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo) se observó por LCMS y TLC. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en THF (100 ml) y se añadió

HCl al 10% (50 ml) a 0 éC. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La masa de reacción se diluyó con agua (50 ml) seguido de acetato de etilo (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25% en hexano como eluyente) para proporcionar (13 g, 84%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.14 (s, 1H), 4.45 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 265.10 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2,8-Dimetilfuro[3,4-d]tiazolo[5,4-b]piridin-6(8H)-ona: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (6.5 g, 24.59 mmol) en metanol se le añadió en porciones $NaBH_4$ (1.2 g, 32.0 mmol) a 0 éC y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La masa de reacción se calentó a temperatura ambiente y se calentó a 60 éC durante 1

h. La reacción se enfrió a 0 éC y se interrumpió mediante la adición de acetona (5 ml). El disolvente se evaporó. Se añadió agua (50 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (250 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 100ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (5.1g, 94%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pardo. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.04 (s, 1H), 6.24-6.03 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 221.01 $(MH)^+$.

Etapa-3: 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-2 (3.47 g, 15.75 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió NaOH (819 mg, 20.48 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se cargó con HCl conc. (394 ł l, 4.73 mmol), se agitó durante 2 min y se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente

con tolueno para obtener el intermedio 7-(1-hidroxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato sódico en forma de un sólido de color parduzco amarillo. El sólido obtenido se disolvió en DMA (20 ml) y se enfrió a 0 éC. Se añadió NaH (0.756 g, 18.91 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a la reacción y la suspensión obtenida se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 éC seguido de la adición de yodometano (1.28 ml, 20.48 mmol) en cinco porciones equivalentes durante un periodo de 5 h. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min, se enfrió a 0 éC y se interrumpió con una solución acusa saturada de NH_4Cl (20 ml). Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción seguido de EtOAc (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 8% en hexano como eluyente)

para proporcionar (2.75 g, 65%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 8.56 (s, 1H), 5.29 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 266.86 $(MH)^+$.

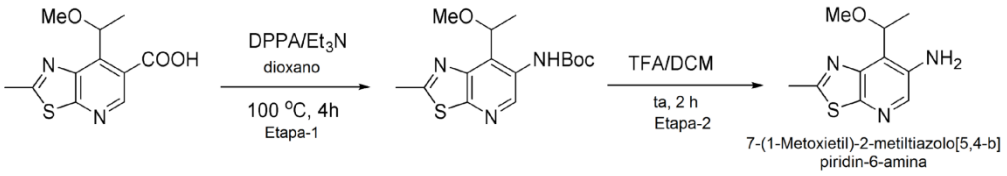
Etapa-4: Ácido 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución agitada y enfriada a 0 éC del intermedio de la etapa-3 (2.75 g, 10.33 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió NaOH (1.23 g, 31.0 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl al 10% hasta pH- 4. La suspensión obtenida se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (2.4 g, 92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.50 (s, 1H,

D2O intercambiable), 8.74 (s, 1H), 5.42 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 253.02 $(MH)^+$.

Ejemplo-21: Preparación de ácido (ĕ)-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento similar descrito para el ejemplo-20. ESI-MS (m/z) 297.21 $(MH)^+$.

Ejemplo-22: Preparación de (ĕ)-7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



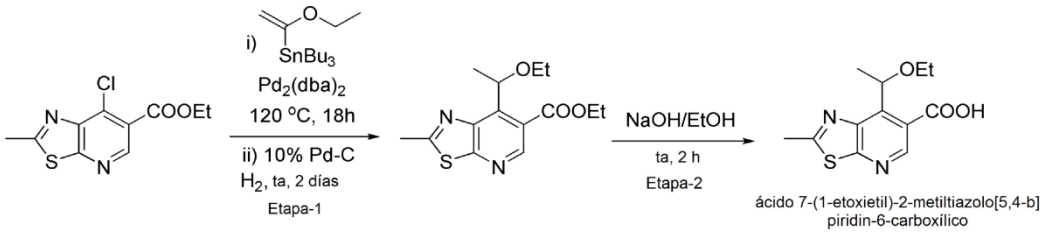
Etapa-1: (7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución agitada de ácido 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico (1.0 g, 3.96 mmol) *en* *t*-butanol (20 ml) se le añadió trietilamina (1.11 ml, 7.93 mmol) a ta seguido de fosforazidato de difenilo (1.00 ml, 4.36 mmol) y se agitó durante 10 min a la misma temperatura y después durante 4 h a 100 éC. La mezcla de reacción

se diluyó con agua (10 ml) seguido de DCM (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 800 mg (62%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 5.34 (c, J = 6.5 *Hz*, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.5 *Hz*, 3H), 1.49 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 323.97 $(MH)^+$.

Etapa-2: 7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (450 mg, 1.391 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.07 ml, 13.91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se basificó con una solución de bicarbonato sódico (3 ml) y se extrajo con DCM (3 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a

evaporación rotatoria para proporcionar 300 mg (97%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.04 (s, 1H), 5.36 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 223.79 $(MH)^+$.

Ejemplo-23: Preparación de ácido 7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



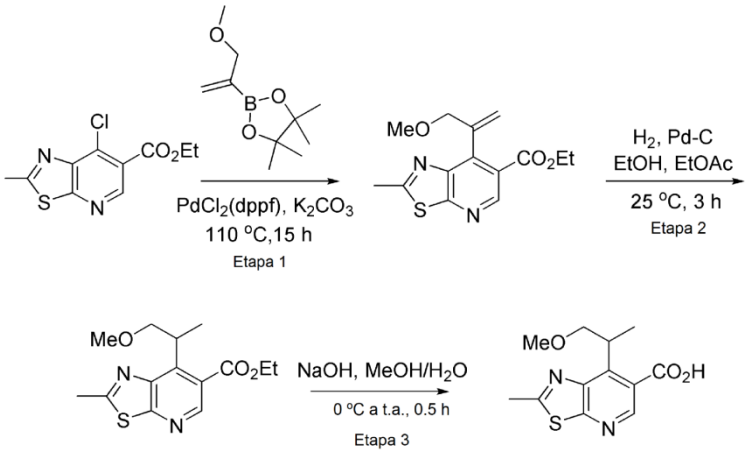
Etapa-1: 7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (9.0 g, 35.1 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadieron tributil(1-etoxivinil)estannano (12.66 g, 35.1 mmol) y trifenilfosfina (736 mg, 2.80 mmol). La mezcla resultante se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadió Pd_2dba_2 (806 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 éC durante 18 h

en un tubo sellado. La formación del intermedio (7-(1-etoxivinil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo) se observó por LCMS y TLC. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un matraz FR y se cargó con Pd al 10%/C y se hidrogenó a presión atmosférica durante 48 h. La masa de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 15% EtOAc en hexano como eluyente) para proporcionar (4.0 g, 38%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 8.62 (s, 1H), 5.47 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 295.09 $(MH)^+$.

Etapa-2: Ácido 7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A la solución enfriada a 0 éC y agitada de 7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (3.0 g, 10.19 mmol) en etanol

(30 ml) se le añadió NaOH (815 mg, 20.38 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl al 10% (pH- 4). La suspensión obtenida se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (2.6 g, 95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.34 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.59 (s, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.13-1.01 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 267.09 $(MH)^+$.

Ejemplo-24: Preparación de ácido (ĕ)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa-1: 7-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una suspensión purgada con nitrógeno de 1,4-dioxano (50 ml) y carbonato potásico (7.68 g, 55.5 mmol) se le añadieron secuencialmente 2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.50 g, 27.8 mmol), 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (7.13 g, 27.8 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (2.032 g, 2.78 mmol). El tubo sellado se tapó y se agitó a 110 éC durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa

saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar (1.30 g, 16%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) ⇊ 8.97 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.42 ´ 4.37 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 292.93$(MH)^+$.

Etapa-2: 7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A la solución agitada de 7-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (1.25 g, 4.28 mmol) en metanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se le añadió Pd al 10%-C (1.138 g, 1.069 mmol). La reacción se dejó continuar durante 3 h en un reactor parr a presión en una atmósfera de hidrógeno (60 psi). Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se

purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente) para proporcionar (250 mg, 20%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) ⇊ 8.83 (s, 1H), 4.46 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.35 ´ 4.23 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 294.99 $(MH)^+$.

Etapa 3: Ácido 7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (220 mg, 0.75 mmol) en metanol (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió NaOH (60 mg, 1.50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. El disolvente se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (10 ml) a la reacción y el pH se ajustó a 4 usando HCl ac. al 10% seguido de la adición de acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y se filtraron. El

filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 200 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.61 (s a, Intercambios con D_2O, 1H), 8.77 (s, 1H), 4.28 ´ 4.17 (m, 1H), 4.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 267.03 $(MH)^+$.

Ejemplo-25: Los siguientes compuestos se prepararon usando las etapas 1-3 como se describe en el Ejemplo-24:

Ácido 7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico; ESI-MS (m/z) 237.02 $(MH)^+$;

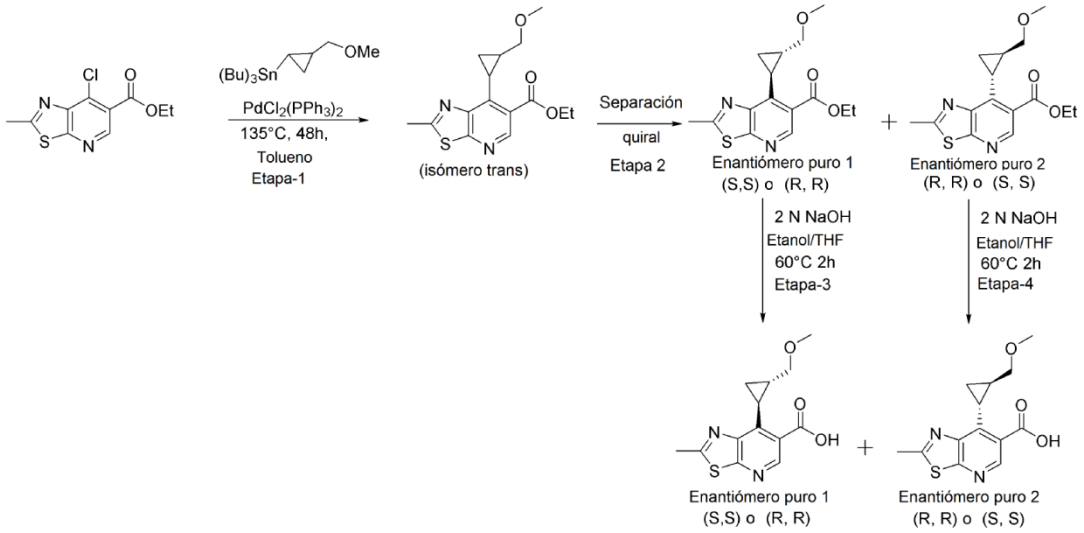
ácido (ĕ)-2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico; ESI-MS (m/z) 265.08 $(MH)^+$; y

ácido (ĕ)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico; ESI-MS (m/z) 279.07 $(MH)^+$.

Ejemplo-26: Preparación de ácido (1S, 2S) o (1R, 2R)-7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico [La estereoquímica asignada provisionalmente podría ser (1S, 2S) o (1R, 2R)]

y

Ejemplo-27: Preparación de ácido (1R, 2R) o (1S, 2S)-7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico [La estereoquímica asignada provisionalmente podría ser (1R, 2R) o (1S, 2S)]



Etapa-1: 7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución purgada con nitrógeno de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (1.0 g, 3.90 mmol) y tributil-(trans-2-metoximetil-ciclopropil)-estannano (Preparada por el procedimiento indicado en el documento WO2009/125365) (1.61 g, 4.29 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.45 g, 0.39 mmol).

El tubo sellado se tapó y se agitó a 135 éC durante 48 h. La mezcla de reacción se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (0.9 g, 75%) del compuesto del título en forma de un aceite. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 8.84 (s, 1H), 4.49-4.43 (m,2H), 3.59 (dd, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.63-253 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 2H),1.20-1.15(m,1H); ESI-MS (m/z) 306.94 $(MH)^+$.

Etapa-2: La separación de 7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo se realizó usando una columna quiral para proporcionar el enantiómero 1 y el enantiómero 2.

(Enantiómero 1): 7-(2-(Metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de (1S, 2S) o (1R, 2R)-etilo [La estereoquímica asignada provisionalmente podría ser (1S, 2S) o (1R, 2R)].

TR de HPLC quiral: 8.11 min; ESI-MS (m/z) 306.94 $(MH)^+$.

(Enantiómero 2); 7-(2-(Metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de (1R, 2R) o (1S, 2S)-etilo [La estereoquímica asignada provisionalmente podría ser (1R, 2R) o (1S, 2S)].

TR de HPLC quiral: 9.63 min, ESI-MS (m/z) 306.94 $(MH)^+$.

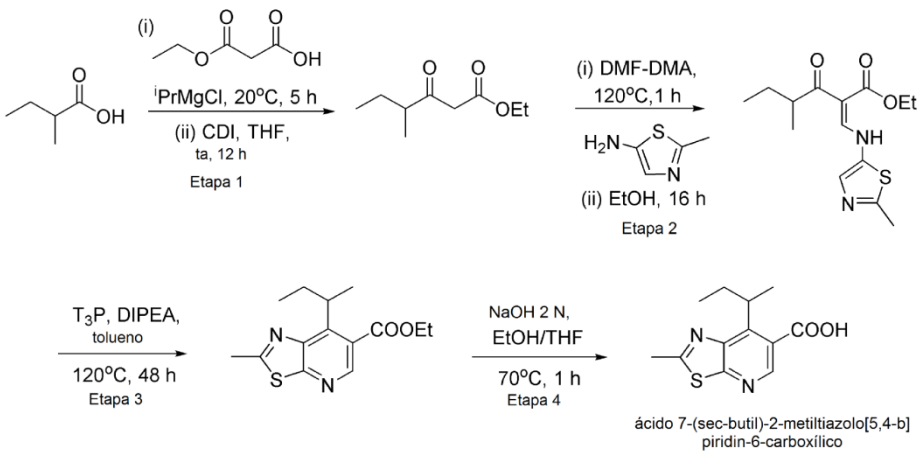
Etapa-3: Ácido (1S, 2S) o (1R, 2R)-7-(2-(Metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de (1S, 2S) o (1R, 2R)-etilo (enantiómero 1) (150 mg, 0.49 mmol) en etanol (10 ml) y THF (20 ml) se le añadió NaOH 2 M (0.49 ml, 0.79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 60éC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (30 ml) a la reacción y el pH se ajustó a 2 usando HCl ac. al 10% seguido de la adición de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se

secó sobre (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 100 mg (73.4%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.63-253 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 278.92 $(MH)^+$.

Etapa-4: Ácido (1R, 2R) o (1S, 2S)-7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la etapa 3, se obtuvo ácido (1R, 2R) o (1S, 2S)-7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico a partir de 7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de (1R, 2R) o (1S, 2S)-etilo (enantiómero 2).

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.63-253 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 278.92 $(MH)^+$.

Ejemplo-28: Preparación de ácido (ĕ)-7-(sec-butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa-1: 4-metil-3-oxohexanoato de etilo: A una solución de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (6.47 g, 49.0 mmol) en THF (20 ml) a 0 éC se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 47.3 ml, 95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 20 éC. Posteriormente, esta solución se enfrió a 0 éC y después se añadió gota a gota a una solución en THF (25 ml) de ácido 2-metilbutanoico (5.34 ml, 49.0 mmol) y CDI (6.35 g, 39.2 mmol) que se realizó después de la agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción combinada se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10% (25 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre

Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (5:95) para proporcionar el producto deseado (4 g, rendimiento del 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 4.10 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.63 ´ 2.52 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.43 ´ 1.29 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H); GCMS (m/z) 172.2$(M)^+$.

Etapa-2: 4-metil-2-(((2-metiltiazol-5-il)amino)metilen)-3-oxohexanoato de etilo: Una mezcla del intermedio de la etapa-1 (2 g, 11.61 mmol), y N,N-dimetilformamida-dimetil acetal (1.54 ml, 11.61 mmol) se agitó a 120 éC durante 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 éC seguido de la adición de una solución de clorhidrato de 2-metiltiazol-5-amina (1.749 g, 11.61 mmol) y TEA (4.86 ml, 34.8 mmol) en EtOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 25 éC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (25 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д

50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar 1.5 g (44%) del producto deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 12.42 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.15 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 ´ 3.50 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.71- 1.60 (m, 1H), 1.36 ´ 1.21 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 297.0 $(MH)^+$.

Etapa-3: 7-(sec-butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución del intermedio de la etapa-2 (1.5 g, 5.06 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadieron DIPEA (6.19 g, 35.4 mmol) y anhídrido propilfosfínico (50% en acetato de etilo) (8.06 ml, 12.65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 120 éC durante 48 h y después se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 Д 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y

se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-30% en un sistema de hexanos como eluyente) para proporcionar 600 mg (43%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.70 (s, 1H), 4.38 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 ´ 3.52 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.20 ´ 2.06 (m, 1H), 1.97 ´ 1.82 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ESI-MS (m/z) 278.9 $(MH)^+$.

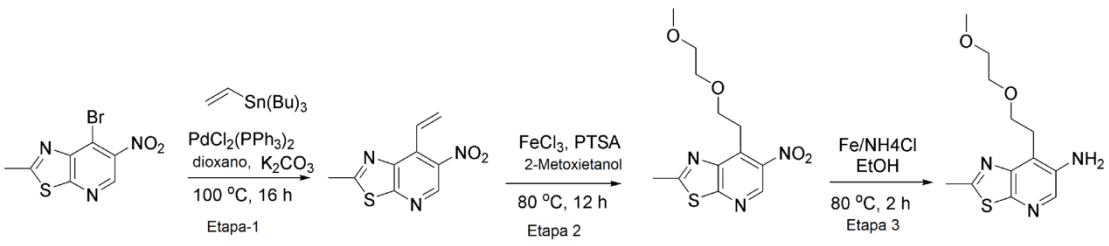
Etapa-4: Ácido 7-(sec-butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución enfriada a 0 éC y agitada de 7-(sec-butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (0.6 g, 2.155 mmol) en EtOH (10 ml) y THF (20 ml) se le añadió NaOH 2 M (2.15 ml, 4.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a 70 éC durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de este modo se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl al 10% hasta pH -2. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron son

salmuera (10 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar (0.5 g, 93%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.71 (s, 1H), 3.77 ´ 3.68 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.20 ´ 2.06 (m, 1H),1.96 -1.82 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.72 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 251.1 $(MH)^+$.

Ejemplo-29: El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-28:

Ácido 2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico, ESI-MS (m/z) 249.2 $(MH)^+$.

Ejemplo-30: Preparación de 7-(2-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 2-Metil-6-nitro-7-viniltiazolo[5,4-b]piridina: A una solución purgada con nitrógeno de

7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (4.0 g, 14.59 mmol) y tributil(vinil)estannano (9.26 ml, 29.2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron secuencialmente carbonato potásico (1.28 g, 9.30 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21.0 g, 1.459 mmol). El tubo sellado se tapó y se agitó a 100 éC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió agua (20 ml) seguido de acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (2.0 g, 62%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.12 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 221.93 $(MH)^+$.

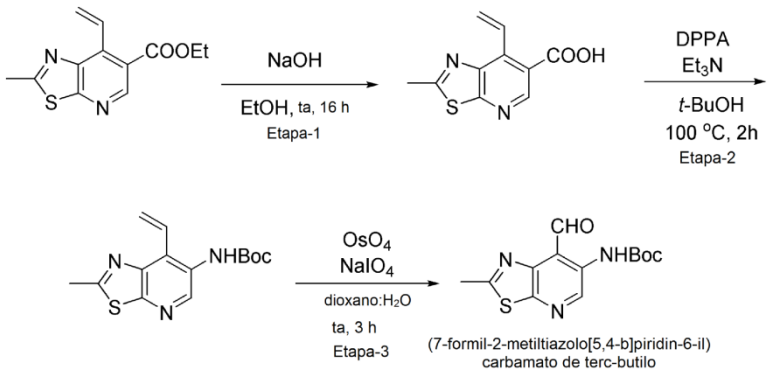
Etapa-2: 7-(2-(2-Metoxietoxi)etil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina: A una solución agitada

de 2-metil-6-nitro-7-viniltiazolo[5,4-b]piridina (600 mg, 2.71 mmol) en clorobenceno (20 ml) se le añadieron secuencialmente cloruro férrico (17.60 mg, 0.108 mmol), PTSA (18.68 mg, 0.108 mmol) y 2-Metoxietanol (0.85 ml, 10.85 mmol). El tubo sellado se tapó y se agitó a 80 éC durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (300 mg, 37.2%) del compuesto del título en forma de un sólido. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.12 (s, 1H), 3.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.93 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 298.21 $(MH)^+$.

Etapa-3: 7-(2-(2-Metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada de 7-(2-(2-metoxietoxi)etil)-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (300 mg, 1.0 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadieron polvo de hierro (563 mg, 10.09 mmol), cloruro de amonio (540 mg, 10.00 mmol) y H_2O (5.0 ml). La reacción se calentó a 80

éC durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (30 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo sólido (230 mg, 85%) se usó más adelante sin purificación. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.01 (s, 1H), 5.31 (s a, 2H), 3.61 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 268.3 $(MH)^+$.

Ejemplo-31: Preparación de (7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de *terc*-butilo



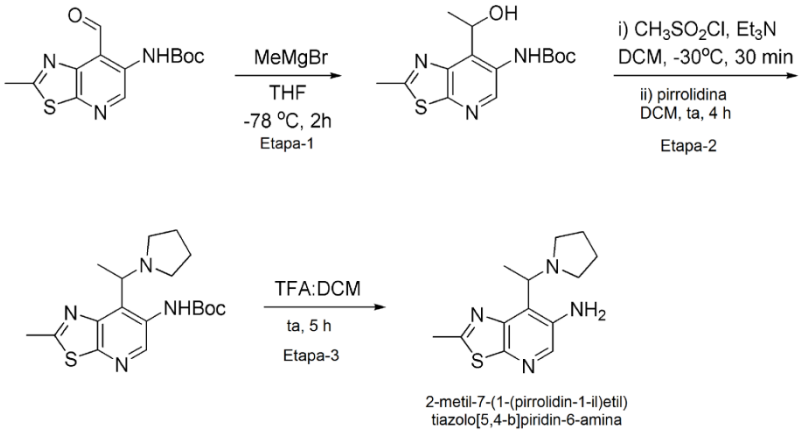
Etapa-1: Ácido 2-metil-7-vinil-7,7a-dihidrotiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución agitada de 2-metil-7-viniltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (12.0 g, 47.9 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió una solución de NaOH (2.30 g, 57.5 mmol) disuelta en agua (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se acidificó con una solución acuosa de HCl (10%) y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 9.0 g (84%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.61 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 17.5, 11.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.5, 2.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 220.87 $(MH)^+$.

Etapa-2: (2-metil-7-viniltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (8 g, 36.0 mmol) en terc-butanol (100 ml) se le añadió trietilamina (10.0 ml, 72.0 mmol) seguido de fosforazidato de difenilo (8.25 ml, 36.0 mmol) y después se agitó la mezcla resultante a 100 éC durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 5.0 g (48%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 292.10 $(MH)^{+}$.

Etapa-3: (7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-2 (5.0 g, 17.16 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml) se le añadieron tetraóxido de osmio (0.436 g, 1.716 mmol) y metaperyodato sódico (11.0 g, 51.5 mmol). La mezcla de reacción

se llevó a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 h a la misma temperatura. La reacción se enfrió de nuevo to 0 éC y se añadió agua (50 ml) seguido de acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 4.0 g (79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.81 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 294.13 $(MH)^+$.

Ejemplo-32: Preparación de (ĕ)-2-metil-7-(1-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: (7-(1-hidroxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada de (7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1.70 mmol) en THF (15 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1.12 ml, 3.41 mmol, 3 M en THF) a -78 éC y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) seguido de la adición de agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de

etilo al 40% en hexano como eluyente) para proporcionar 270 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (m/z) 310.22 $(MH)^+$.

Etapa-2: (2-metil-7-(1-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución enfriada (-30 éC) y agitada del intermedio de la etapa-1 (200 mg, 0.646 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió Et_3N (180 l l, 1.293 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (60 l l, 0.776 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30 éC. La formación del intermedio se controló por TLC y se añadió pirrolidina (214 l l, 2.59 mmol) a -30 éC a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 h. La mezcla de r¶acción se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar 95 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.94 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 4.62 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.79-2.66 (m,

2H), 2.58-2.47 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 363.41 $(MH)^+$.

Etapa-3: 2-Metil-7-(1-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina:

A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-2 (150 mg, 0.414 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético 913(I l, 4.14 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 5 h. La mezcla de r¶acción se enfrió a 0 éC y se añadió una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (5 ml) seguido de DCM (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 100 mg (92%) del compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo pálido. ESI-MS (m/z) 263.08 $(MH)^+$.

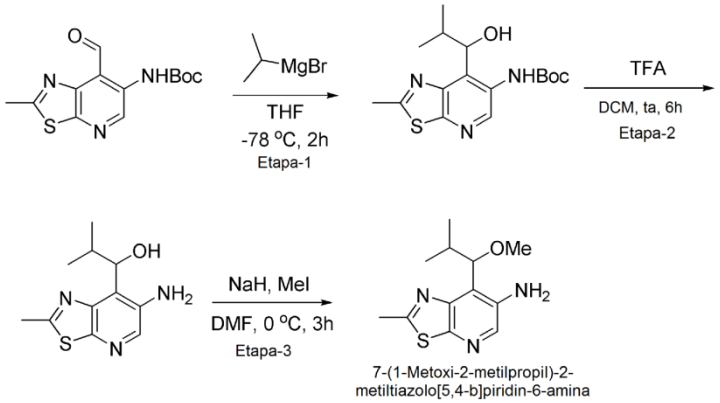
Ejemplo-33: Los siguientes ejemplos se prepararon siguiendo el procedimiento similar descrito en el ejemplo-32:

(ĕ)-7-(1-(Dimetilamino)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 237.11 $(MH)^+$;

(ĕ)-7-(1-(Dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 250.27 $(M)^+$; y

(ĕ)-7-(Ciclopropil(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina, ESI-MS (m/z) 262.93 $(MH)^+$.

Ejemplo-34: Preparación de 7-(1-Metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: (7-(1-hidroxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (-78 °C) y agitada de (7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo (1.65 g, 5.62 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de

isopropilmagnesio (2. 9 M en 2-metilfurano, 4.85 ml, 14.06 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a la misma temperatura. La masa de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio a 0 éC y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) seguido de la adición de agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-30% en hexanos como eluyente) para proporcionar 1.10 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.10 (s, 1H), 8.15 (s a, 1H, D2O intercambiable), 5.44-5.40 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 338.40 $(MH)^+$.

Etapa-2: 1-(6-Amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-2-metilpropan-1-ol: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la

etapa-1 (1.0 g, 2.96 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota TFA (1.142 ml, 14.82 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 6 h. El disolvente se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se basificó con una solución ac. saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con DCM (2 Д 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se trituró con hexano y se eliminó por filtración para proporcionar 0.7 g (100%) del compuesto del título. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa-3: 7-(1-Metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-2 (0.56 g, 2.36 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (0.113 g, 2.83 mmol) a 0 éC y después se agitó durante 10 min a la misma temperatura seguido de la adición de yoduro de metilo (0.162 ml, 2.60 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a 0 éC durante 3 h y después se diluyó con acetato de

etilo (30 ml) seguido de agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 Д 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-30% en hexanos como eluyente) para proporcionar 0.56 g (94%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.03 (s, 1H), 5.37 (s a, 2H, D2O intercambiable), 4.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 252.21 $(MH)^+$.

Ejemplo-35: Los siguientes ejemplos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-34:

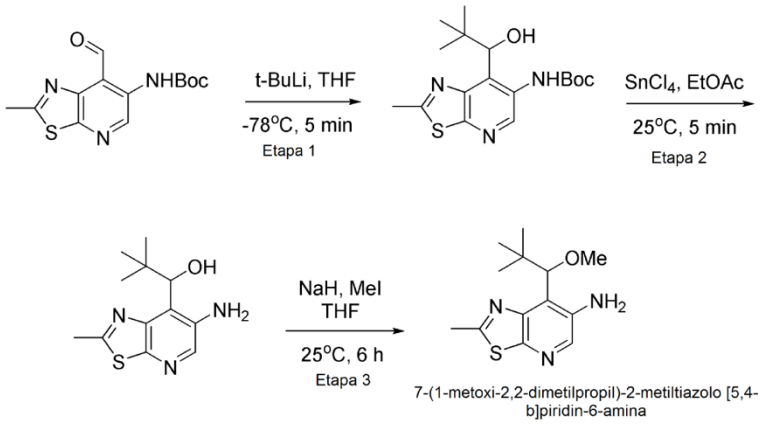
(ĕ)-7-(Metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 285.9 $(MH)^+$;

(ĕ)-7-((4-Fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 304.0 $(MH)^+$;

(ĕ)-7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 250.1 $(MH)^+$; y

(ĕ)-7-(Ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina; ESI-MS (m/z) 264.15 $(MH)^+$.

Ejemplo-36: Preparación de (ĕ)-7-(1-metoxi-2, 2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo [5, 4-b] piridin-6-amina



Etapa-1: (7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b] piridin-6-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de (7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo (2.0 g, 6.82 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota terc-butil litio (solución 1.9 M en pentano, 4.0 ml, 7.5 mmol) durante un periodo de 10 min. a -78 éC. La mezcla resultante se agitó a -

78 éC durante 5 min. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.64 g (27%) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 6.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.90 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 352.41 $(MH)^+$.

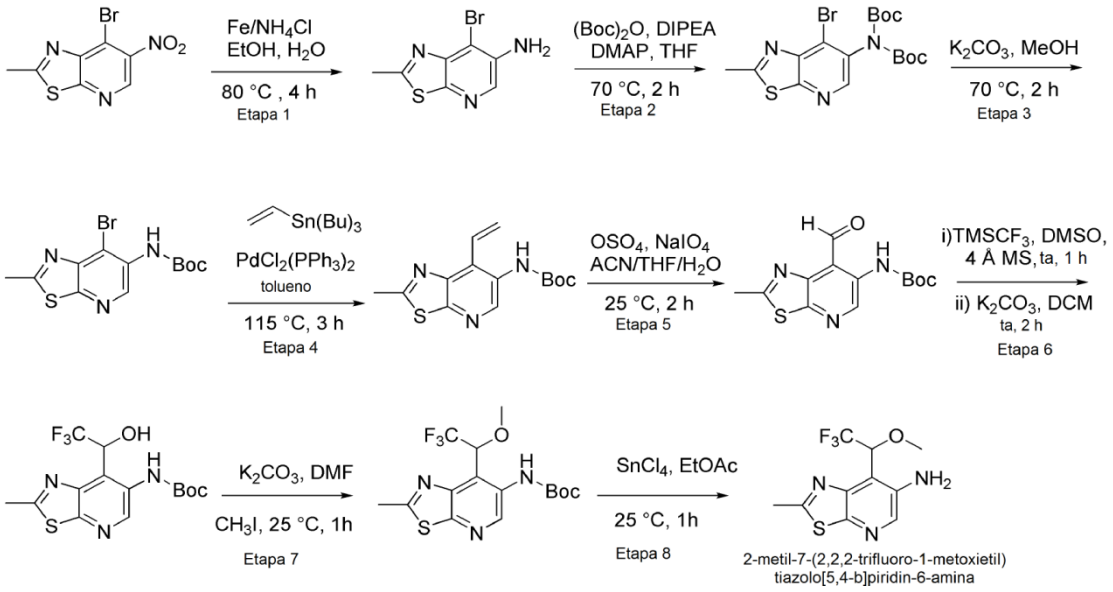
Etapa-2: 1-(6-Amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol: A una solución del intermedio de la etapa-1 (0.5 g, 1.423 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió cloruro de estaño (IV) (0.501 ml, 4.27 mmol) a 25 éC y la reacción se agitó durante 5 min. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO3 ac. (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó

por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.3 g (84%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.97 (s, 1H), 5.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.36 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 0.93 (s, 9H). ESI-MS (m/z) 252.1 $(MH)^+$.

Etapa-3: 7-(1-Metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución del intermedio del intermedio de la etapa-2 (0.3 g, 1.591 mmol) en THF (10 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (60% en aceite mineral, 0.095 g, 2.38 mmol) a 0 éC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0-10 éC . A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota MeI (0.80 ml, 1.430 mmol) a 10 éC y la reacción se continuó agitando durante 6 h a 25 éC. Después de la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH4Cl (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica se separó, se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.173 g (55%) del producto del título. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.02 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 265.9$(MH)^+$.

Ejemplo-37: Preparación de (ĕ)-2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: 7-Bromo-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada de 7-bromo-2-metil-6-nitrotiazolo[5,4-b]piridina (10 g, 36.5 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadieron polvo de hierro (20.37 g, 365 mmol), cloruro de amonio (19.52 g, 365 mmol) y H_2O (20 ml). La reacción se calentó a 80 éC durante 4 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (50 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo sólido (6.5 g, 75%) se usó más adelante sin purificación. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.09 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.78 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 244.0 $(MH)^+$.

Etapa-2: (7-Bromo-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)dicarbamato de di-terc-butilo: A una solución agitada del intermedio del intermedio de la etapa-1 (6.5 g, 26.6 mmol) en THF (65 ml) se le añadieron simultáneamente DIPEA (13.95 ml, 80 mmol), DMAP (0.325 g, 2.66 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (15.46 ml, 66.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 éC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 15%-hexano como eluyente) para proporcionar 9 g (76%)

del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.59 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.35 (s, 18H); ESI-MS (m/z) 444.0 $(MH)^+$.

Etapa-3: (7-bromo-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución del intermedio de la etapa-2 (9 g, 20.25 mmol) en MeOH (90 ml) se le añadió carbonato potásico (9.01 g, 65.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 éC durante 2 h. El metanol se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. Se añadió agua (50 ml) al filtrado y las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el producto en bruto que se lavó con hexano (50 ml) para proporcionar puros (4.4 g, 63%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.16 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 344.0 $(MH)^+$.

Etapa-4: (2-metil-7-viniltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada del intermedio de la etapa-3 (7.0 g, 20.34 mmol) y tributil(vinil)estannano (9.67 g, 30.5 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.43 g, 2.03 mmol) y la reacción se agitó a 115 éC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 20%-hexano como eluyente) para proporcionar 3.5 g (59%) del compuesto del título en forma de un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 17.7, 11.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 292.4 $(MH)^+$.

Etapa-5: (7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: Se añadieron tetraóxido de osmio (0.305 g, 1.201 mmol) y peryodato sódico (7.71 g, 36.0 mmol) a una solución agitada de (2-metil-7-viniltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo (3.5 g, 12.01 mmol) en ACN/THF/agua (1:1:1, 50 ml). La

mezcla resultante se agitó a 25 éC durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 0 éC y se añadió agua (50 ml) seguido de acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar 2.5 g (71%) del producto deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.81 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). ESI-MS (m/z) 294.1 $(MH)^+$.

Etapa 6: (2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada del intermedio del intermedio de la etapa-5 (2.5 g, 8.52 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadieron 4 ¡ de tamices moleculares y trifluorometiltrimetilsilano (1.51 ml, 10.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 éC en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, se añadieron carbonato potásico (1.18 g, 8.52

mmol) y DCM (20 ml) y la reacción se continuó agitando durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml Д 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 30%-hexano como eluyente) para proporcionar 2 g (65%) del producto deseado en forma de un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.23 ´ 6.11 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 364.3 $(MH)^+$.

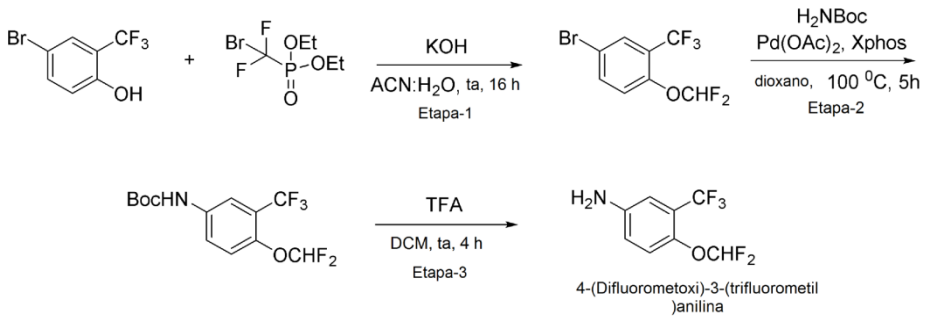
Etapa-7: (2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada del intermedio del intermedio de la etapa-6 (2 g, 5.50 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (0.913 g, 6.61 mmol) y MeI (0.413 ml, 6.61 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 éC en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se

extrajo con acetato de etilo (25 ml Д 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 30%-hexano como eluyente) para proporcionar 1.7 g (82%) del producto deseado en forma de un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 5.98 (c, J = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 378.2 $(MH)^+$.

Etapa-8: 2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: Se añadió gota a gota cloruro de estaño (IV) (2.23 ml, 19.08 mmol) a una solución de (2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo (1.8 g, 4.77 mmol) en acetato de etilo (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO3 ac. (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La masa de reacción se filtró a través de

un lecho de celite y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de acetato de etilo al 30%-hexano como eluyente) para proporcionar 1 g (76%) del producto del título en forma de un compuesto sólido. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.13 (s, 1H), 5.84 (c, J = 7.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 278.2 $(MH)^+$.

Ejemplo-38: Preparación de 4-(Difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina



Etapa-1: 4-Bromo-1-(difluorometoxi)-2-(trifluorometil)benceno: A una solución agitada de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (1.0 g, 4.15 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (2.216 g, 8.30 mmol) a 0 éC. Después de la agitación durante

15 min a la misma temperatura, se añadió gota a gota una solución de hidróxido potásico (2.32 g, 41.5 mmol) en agua (25.0 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a 25 éC durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua seguido de la adición de acetato de etilo (15 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.7 g (58%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.04-7.96 (m, 2H), 7.64-7.21 (m, 2H); GC-MS 289.84 (M) $^+$.

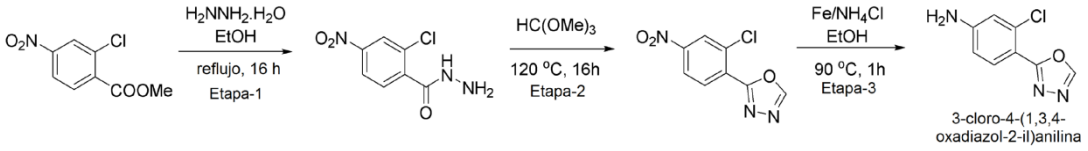
Etapa-2: (4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (0.5 g, 1.718 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron secuencialmente carbamato de terc-butilo (0.302 g, 2.58 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.039 g, 0.172 mmol), XPhos (0.082 g, 0.172 mmol) y Cs_2CO_3 (1.120 g, 3.44 mmol). La reacción se agitó a 100 éC

durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó a fondo con acetato de etilo (20 ml) y los filtrados combinados se evaporaron al vacío. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para conseguir 0.35 g (62%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.76 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48-7.01 (m, 2H), 1.52-1.45 (s, 9H).

Etapa-3: 4-(Difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina: A una solución agitada del intermedio del intermedio de la etapa-2 (0.2 g, 0.611 mmol) en DCM (5.0 ml) se le añadió TFA (0.141 ml, 1.833 mmol) a 0 éC. La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 0.12 g (86%) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H); GCMS 227.07 $(M)^+$.

Ejemplo-39: Preparación de 3-cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina



Etapa-1: 2-Cloro-4-nitrobenzohidrazida: A una solución agitada de 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (3 g, 13.92 mmol) en etanol (30 ml), se le añadió hidrazina hidrato (2.09 ml, 41.7 mmol) a t.a. La mezcla resultante se calentó a reflujo a 80 éC durante 16 h. El disolvente se concentró al vacío para obtener 2.50 g (83%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.81 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 216.14 $(MH)^+$.

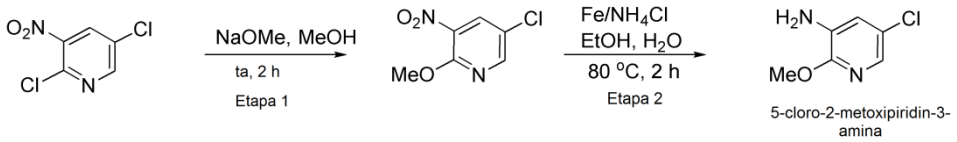
Etapa-2: 2-(2-Cloro-4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol: Una mezcla de 2-cloro-4-

nitrobenzohidrazida (0.5 g, 2.32 mmol) en trimetilortoformiato (7.72 ml, 46.4 mmol) se calentó a 120 éC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para proporcionar 0.3 g (57%) del producto deseado. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.58 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 225.78 $(MH)^+$.

Etapa-3: 3-Cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina: A una solución agitada de 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (0.25 g, 1.11 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió polvo de hierro (0.31 g, 5.54 mmol) seguido de una solución de cloruro de amonio (0.296 g, 5.54 mmol) en agua (2.0 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 éC durante 1 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.15 g (69%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400

MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.25 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H); MS (m/z) 195.71 $(MH)^+$.

Ejemplo-40: Preparación de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-amina

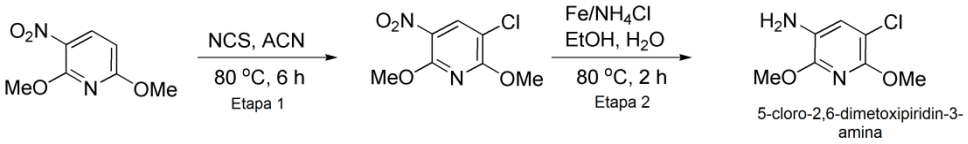


Etapa-1: 5-Cloro-2-metoxi-3-nitropiridina: A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (3.0 g, 15.55 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió gota a gota metóxido sódico (5 M en metanol, 31.1 ml, 155 mmol) y la reacción se dejó agitar a 25 éC durante 2 h. Tras la finalización, se añadió agua fría (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 Д 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 5-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina (2.81 g, 96%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 188.9 $(MH)^+$.

Etapa-2: 5-Cloro-2-metoxipiridin-3-amina: A una solución agitada de 5-cloro-2-metoxi-3-

nitropiridina (2.8 g, 14.85 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadieron polvo de hierro (10.78 g, 193 mmol), cloruro de amonio (10.33 g, 193 mmol) y H_2O (18.7 ml). La reacción se calentó a 80 éC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (25 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/EtOAc (60:40) como eluyente) para proporcionar 5-cloro-2-metoxipiridin-3-amina (1.85 g, 79%). ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 158.9 $(MH)^+$.

Ejemplo-41: Preparación de 5-cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-amina

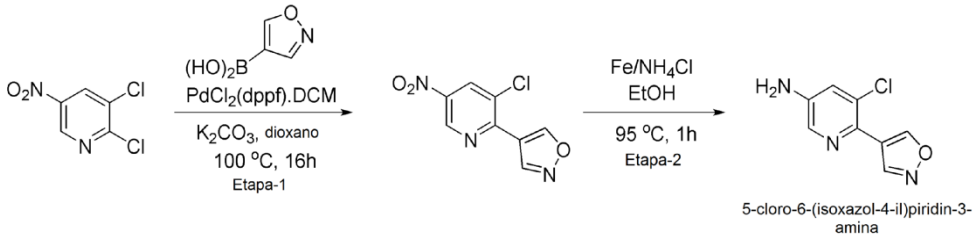


Etapa-1: 3-Cloro-2,6-dimetoxi-5-nitropiridina: A una solución agitada de 2,6-dimetoxi-3-nitropiridina (5 g, 27.2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida y la reacción se dejó agitar a 80 éC durante 6 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10% de bisulfito sódico (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/EtOAc (80:20) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-2,6-dimetoxi-5-nitropiridina (2 g, 33%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.73 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.20 (s, 3H); ESI-MS (m/z), 218.8$(MH)^+$.

Etapa-2: 5-Cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-amina: A una solución agitada de 3-cloro-2,6-dimetoxi-5-

nitropiridina (1 g, 4.57 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadieron polvo de hierro (3.32 g, 59.5 mmol), cloruro de amonio (3.18 g, 59.5 mmol) y H_2O (5.8 ml). La reacción se calentó a 80 éC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (25 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para dar 5-cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-amina (0.6 g, 69.5%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.16 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

Ejemplo-42: Preparación de 5-cloro-6-(isoxazol-4-il)piridin-3-amina

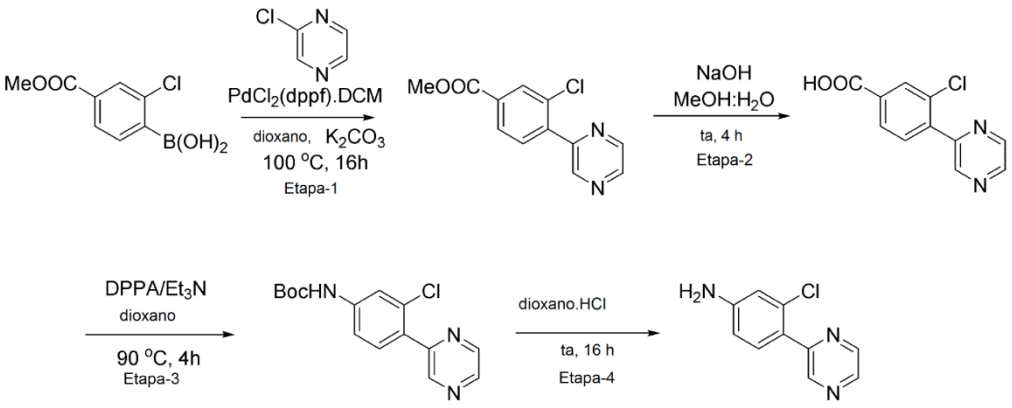


Etapa-1: 4-(3-Cloro-5-nitropiridin-2-il)isoxazol: A una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (0.5 g, 2.59 mmol) y ácido isoxazol-4-ilborónico (0.292 g, 2.59 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (0.716 g, 5.18 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó a fondo purgando nitrógeno durante 30 min y después se añadió un aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0.212 g, 0.259 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 éC durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.11 g (19%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.ESI-MS *(m/z)* 225.75 $(MH)^+$.

Etapa 2: 5-cloro-6-(isoxazol-4-il)piridin-3-amina: A una solución agitada de 4-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)isoxazol (0.110 g, 0.488 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió polvo de hierro (0.272 g, 4.88 mmol) y después una solución de cloruro de amonio (0.261 g, 4.88 mmol) en agua (2 ml) a TA. La masa de reacción se calentó a 95 éC y se agitó

durante 1 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (2 Д 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 90 mg (94%) del compuesto del título. ESI-MS (*m/z*) 195.95 $(MH)^+$.

Ejemplo-43: Preparación de 3-cloro-4-(pirazin-2-il)anilina



Etapa-1: 3-cloro-4-(pirazin-2-il)benzoato de metilo: A una solución de ácido (2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (2.05 g, 9.60 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 2-cloropirazina (0.78 ml, 8.73 mmol) y K_2CO_3 (2.41 g, 17.46 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó a fondo

sometiéndola a un ciclo de nitrógeno tres veces y después se añadió un aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0.71 g, 0.873 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 éC durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 1.0 g (46%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (m/z) 248.84 $(MH)^+$.

Etapa-2: Ácido 3-cloro-4-(pirazin-2-il)benzoico: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (1.0 g, 4.02 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió NaOH (0.241 g, 6.03 mmol) a 0 éC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua (10 ml) a la reacción y el pH se ajustó a 1 usando HCl ac. al 10%, seguido de la adición de acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20

ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 0.8 g (85%) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.52 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.09 (s, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 235.08 $(MH)^+$.

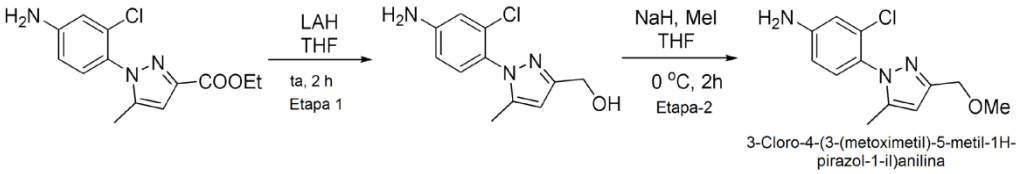
Etapa-3: (3-cloro-4-(pirazin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo: A una solución agitada del intermedio de la etapa-2 (0.8 g, 3.41 mmol) en *terc*-butanol (10 ml) se le añadieron Et_3N (0.95 ml, 6.82 mmol) y [azido(fenoxi)fosforil]oxibenceno (0.813 ml, 3.75 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se calentó a 90 éC y se agitó durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar 0.540 g (52%) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (m/z) 305.97 $(MH)^+$.

Etapa-4: 3-Cloro-4-(pirazin-2-il)anilina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-3 (0.540 g, 1.766 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4.42 ml, 17.66 mmol,). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y se destiló azeotrópicamente con tolueno seguido de lavado con éter dietílico. Se añadió acetato de etilo (10 ml) al residuo obtenido anterior seguido de la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y el pH se ajustó a 9-10. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 0.3 g, 83%) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 206.26 $(MH)^+$.

Ejemplo-44: El compuesto a continuación se preparó siguiendo el procedimiento similar descrito en el ejemplo-43:

3-Cloro-4-(pirimidin-2-il)anilina; ESI-MS (m/z) 206.04 $(MH)^+$.

Ejemplo-45: Preparación de 3-Cloro-4-(3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)anilina



3-Cloro-4-(3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)anilina

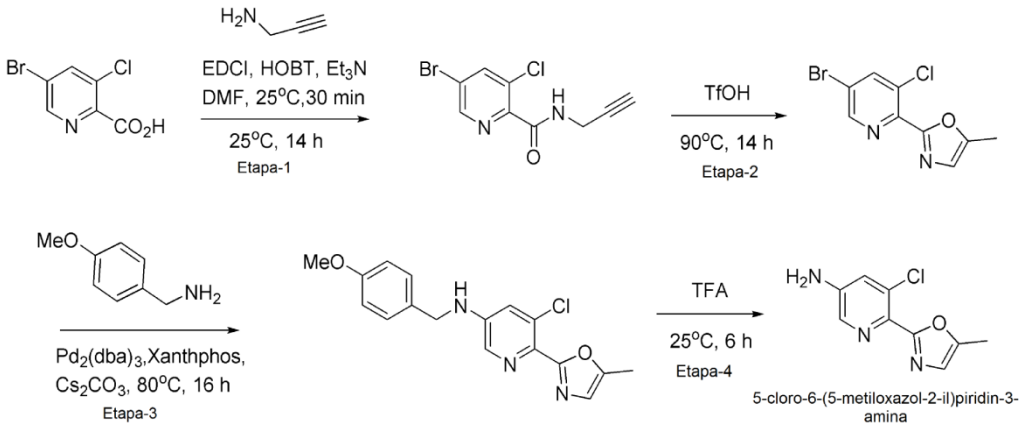
Etapa-1: (1-(4-Amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol: A una suspensión agitada y enfriada (0 °C) de hidruro de litio y aluminio (0.204 g, 5.36 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.0 g, 3.57 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a ta durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar 0.8 g (94%) en

forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 237.84 $(MH)^+$.

Etapa-2: 3-Cloro-4-(3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)anilina: A una suspensión enfriada (0 éC) y agitada de hidruro sódico (0.101 g, 2.52 mmol) en THF seco (3 ml) se le añadió una solución de (1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (0.3 g, 1.262 mmol) en THF seco (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 éC. Después, se añadió gota a gota yoduro de metilo (0.158 ml, 2.52 mmol) a la misma temperatura a la mezcla anterior y después, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para dar 0.2 g

(63%) del producto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 251.83 $(MH)^+$.

Ejemplo-46: Preparación de 5-cloro-6-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-amina.



Etapa-1: 5-Bromo-3-cloro-N-(prop-2-in-1-il)picolinamida: A una solución agitada de ácido 5-bromo-3-cloropicolínico (10 g, 42.3 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron HOBT (3.24 g, 21.15 mmol), EDCI (6.57 g, 42.3 mmol) y Et_3N (11.79 ml, 85 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. Posteriormente, se añadió prop-2-in-1-amina (3.30 ml, 51.6 mmol) y la mezcla de

reacción se dejó agitar durante 14 h a 25 éC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 3.50 g (30%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 4.12 ´ 3.98 (m, 2H), 3.17 (s, 1H). ESI-MS (m/z) 274.9 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-5-metiloxazol: En un tubo sellado de 25 ml que contenía una solución del intermedio de la etapa-1 (1.8 g, 6.58 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota ácido tríflico (5.84 ml, 65.8 mmol) a 25 éC y la reacción se calentó a 90 éC durante 14 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se neutralizó con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se

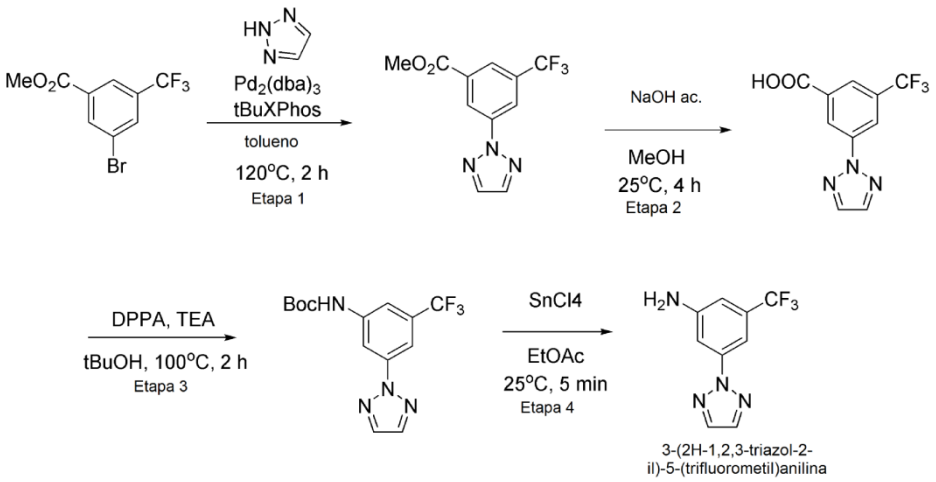
lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 1.60 g (89%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.09 (s, 3H). ESI-MS (m/z) 273.13 $(MH)^+$.

Etapa-3: 5-Cloro-N-(4-metoxibencil)-6-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-2 (1.55 g, 5.67 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (0.740 ml, 5.67 mmol) en tolueno (100 ml), se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (1.55 g, 1.69 mmol), xantphos (0.492 g, 0.850 mmol) y Cs_2CO_3 (2.77 g, 8.50 mmol) en una purga con nitrógeno. La reacción se calentó a 80 éC durante 16 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (400 ml) y se lavó con salmuera (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el

residuo se usó más adelante sin purificación. ESI-MS (m/z) 330.28 $(MH)^+$.

Etapa-4: 5-Cloro-6-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-3 (1.87 g) en DCM (50 ml), se le añadió gota a gota TFA (20 ml) y la reacción se agitó durante 6 h a 25 éC. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.4 g (34% en dos etapas) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.97 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (m/z) 210.33 $(MH)^+$.

Ejemplo-47: Preparación de 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)anilina



Etapa-1: 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo: A una solución agitada de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2.5 g, 8.83 mmol), 2H-1,2,3-triazol (0.732 g, 10.60 mmol) y K_2HPO_4 (3.08 g, 17.67 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0.607 g, 0.662 mmol) y di-terc-butil-[2-[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]fenil]fosfano (0.563 g, 1.325 mmol) en una purga con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en agitación a 120 éC durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, y el lecho se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 1.3 g (54%) del

producto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ⇊ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.23-8.21(m, 1H), 3.97 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 271.87 $(MH)^+$.

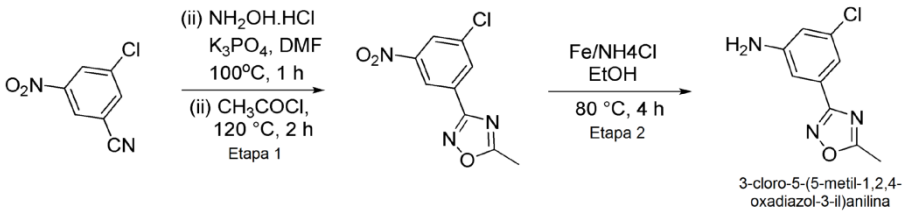
Etapa-2: Ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico: A una solución del intermedio de la etapa-1 (1.0 g, 3.69 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió NaOH ac. (2.458 ml, 7.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 25 éC. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y el residuo obtenido de este modo se lavó con éter (25 ml), se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl ac. al 10% hasta pH 2-3. El precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.5 g (53%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.92 (s, 1H), 8.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.23-8.21(m, 1H); ESI-MS (m/z) 257.82 $(MH)^+$.

Etapa-3: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de terc-butilo: A una solución del intermedio de la etapa-2 (0.4 g, 1.55 mmol) en terc-butanol (2.231 ml, 23.33 mmol) se le añadieron DPPA (0.368 ml, 1.711 mmol) y Et_3N (0.650 ml, 4.67 mmol). La masa de reacción se agitó a 100 éC durante 2 h. Tras la finalización, el disolvente se evaporó, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.25 g (49%) del producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.09 (s, 1H), 8.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.90 ´ 7.83 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

Etapa-4: 3-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)anilina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-3 (0.25 g, 0.762 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se le añadió $SnCl_4$ (0.36 ml, 3.05 mmol) a 25 éC y la mezcla de reacción se agitó a 25 éC durante 5 min. Posteriormente, la reacción se inactivó con una solución ac. de $NaHCO_3$

(20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.130 g (75%) del producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.13 (s, 2H), 7.52 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.08 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 229.33 $(MH)^+$.

Ejemplo-48: Preparación de 3-cloro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina.



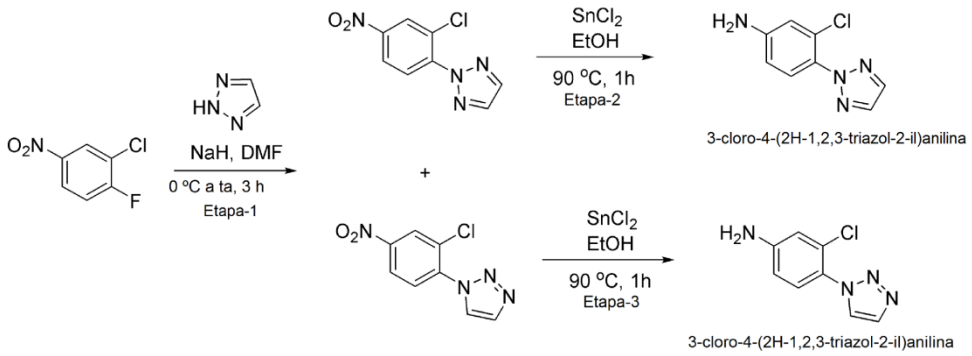
Etapa-1: 3-(3-Cloro-5-nitrofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol: A una solución agitada de 3-cloro-5-nitrobenzonitrilo (2.0 g, 10.96 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0.91 g, 13.15 mmol) y K_3PO_4 (3.49 g, 16.43 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 éC durante 1 h. Después de la conversión completa en la amidoxima correspondiente según se indicó por control por

TLC, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0.78 ml, 10.96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 éC durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla caliente se vertió sobre hielo picado. El sólido obtenido se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (0.81 g, 31%) del compuesto del título en forma de un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.54 - 8.51 (m, 1H), 8.38 -8.42 (m, 1H), 2.73 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 239.8 $(MH)^+$.

Etapa-2: 3-Cloro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (0.8 g, 3.34 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadieron polvo de hierro (1.86 g, 33.4 mmol), cloruro de amonio (1.79 g, 33.4 mmol) y H_2O (2.5 ml). La reacción se calentó a 80 éC durante 4 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió agua (20 ml) al residuo seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con

acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo sólido (0.21 g, 30%) se usó más adelante sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.18 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.65 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 210.3 $(MH)^+$.

Ejemplo-49: Preparación de 3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina y Preparación de 3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina



Etapa-1: 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol y 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol: A una solución de 2(H)-1,2,3-triazol (0.649 g, 9.40 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (0.376 g, 9.40 mmol) a ta y después la mezcla se agitó durante 1 h a

temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 éC, y se añadió gota a gota una suspensión de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1.50 g, 8.54 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1.5 h a 0 éC y después a ta durante 1.5 h. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2Д30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para dejar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-30% en hexanos como eluyente) para dar 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (0.6 g, 31%) y 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (0.8 g, 42%).

2-(2-Cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H). ESI-MS (m/z) 224.7 $(MH)^+$.

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.5,

2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). ESI-MS (m/z) 224.7 $(MH)^+$.

Etapa-2: 3-Cloro-4-(2(H)-1,2,3-triazol-2-il)anilina: A una solución de 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (0.6 g, 2.67 mmol) en EtOH (20 ml), HCl 2 N (ac.) (16.9 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) (2.53 g, 13.36 mmol) a ta. La suspensión de color blanco resultante se calentó a 90 éC durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) seguido de agua (50 ml). La mezcla se basificó con NaOH acuoso 1 N (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 30% en hexano) para dar (500 mg, 96%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.01 (s, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

6.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 195.0 $(MH)^+$.

Etapa-3: 3-Cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (0.8 g, 3.56 mmol) siguiendo el procedimiento similar descrito en la etapa-2 anterior para proporcionar 600 mg (87%) de 3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 195.2 $(MH)^+$.

Ejemplo-50: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo-49:

3,5-dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina, ESI-MS (m/z) 229.4 $(MH)^+$;

3-Cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina, ESI-MS (m/z) 208.9 $(MH)^+$;

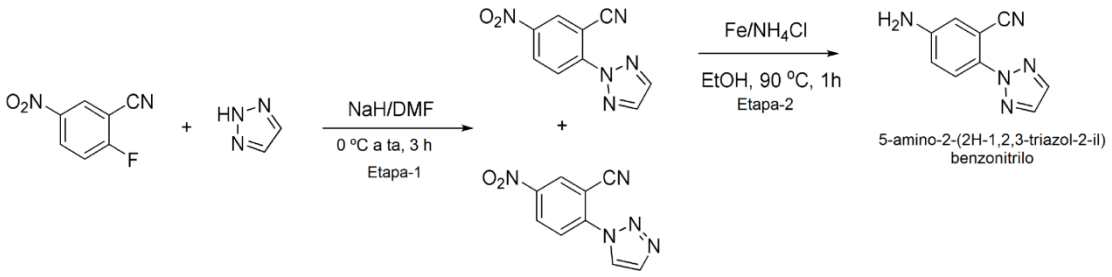
3-Cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina, ESI-MS (m/z) 208.8 $(MH)^+$;

5-Amino-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo, ESI-MS (m/z) 199.88 $(MH)^+$;

5-Amino-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo, ESI-MS (m/z) 200.76 $(MH)^+$; y

6-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina, ESI-MS (m/z) 229.80 $(MH)^+$.

Ejemplo-51: Preparación de 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo



Etapa-1: 5-Nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo: A una solución de 2(H)-1,2,3-triazol (0.913 g, 13.24 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 0.530 g, 13.24 mmol) a ta y después se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 éC, y se añadió gota a gota una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (2.0 g, 12.04 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1.5 h a 0 éC y después a TA durante 1.5 h. La mezcla se

inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 Д 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-30% en hexanos como eluyente) para dar 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (1.2 g, rendimiento del 46.3%) y 5-nitro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (0.7 g, rendimiento del 27.0%).

5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.93 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.68 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.40 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H). ESI-MS (m/z) 216.04 $(MH)^+$.

5-nitro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.05 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.3 *Hz*, 1H), 8.75 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.3 *Hz*, 1H); ESI-MS (m/z) 216.00 $(MH)^+$.

Etapa-2: 5-Amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo: A una solución de 5-nitro-2-(2H-

1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (1.20 g, 5.58 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadieron polvo de hierro (1.24 g, 22.31 mmol) y cloruro de amonio (1.193 g, 22.31 mmol) a TA. La suspensión de color blanco resultante se agitó a 90 éC durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través del lecho de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se lavaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar 800 mg (77%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.11 (s, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 *Hz*, 1H), 7.02 (d, J = 2.5 *Hz*, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 6.01 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 186.39 $(MH)^+$.

Ejemplo-52: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo-51:

4-(1H-Pirazol-1-il)-3-(trifluorometil)anilina; ESI-MS (m/z) 227.98 $(MH)^+$;

4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)anilina; ESI-MS (m/z) 229.02 $(MH)^+$;

3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; ESI-MS (m/z) 179.32 $(MH)^+$;

5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina; ESI-MS (m/z) 180.06 $(MH)^+$;

5-Cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; ESI-MS (m/z) 194.51 $(MH)^+$;

5-Amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, ESI-MS (m/z) 186.96 $(MH)^+$;

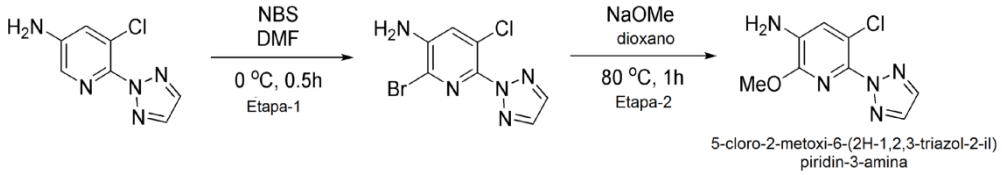
3-Cloro-4-(1H-imidazol-1-il)anilina; ESI-MS (m/z) 193.07 $(MH)^+$;

3-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina; ESI-MS (m/z) 193.07 $(MH)^+$;

5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina, GC-MS (m/z) 194.08 $(M)^+$; y

6-(1H-Pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina; ESI-MS (m/z) 228.98 $(M)^+$.

Ejemplo-53: Preparación de 5-cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina



Etapa-1: Preparación de 2-bromo-5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina: A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (1.0 g, 0.511 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de NBS (0.91 g, 0.511 mmol) en DMF (5 ml). Después de la agitación durante 0.5 h a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) a la reacción seguido de acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en un sistema de hexano como eluyente) seguido de trituración con acetato de etilo para

proporcionar 1.0 g (71%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.10 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 5.75 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 274.02 $(MH)^+$.

Etapa-2: 5-cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (1.0 g, 0.511 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió una solución de metóxido sódico en metanol (0.4 ml, 12.75 mmol, 25% en peso en metanol) a 0 éC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 80 éC durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en un sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 600 mg (73%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊

8.04 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 226.0 $(MH)^+$.

Ejemplo-54: Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo-53:

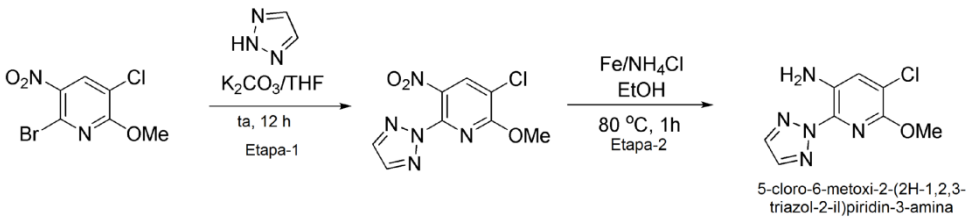
5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina; ESI-MS (*m/z*) 225.83 $(MH)^+$;

2-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina, GC-MS (m/z) 259.13 $(M)^+$;

5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina; GC-MS (m/z) 223.98 $(M)^+$; y

2-Etoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina; ESI-MS (m/z) 274.1 $(MH)^+$.

Ejemplo-55: Preparación de 5-cloro-6-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina



Etapa-1: 3-Cloro-2-metoxi-5-nitro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina: A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 2-bromo-5-cloro-6-metoxi-3-

nitropiridina (3.5 g, 13.09 mmol), en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2H-1,2,3-triazol (0.904 g, 13.09 mmol) en THF (5 ml) y carbonato potásico (1.809 g, 13.09 mmol). Después de agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió agua (20 ml) seguido de acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente) para proporcionar 1.0 g (30%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 4.10 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 255.87 $(MH)^+$.

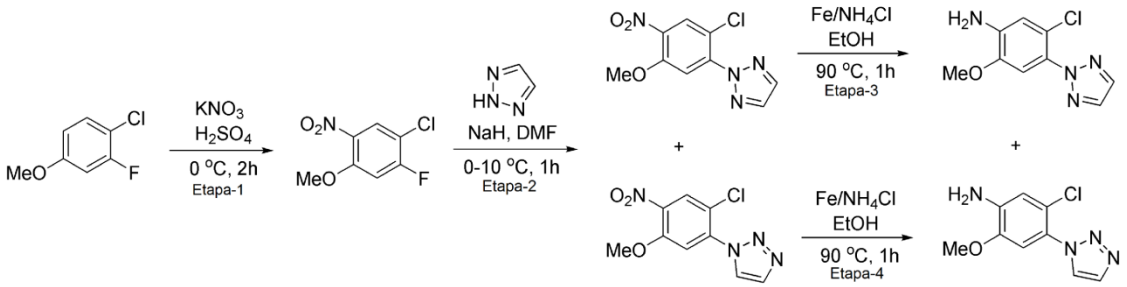
Etapa-2: 5-Cloro-6-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa-1 (1.0 g, 3.91 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron cloruro de amonio (0.628 g, 11.8 mmol) y polvo de hierro (0.655 g,

11.8 mmol) a 0 éC. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 éC durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente) para proporcionar 0.6 g (68%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.15 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 225.83 $(MH)^+$.

Ejemplo-56: Preparación de 5-cloro-2-metoxi-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina

Y

Ejemplo-57: Preparación de 5-cloro-2-metoxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina



Etapa-1: 1-Cloro-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno: A una mezcla de 1-cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno (5.00 g, 31.1 mmol) en H_2SO_4 conc. (30 ml) a 0-10 éC se le añadió en porciones nitrato en porciones (3.78 g, 37.4 mmol) y la reacción se agitó a 0 éC durante 2 h. La reacción se interrumpió con hielo-agua y se filtró. Los sólidos obtenidos se recristalizaron con hexanos para dar 4.50 g (70%) de 1-cloro-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 205.76 $(MH)^+$.

Etapa-2: 2-(2-Cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol y 1-(2-cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol: A una suspensión agitada de NaH (0.467 g, 11.67 mmol, 60% en aceite mineral) en DMF (5 ml) se le añadió 2H-1,2,3-triazol (0.739 g, 10.70 mmol) en DMF (10 ml) a 0 éC. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 min más. Después, se añadió una solución de 1-cloro-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (2.00 g, 9.73 mmol) en DMF (5 ml) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 0-10 éC durante 1 h más. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se

extrajo con EtOAc (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 Д 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para proporcionar 2-(2-cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (0.750 g, rendimiento del 30.3%) y 1-(2-cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (1.120 g, rendimiento del 45.2%).

2-(2-Cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.01 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 254.82 $(MH)^+$.

1-(2-Cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.01 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 255 $(MH)^+$.

Etapa-3: 2-(2-Cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol: A una suspensión de 2-(2-cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (0.750 g, 2.95 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió polvo de hierro (0.987 g, 17.67 mmol) seguido de una solución de cloruro de amonio (0.945 g, 17.67 mmol)

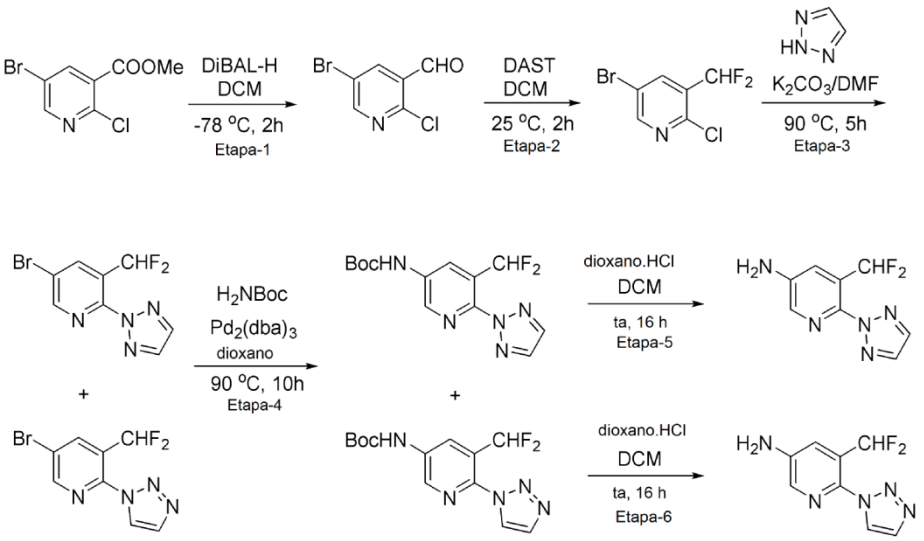
en agua (6 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90 éC durante 1 h. La reacción se enfrió a TA y se filtró a través de celite. El residuo se lavó con MeOH al 5%:DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.550 g (83%) del compuesto deseado. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.22 (s, 2H, D2O intercambiable),3.32 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 224.82 $(MH)^+$.

Etapa-4: 5-(Difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento similar descrito en la etapa-3 usando 1-(2-Cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.37 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.53 (s, 2H, D2O intercambiable),3.80 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 224.78 $(MH)^+$.

Ejemplo-58: Preparación de 5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

y

Ejemplo-59: Preparación de 5-(difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina



Etapa-1: 5-Bromo-2-cloronicotinaldehído: A una solución enfriada (-78 éC) y agitada de 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (10.0 g, 39.9 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota DIBAL-H (43.9 ml, 43.9 mmol, 1.6 M en hexano) y después se agitó durante 2 h a la misma temperatura. La reacción se interrumpió con HCl acuoso 2 M (50 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato

de etilo (2 Д 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-30% en un sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 6.50 g (74%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.19 (s, 1H), 8.86 (s a, 1H), 8.40 (s a, 1H); GCMS (m/z) 218.94$(M)^+$.

Etapa-2: 5-Bromo-2-cloro-3-(difluorometil)piridina: A una solución del intermedio de la etapa-1 (4.79 g, 21.73 mmol) en DCM (125 ml) se le añadió gota a gota una cantidad catalítica de etanol (0.127 ml, 2.173 mmol) seguido de la adición de DAST (5.74 ml, 43.5 mmol) a 25 éC durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a 0 éC. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 4.60 g (87%) del

compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 53.5 Hz, 1H); GCMS (m/z) 240.85 $(M)^+$.

Etapa-3: 5-Bromo-3-(difluorometil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina: A una solución del intermedio de la etapa-2 (4.60 g, 18.97 mmol) en DMF (25 ml) se le añadieron carbonato potásico (5.24 g, 37.9 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (1.966 g, 28.5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 éC durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (2 Д 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (4.2 g, 82%). La mezcla se usó tal cual para la siguiente etapa sin separación de los regioisómeros. GCMS (m/z) 273.98$(M)^+$.

Etapa-4: (5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de *t*-butilo y (5-(difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (4.20 g, 15.2 mmol) y terc-butilo carbamato (1.789 g, 15.27 mmol) en dioxano (150 ml) se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0.350 g, 0.382 mmol) y xantphos (0.442 g, 0.763 mmol) en un tubo sellado. La mezcla resultante se purgó con gas nitrógeno durante 15 min y después se añadió Cs_2CO_3 (4.98 g, 15.27 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90 éC durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-30% en un sistema de hexano como eluyente) para proporcionar (5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (1.100 g, rendimiento del 46%) y (5-(difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.900 g, rendimiento del 38%).

(5-(Difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.18 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.74 (s a, 1H), 8.48 (s a, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.28 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 312.28 $(MH)^+$.

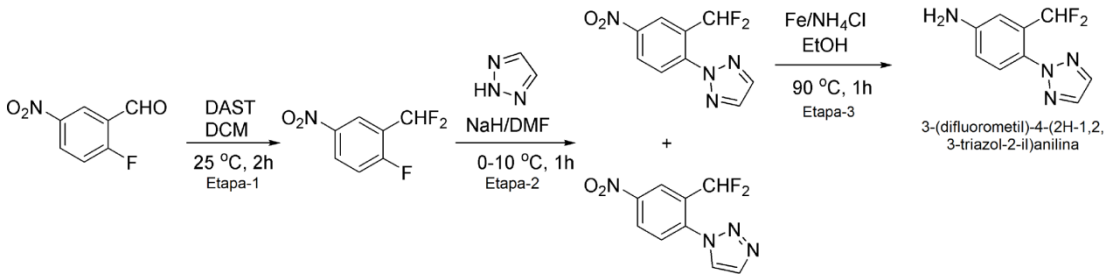
(5-(difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.20 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.76-8.72 (m, 2H), 8.52 (s a, 1H), 8.01 (s a, 1H), 7.37 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 312.02 $(MH)^+$.

Etapa-5: 5-(Difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina: A una solución de (5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (1.100 g, 3.53 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar 0.450 g (60%) de la 5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-

il)piridin-3-amina. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.09 (s, 2H), 8.00 (s a, 1H), 7.35 (s a, 1H), 6.97 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H, D2O intercambiable); ESI-MS (m/z) 212.33 $(MH)^+$.

Etapa-6: 5-(difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina: A una solución de (5-(difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.150 g, 0.482 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar 0.064 g (63%) de la 5-(difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H, D2O intercambiable); ESI-MS (m/z) 212.26 $(MH)^+$.

Ejemplo-60: Preparación de 3-(difluorometil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina.



Etapa-1: 2-(Difluorometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno: A una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (2.00 g, 11.83 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió etanol (0.069 ml, 1.183 mmol) seguido de la adición gota a gota de DAST (3.28 ml, 24.84 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a 0 éC. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 1.6 g (71%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.54-8.48 (m, 2H), 7.72 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 53.5 Hz, 1H); GC-MS (m/z) 191.05 $(M)^+$.

Etapa-2: 2-(2-(Difluorometil)-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol y 1-(2-(difluorometil)-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol: A una solución agitada de 2H-1,2,3-triazol (0.361 g, 5.23 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió en porciones NaH (0.209 g, 5.23 mmol, suspensión al 60% en aceite) a 0 éC y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno (1.00 g, 5.23 mmol) en DMF (5 ml) a 0 éC a la mezcla anterior y continuó agitándose durante 1 h a 0-10 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) seguido de agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 Д 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar (0.500 g, 40%) del 2-(2-(difluorometil)-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol y (0.400 g, 32%) del 1-(2-(difluorometil)-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol.

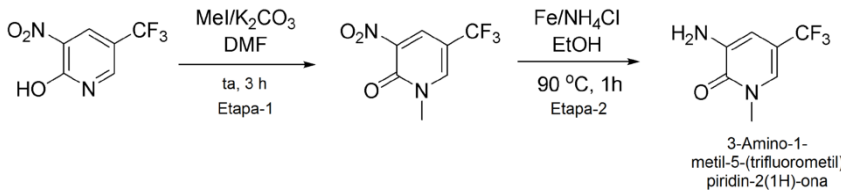
2-(2-(Difluorometil)-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.62-8.52 (m, 2H), 8.37 (s, 2H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 54.0 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 241.08 $(MH)^+$.

1-(2-(Difluorometil)-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol: ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.80 (s, 1H), 8.66-8.56 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 54.0 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 241.08 $(MH)^+$.

Etapa-3: 3-(difluorometil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina: A una suspensión agitada de 2-(2-(difluorometil)-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (0.550 g, 2.290 mmol) en etanol (15 ml) se le añadieron polvo de hierro (0.639 g, 11.45 mmol) y una solución de cloruro de amonio (0.612 g, 11.45 mmol) en agua (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 éC durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través del lecho de celite. El lecho de celite se lavó con MeOH al 5%:DCM (2 x 30ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 mol), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se

purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 0.450 g (93%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.05 (s, 2H), 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-6.88 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H, D2O intercambiable); ESI-MS (m/z) 210.8 $(MH)^+$.

Ejemplo-61: Preparación de 3-Amino-1-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



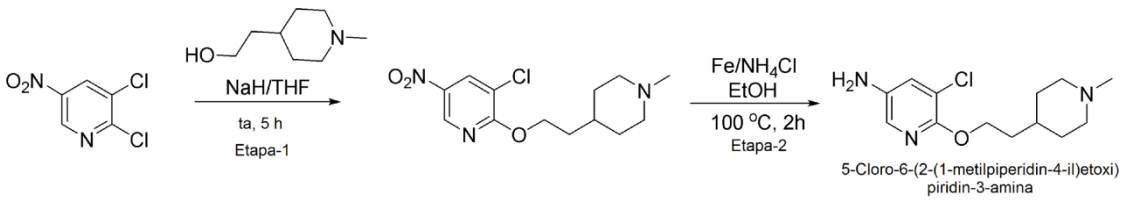
Etapa-1: 1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona: A una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (2.00 g, 9.61 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron K_2CO_3 (2.66 g, 19.22 mmol) y yodometano (0.897 ml, 14.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 éC durante 3 h y después se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 Д 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 30-40% en un sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 1.50 g (70%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 222.7 $(MH)^+$.

Etapa-2: 3-Amino-1-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona: A una suspensión de 1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (1.00 g, 4.50 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron polvo de hierro (1.257 g, 22.51 mmol) y una solución de cloruro de amonio (1.204 g, 22.51 mmol) en agua (5 ml) y después se agitó a 90 éC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de celite, el residuo se lavó con MeOH al 5%:DCM (2 x 30 ml). Los filtrados orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.820 g (95%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.55 (d, J = 2.5

Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H, D2O intercambiable), 3.50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 192.76 $(MH)^+$.

Ejemplo-62: Preparación de 5-Cloro-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)piridin-3-amina.



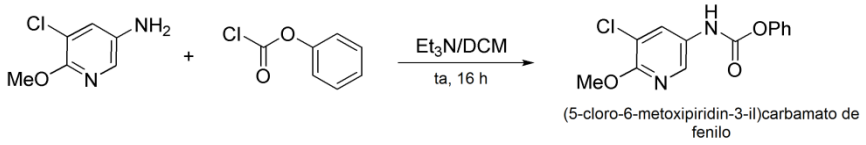
Etapa-1: 3-Cloro-2-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-5-nitropiridina: A una solución agitada y enfriada (0 éC) de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etanol (3.50 g, 24.4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió en porciones NaH (1.46 g, 36.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 éC durante 30 min. Después, la reacción se enfrió a 0 éC antes de la adición de una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (4.72 g, 24.4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. La masa de reacción se enfrió a 0 éC, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y MeOH al 10% en DCM (30 ml) seguido de la adición de hielo picado (2.0 g). El disolvente se sometió a evaporación rotatoria y el

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 7% en DCM como eluyente) para proporcionar 4.80 g (65%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.36-1.16 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 300.46 $(MH)^+$.

Etapa-2: 5-Cloro-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)piridin-3-amina: A una solución del intermedio de la etapa-1 (2.0 g, 6.67 mmol), en etanol (20 ml) y agua (4 ml) se le añadió cloruro de amonio (3.57 g, 66.7 mmol) seguido de polvo de hierro (1.49 g, 26.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 éC durante 2 h. La reacción se enfrió de nuevo a ta, se filtró a través de celite y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 11% en diclorometano como eluyente) para proporcionar 1.50 g (83%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d,

J = 2.6 Hz, 1H), 5.04 (s, D2O intercambiable, 2H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 270.46 $(MH)^+$.

Ejemplo-63: Preparación de (5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo



(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo

A una solución enfriada (0 éC) y agitada de 5-cloro-6-metoxipiridin-3-amina (500 mg, 3.15 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió carbonoclorhidrato de fenilo (396 l, 3.15 mmol) seguido de piridina (306 l, 3.78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 h. Después, la reacción se enfrió de nuevo a 0 éC y se añadió agua (10 ml) seguido de DCM (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en

columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (500 mg, 57%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.41 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.25 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 3H), 3.92 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 278.96$(MH)^+$.

Ejemplo-64: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-63:

(3-cloro-4-metoxifenil)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 278.00$(MH)^+$;

(2-(trifluorometil)piridin-4-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 283.34 $(MH)^+$;

(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 293.14$(MH)^+$;

(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 313.41 $(MH)^+$;

(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 307.40 $(MH)^+$;

(5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 283.40 $(MH)^+$;

(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 313.03 $(MH)^+$;

(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 316.06 $(MH)^+$;

(5-cianopiridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 239.92 $(MH)^+$;

(5-(difluorometil)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 265 $(MH)^+$;

(2-cianopiridin-4-il) carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 239.71 $(MH)^+$;

(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 315.08 $(MH)^+$;

(5-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 312.46 $(MH)^+$;

(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 350.34 $(MH)^+$;

(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 312.46 $(MH)^+$;

(6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 402.10 $(MH)^+$;

(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de fenilo, ESI-MS (m/z) 326.07 $(MH)^+$;

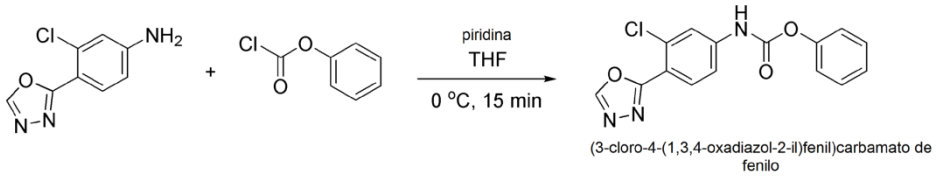
(5-cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de fenilo; ESI-MS (m/z) 316.09 $(MH)^+$;

(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo; ESI-MS (m/z) 270.08 $(MH)^+$;

(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)carbamato de fenilo; ESI-MS (m/z) 274.05 $(MH)^+$; y

(3,5-dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)carbamato de fenilo; ESI-MS (m/z) 348.9 $(MH)^+$.

Ejemplo-65: Preparación de (3-cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)carbamato de fenilo

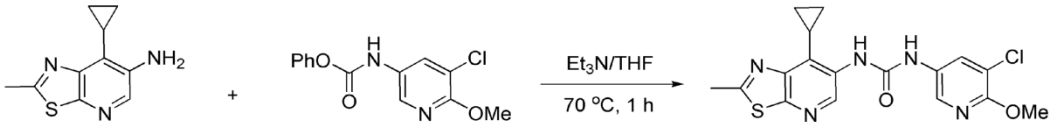


(3-cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)carbamato de fenilo

A una solución enfriada (0 °C) y agitada de 3-cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (0.1 g, 0.51 mmol) en THF (3.0 ml) se le añadió piridina (0.054 ml, 0.665 mmol) seguido de carbonoclorhidrato de fenilo (0.071 ml, 0.562 mmol). Después de agitar a 0 éC durante 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) seguido de acetato de etilo (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 5 ml). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 60 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.86 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 2.0 *Hz*, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (m, 3H).

Ejemplo-66: Preparación de 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo [5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 1)



7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina

(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo

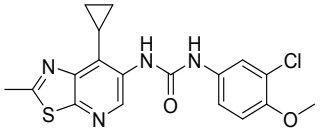
Compuesto 1

A una solución agitada de 7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina (30 mg, 0.15 mmol) en THF (3 ml) en un tubo sellado se le añadió (5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo (41 mg, 0.15 mmol) seguido de trietilamina (41 l l, 0.29 mmol). Después de agitar durante 1 h a 70 éC,

la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 3% en DCM como eluyente) para proporcionar (16 mg, 28%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.14 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.15 (s a, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 390.09 $(MH)^+$.

Ejemplo-67: Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los intermedios correspondientes usando el procedimiento similar descrito en el Ejemplo-66:

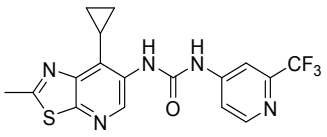
1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 2)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) 9.03 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.70 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.80

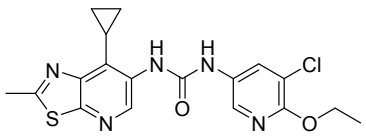
(s, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 389.04$(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 3)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.89 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.74 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.0 *Hz*, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 *Hz*, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.23-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 394.15 $(MH)^+$;

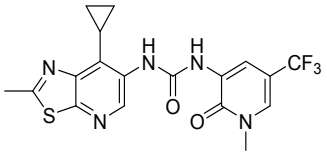
1-(5-Cloro-6-etoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 4)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.13 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.14 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 4.35 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.29- 2.07 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.34

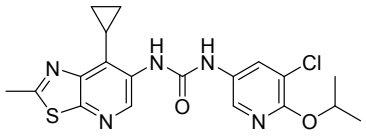
(t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 404.06$(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea (Compuesto 5)



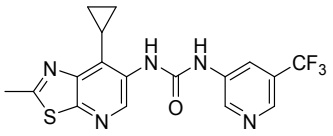
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.31 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 424.10 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2 metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 6)



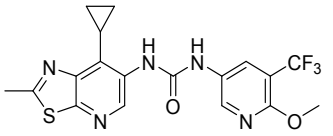
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.11 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 5.27-5.19 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.1 *Hz*, 6H), 1.16-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 418.04 $(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 7)



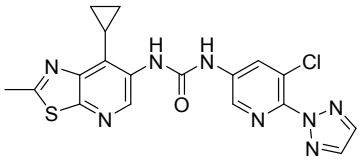
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.62 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 394.16 $(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 8)



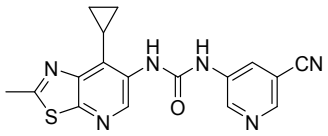
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.25 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.44 (d, J = 2.5 *Hz*, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 *Hz*, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 2H); ESI-MS(m/z) 424.05 $(MH)^+$

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 9)



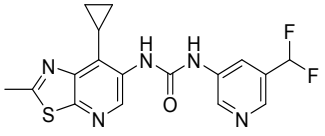
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 427.10 $(MH)^+$;

1-(5-Cianopiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 10)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.58 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 351.34 $(MH)^+$;

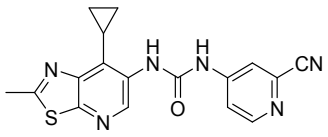
1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-(difluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 11)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.49 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s,

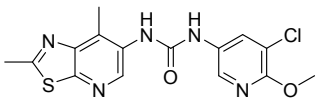
1H), 7.16 (t, *J* = 55 *Hz*, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.56-1.53(m, 2H), 1.17-1.14 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 376.28 $(MH)^+$;

1-(2-Cianopiridin-4-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 12)



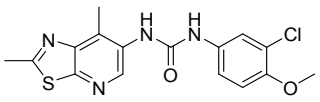
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.87 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.5 *Hz*, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.5 & 2.0 *Hz*, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 351.10 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2,7-dimetiltiazolo[5, 4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 13)



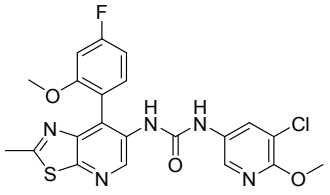
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.15 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.48-8.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 364.03 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(2,7-dimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 14)



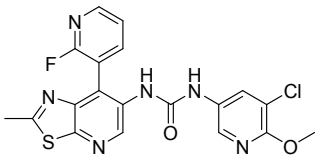
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.02 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.70 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.5 & 2.5 *Hz*, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 363.35 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 15)



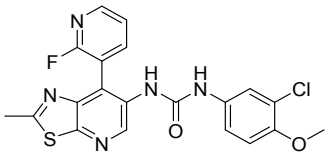
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.23 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.00- 6.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)); ESI-MS (m/z) 474.05 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 16)



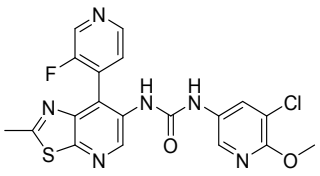
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.04 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.00 (s, 1H), 8.46 -8.40 (m, 1H), 8.31 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 445.02 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 17)



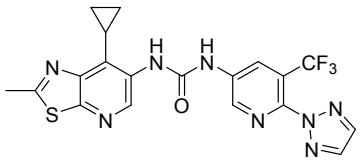
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 444.10 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3-fluoropiridin-4-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 18)



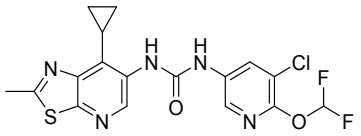
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.05 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 445.05 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 19)



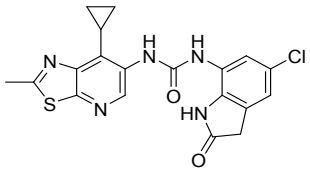
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-$d6$) ⇊ 10.82 (s, D2O intercambiable, 1H), 9.48 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.24-1.08 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 461.1 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 20)



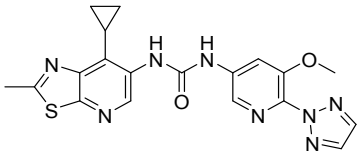
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.67 (t, *J* = 72.4 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 426.04 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-oxoindolin-7-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 21)



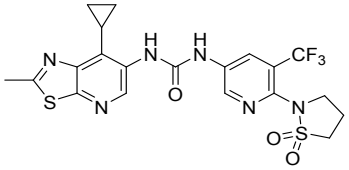
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.25 (s, 1H), 8.70-8.55 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 414.03 $(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 22)



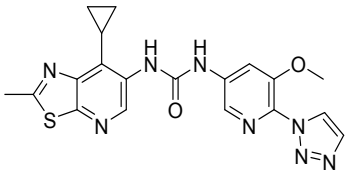
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.65 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.66 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06-8.05 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 423.06 $(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 23)



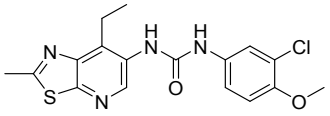
^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 8.74 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.24 (s, D2O intercambiable, 1H), 7.50 (s, D2O intercambiable, 1H), 3.91 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.5 *Hz*, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 512.9 $(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 24)



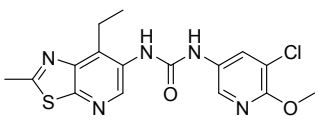
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6): ⇊ 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 423.04 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-etil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 25)



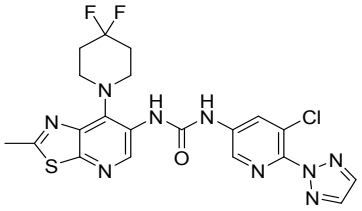
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5 & 2.5 *Hz* 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (c, *J* = 7.5 *Hz*, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 377.28 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-etil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 26)



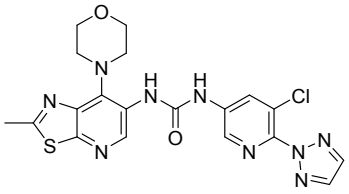
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (c, *J* = 7.5 *Hz*, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.5 *Hz*, 3H) ; ESI-MS (m/z) 378.17 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 27)



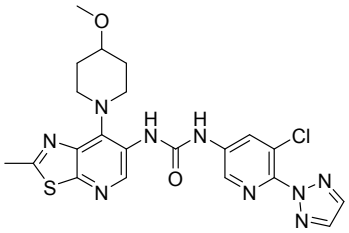
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.06 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.45 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 506.1 $(MH)^+$

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 28)



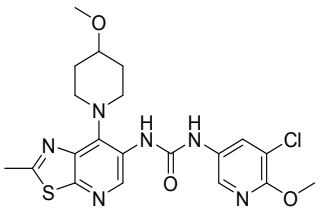
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.3 *Hz*, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 4.5 *Hz*, 4H), 3.43 (t, *J* = 4.6 *Hz*, 4H), 2.83 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 472.2 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 29)



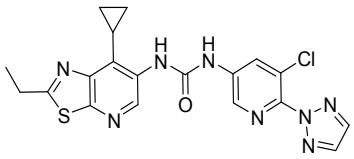
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.14 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 500.02 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 30)



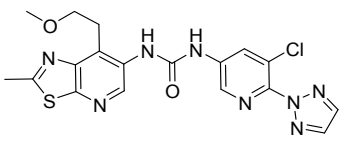
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.55 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 463.04 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-etiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 31)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.13 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H); ESI-MS 441.1 $(MH)^+$;

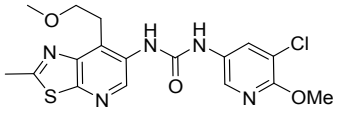
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 32)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 8.52-8.47 (m, 1H), 8.16

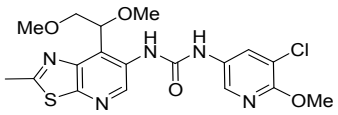
(s, 2H), 3.67 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 444.99 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(2-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 33)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.31 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 407.98 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1,2-dimetoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 34)



ESI-MS (m/z) 438.06 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 34 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 34a y 34b a continuación:

1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1,2-dimetoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 34a)

TR de HPLC quiral: 10.27 min

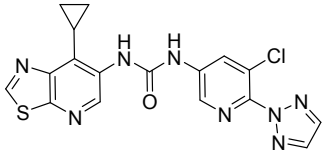
^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.85 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); ESI-MS (*m/z*) 437.98 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1,2-dimetoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 34b)

TR de HPLC quiral: 11.18 min

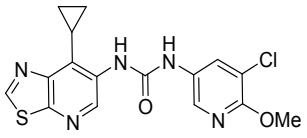
^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.85 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); ESI-MS (*m/z*) 437.98 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 35)



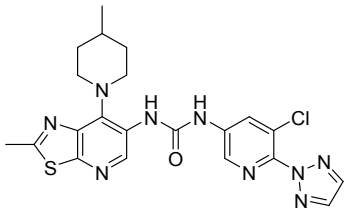
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.83 (s, 1H), 9.47 (d, *J = 2.6 Hz*, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H),8.49 (s, 1H), 8.16 (d, *J = 2.6 Hz*, 2H), 2.30-2.28 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 412.9 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 36)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.45 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.9 Hz, 2H),3.91 (s, 3H), 2.30-2.28 (m,1H), 1.59-1.58 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 376.20 $(MH)^+$;

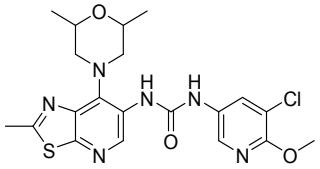
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(4-metilpiperidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 37)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.43-3.39 (m,

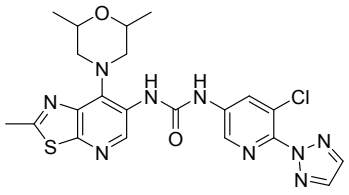
2H), 3.36-3.20 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 484.05 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 38)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.50 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H solapamiento con m, 2H), 3.20 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 463.05 $(MH)^+$;

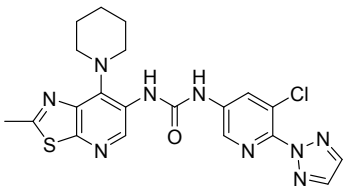
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 39)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.96-3.88 (m,

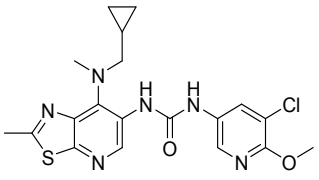
2H), 3.29 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 499.94 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(piperidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 40)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 469.99 $(MH)^+$;

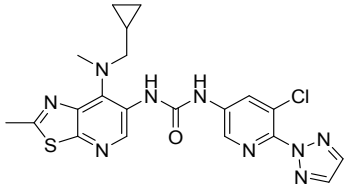
1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 41)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.59 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (d, *J*

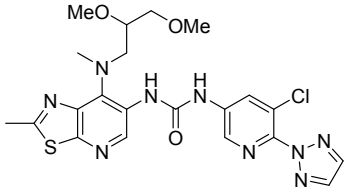
= 6.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 0.97-0.85 (m, 1H), 0.38-0.28 (m, 2H), 0.06-0.01 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 432.99 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 42)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.19 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.16 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.00-0.88 (m, 1H), 0.39-0.30 (m, 2H), 0.08-0.02 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 469.95 $(MH)^+$;

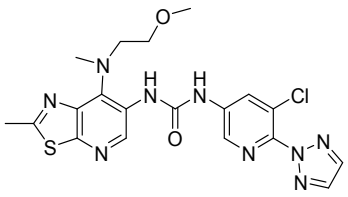
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((2,3-dimetoxipropil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 43)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.14 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.33-3.28 (m,

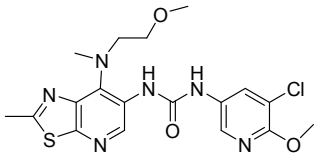
1H), 3.18 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 518.06 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 44)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.14 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 474.20 $(MH)^+$;

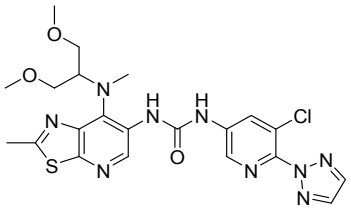
1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 45)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.53 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.16 (s,

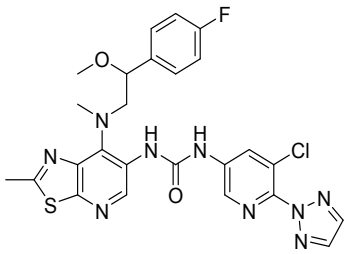
3H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 437.0 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((1,3-dimetoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 46)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d6) ⇊ 10.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.3Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.06 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 518.13 $(MH)^+$;

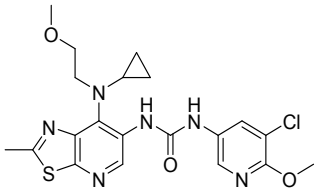
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((2-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 47)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 3H), 8.17 (s, 2H), 7.28-7.20

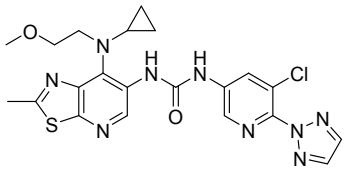
(m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 568.07 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 48)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.55 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 -3.52 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 2H), 0.49-0.41 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 463.09 $(MH)^+$;

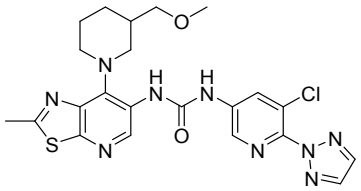
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 49)



^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.13 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.63 (t, J =

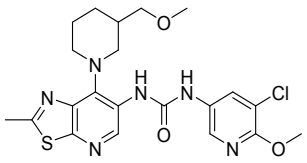
5.8 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 0.61-0.53 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 500.22 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 50)



^{1}HRMN (400 MHz, CDCl3) ⇊ 9.19 ;(s, 1H, D2O intercambiable), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.94 (s, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.84 -3.78 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 514.06 $(MH)^+$

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 51)



ESI-MS (m/z) 477.05 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 51 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 51a y 51b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 51a)

TR de HPLC quiral: 4.02 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.51(s, 1H, D2O intercambiable), 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H, D2O intercambiable), 3.92 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.37-3.21 (m, 5H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 477.05 $(MH)^+$;

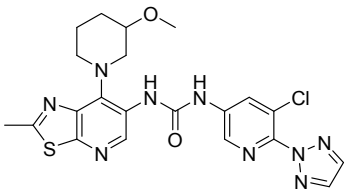
1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 51b)

TR de HPLC quiral: 7.58 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.51 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H, D2O intercambiable), 3.92 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.37-3.21 (m, 5H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.81 (s, 3H),

2.17-2.15 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 477.05 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 52)



ESI-MS (m/z) 500.03 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 52 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 52a y 52b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 52a)

TR de HPLC quiral: 6.58 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.76-

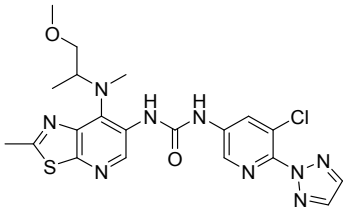
1.69 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 500.06 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 52b)

TR de HPLC quiral: 6.80 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 499.98 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 53)



ESI-MS (m/z) 488.19 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 53 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 53a y 53b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 53a)

TR de HPLC quiral: 6.21 min

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 488.19 $(MH)^+$;

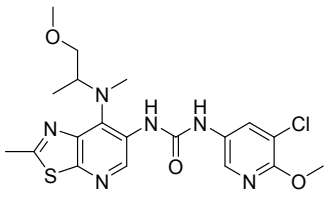
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 53b)

TR de HPLC quiral: 7.26 min

^{1}HRMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) ⇊ 9.27 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (s, 3H),

1.22 (d, J = 5.4 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 488.19 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 54)



ESI-MS (m/z) 451.12 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 54 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 54a y 54b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 54a)

TR de HPLC quiral: 6.11 min

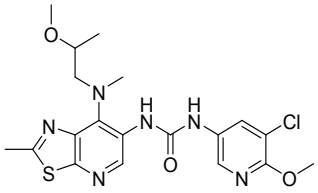
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 451.12 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 54b)

TR de HPLC quiral: 5.60 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.33 (m, 1H) 3.23 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 451.12 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((2-metoxipropil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 55)



ESI-MS (m/z) 451.09 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 55 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 55a y 55b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((2-metoxipropil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 55a)

TR de HPLC quiral: 10.0 min

^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.51 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.41-3.40 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (s,

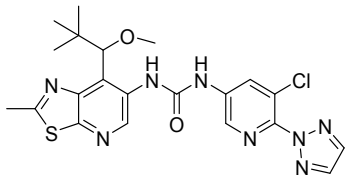
3H), 2.81 (s, 3H), 1.01 (d, J = 5.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 451.09 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-((2-metoxipropil)(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 55b)

TR de HPLC quiral: 11.43 min

^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.51 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.41-3.40 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.01 (d, J = 5.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 451.12 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 56)



ESI-MS (m/z) 487.30 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 56 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 56a y 56b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 56a)

TR de HPLC quiral: 6.14 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.58 (s, D2O intercambiable, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.81 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 487.30 $(MH)^+$;

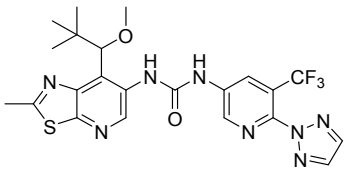
1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 56b)

TR de HPLC quiral: 7.13 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.57 (s, D2O intercambiable, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.81 (s, D2O intercambiable,1H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 487.30 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-

dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 57)



ESI-MS (m/z) 521.32 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 57 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 57a y 57b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 57a)

TR de HPLC quiral: 6.26 min

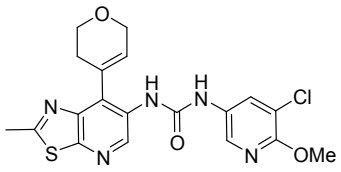
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.73 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 521.32 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 57b)

TR de HPLC quiral: 7.20 min

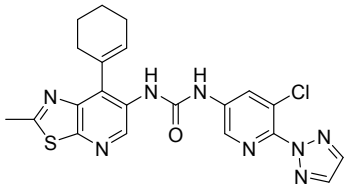
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 521.32 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 58)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.52-2.48 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 432.04 $(MH)^+$;

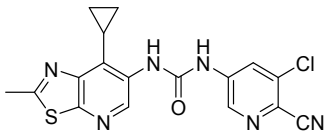
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclohex-1-en-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 59)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.98 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.87-5.82 (m,

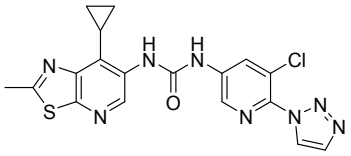
1H), 2.83 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 467.04 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-cianopiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 60)



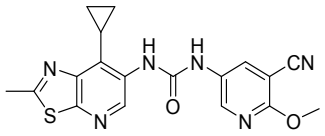
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 385.07 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 61)



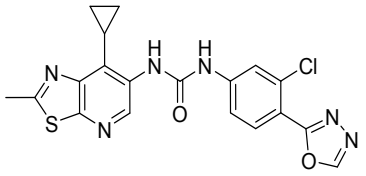
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.78 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65-8.58 (m, 3H), 8.51 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 426.96 $(MH)^+$;

1-(5-Ciano-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 62)



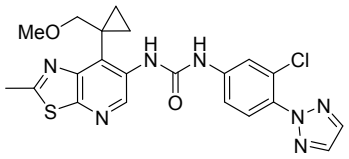
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.21-217 (m, 1H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 380.97 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 63)



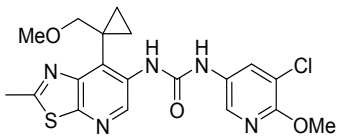
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.64 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 2.0 *Hz*, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 426.98 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 64)



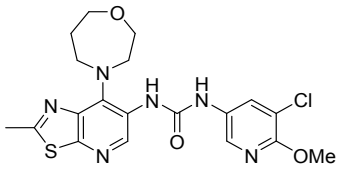
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.20 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.87 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.24-1.08 (m, 2H), 0.91-0.85 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 470.09 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 65)



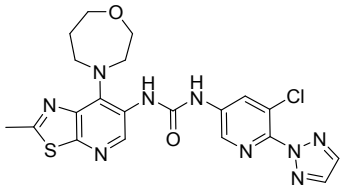
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.80 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 *Hz*, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 *Hz*, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.98-0.80 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 434.29 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 66)



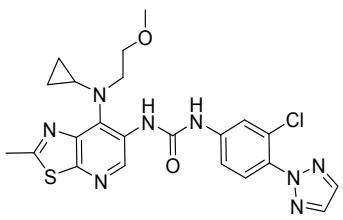
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.65- 3.55 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H); ESI-MS 449.0 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 67)



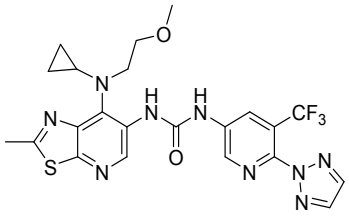
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.88-3.80 (m, 4H), 3.69-3.61 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 486.0 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 68)



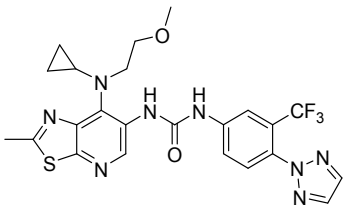
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.88 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 1H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.50-0.43 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 499.0 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 69)



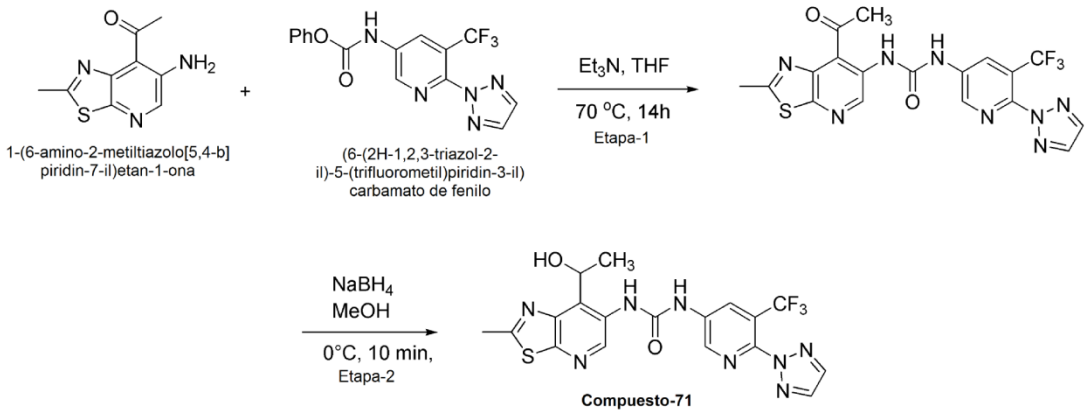
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.37-3.31(m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 0.63-0.55 (m, 2H),0.50-0.44 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 534.4 $(MH)^+$; y

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(2-metoxietil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 70)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.22-8.16 (m, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.90 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 0.60-0.54 (m, 2H), 0.50-0.43 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 533.1 $(MH)^+$.

Ejemplo-68: Preparación de (ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-hidroxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 71)



Etapa-1: 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-acetil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea: A una

solución agitada de 1-(6-amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il) etan-1-ona (1 g, 4.83 mmol) y (6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (1.854 g, 5.31 mmol) en THF (20 ml) se le añadió Et_3N (1.34 ml, 9.65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 éC durante 14 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (25 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.40 g (18%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.70 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 463.18 $(MH)^+$.

Etapa-2: 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-hidroxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea: A una

solución agitada del intermedio de la etapa-1 (200 mg, 0.433 mmol) se le añadió $NaBH_4$ (32.7 mg, 0.865 mmol) en MeOH (5 ml) y la masa de reacción se agitó a 0 éC durante 10 min. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.090 g (45%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.77 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 465.12 $(MH)^+$.

La separación quiral del compuesto racémico 71 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 71a y 71b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-hidroxietil)-

2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 71a)

TR de HPLC quiral: 3.67 min

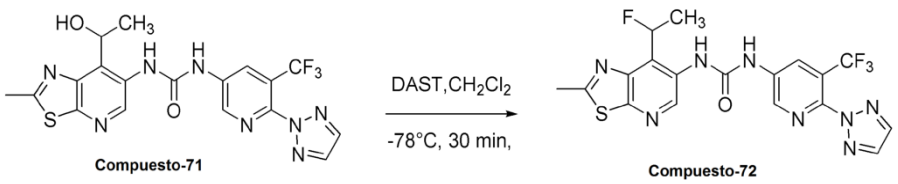
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.77 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.70-6.50 (m, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 465.31 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-hidroxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 71b)

TR de HPLC quiral: 5.03 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.77 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.70-6.50 (m, 1H) 5.90-5.86 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 465.31 $(MH)^+$.

Ejemplo-69: Preparación de (ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-fluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 72)



A una solución del compuesto 71 (180 mg, 0.388 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió gota a gota DAST (0.077 ml, 0.581 mmol) a -78 éC y la mezcla de reacción se continuó agitando 30 min. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución sat. de $NaHCO_3$ (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.080 g (44%) del producto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 6.57-6.38 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.86 (dd, J = 23.6, 6.6 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 467.12 $(MH)^+$.

La separación quiral del compuesto racémico 72 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 72a y 72b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-fluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 72a)

TR de HPLC quiral = 4.76 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.23 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H solapamiento con s a, D2O intercambiable, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.59-6.37 (dc, J = 47.4, 6.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.85 (dd, J = 23.8, 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 467.12 $(MH)^+$;

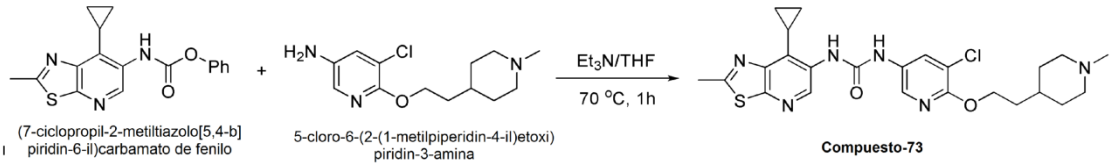
1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-fluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 72b)

TR de HPLC quiral = 5.73 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H solapamiento con s a, D2O intercambiable, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.47 (dc, J = 47.4, 6.5 Hz, 1H),

2.89 (s, 3H), 1.86 (dd, *J* = 23.6, 6.6 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 467.13 $(MH)^+$.

Ejemplo-70: Preparación de 1-(5-Cloro-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 73).



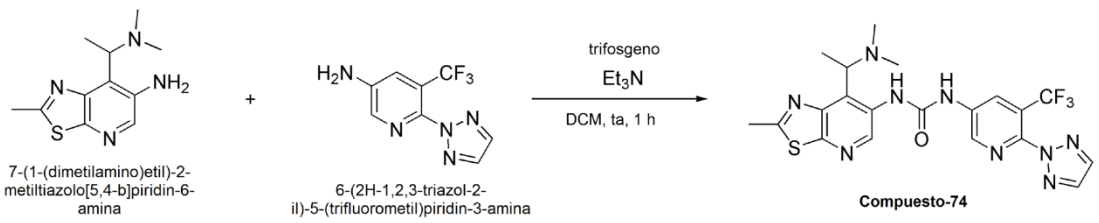
(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b] piridin-6-il)carbamato de fenilo

5-cloro-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi) piridin-3-amina

Compuesto-73

El compuesto del título se preparó a partir de los intermedios correspondientes siguiendo el procedimiento similar descrito para el Ejemplo-66. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 3H), 1.27-1.18 (m, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 501.0 $(MH)^+$.

Ejemplo-71: Preparación de (ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 74)



7-(1-(dimetilamino)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina

6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

Compuesto-74

Una solución de 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (145 mg, 0.63 mmol) y trietil amina (265 l, 1.90 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a una solución enfriada (0 éC) y agitada de trifosgeno (62 mg, 0.209 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 éC durante 20 min y después se añadió gota a gota una solución de 7-(1-(dimetilamino)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina (120 mg, 0.508 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla anterior. Después, la mezcla resultante se continuó agitando a 0 éC durante 1 h. La masa de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de r¶acción se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 2% en DCM como eluyente) para proporcionar 130 mg (42%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (m/z) 492.16 $(MH)^+$.

La separación quiral del compuesto racémico 74 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 74a y 74b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 74a)

TR de HPLC quiral: 5.74 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.79 (s, 1H), 10.51 (s,1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.42 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 492.2 $(MH)^+$;

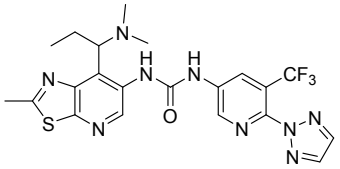
1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 74b)

TR de HPLC quiral: 6.59 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.79 (s, 1H), 10.51 (s,1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.42 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 492.2 $(MH)^+$.

Ejemplo-72: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito para el ejemplo-71 a partir de los intermedios apropiados:

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 75)



ESI-MS (m/z) 506.07 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 75 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 75a y 75b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 75a)

TR de HPLC quiral 6.42 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.63 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 1H), 0.59 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 506.1 $(MH)^+$;

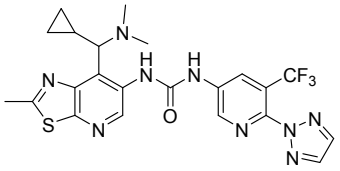
1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-

(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 75b)

TR de HPLC quiral 7.64 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.64 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.96-1.73 (m, 1H), 0.58 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 506.1 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 76)



ESI-MS (m/z) 518.32 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 76 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 76a y 76b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 76a)

TR de HPLC quiral: 5.75 min

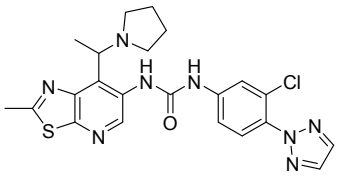
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.78 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 3.52 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 0.88-0.78 (m, 2H), 0.64-0.55 (m, 1H), 0.26-0.11 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 518.30 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 76b)

TR de HPLC quiral: 6.48 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.78 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 3.52 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 0.87-0.82(m, 2H), 0.63-0.57 (m, 1H), 0.24-0.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 518.30 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(1-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 77)



ESI-MS (m/z) 483.42 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 77 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 77a y 77b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(1-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 77a)

TR de HPLC quiral: 8.10 min

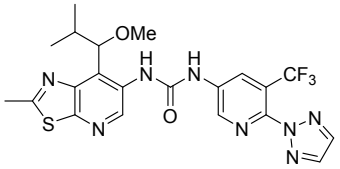
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.58 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 4.57-4.51 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.48-3.37(m, 2H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 483.36 (MH)+;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(1-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 77b)

TR de HPLC quiral: 9.97 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.58 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 4.57-4.51 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.48-3.37(m, 2H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 483.36 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 78)



ESI-MS (m/z) 507.17 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 78 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 78a y 78b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 78a)

TR de HPLC quiral 6.01 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.67 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.10 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.69 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.18 (s, 2H), 5.05 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 507.21 $(MH)^+$;

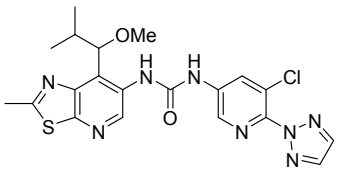
1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-

metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 78b)

TR de HPLC quiral 6.92 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.68 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.10 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.68 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.18 (s, 2H), 5.05 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 507.21 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 79)



ESI-MS (m/z) 473.08 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 79 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 79a y 79b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 79a).

TR de HPLC quiral 10.00 min

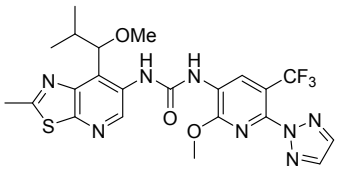
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.53 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.55 (*d*, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 473.21 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 79b)

TR de HPLC quiral 11.02 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.55 (d, *J* =2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 473.19 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(7-(1-Metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 80)



ESI-MS (m/z) 537.20 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 80 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 80a y 80b a continuación:

1-(7-(1-Metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 80a)

TR de HPLC quiral 7.78 min

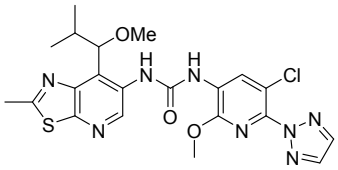
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.90 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.93 (d, J = 9.0 *Hz*, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.5 *Hz*, 3H), 0.62 (d, J = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 537.03 $(MH)^+$;

1-(7-(1-Metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 80b)

TR de HPLC quiral 9.79 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.90 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.93 (d, *J* = 9.0 *Hz*, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.36-3.30 (s, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.62 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 537.01 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 81)



ESI-MS (m/z) 503.2 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 81 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 81a y 81b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 81a)

TR de HPLC quiral 4.94 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.78 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.87 (s, 1H, D2O intercambiable),

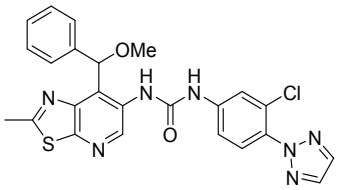
8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 4.93 (d, *J* = 9.0 *Hz*, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.62 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 503.04 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 81b)

TR de HPLC quiral 5.78 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.78 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.87 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 4.93 (d, *J* = 9.0 *Hz*, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.62 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 503.04 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 82)



ESI-MS (m/z) 506.19 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 82 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 82a y 82b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 82a)

TR de HPLC quiral: 8.91 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.20 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.98 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.12 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 506.5 $(MH)^+$;

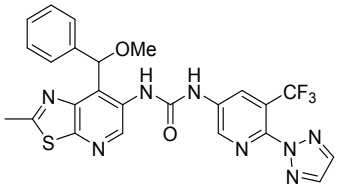
1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 82b)

TR de HPLC quiral: 10.73 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.20 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.98 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.12 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H),

7.24-7.20 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 506.0 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 83)



ESI-MS (m/z) 541.32 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 83 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 83a y 83b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 83a)

TR de HPLC quiral 5.69 min

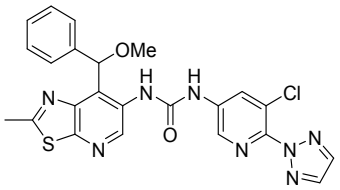
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.63 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.02 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.74 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.62 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 541.45 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 83b)

TR de HPLC quiral 6.39 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.63 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.02 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.74 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.62 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 541.45 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 84)



ESI-MS (m/z) 507.17 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 84 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 84a y 84b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 84a)

TR de HPLC quiral 7.77 min

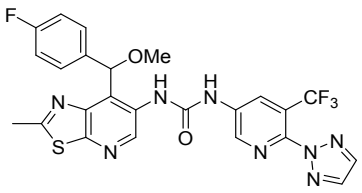
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.48 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.51 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 507.03 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(metoxi(fenil)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 84b)

TR de HPLC quiral 9.16 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.48 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.51 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 507.04 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 85)



ESI-MS (m/z) 559.32 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 85 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 85a y 85b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 85a)

TR de HPLC quiral 5.79 min

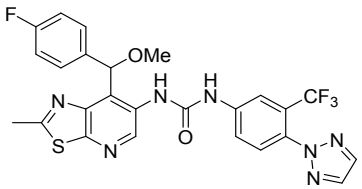
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d6) ⇊ 10.60 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.01 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.70 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.62 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.58-7.36 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 559.18 $(MH)^+$

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 85b)

TR de HPLC quiral 6.86 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.60 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.01 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.70 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.62 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.57-7.36 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 559.2 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 86)



ESI-MS (m/z) 558.3 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 86 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 86a y 86b a continuación:

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 86a)

TR de HPLC quiral 5.26 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.31 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D2O

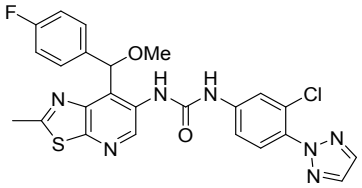
intercambiable), 8.13 (s, 2H), 8.10 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.23-7.04 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 558.3 $(MH)^+$;

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 86b)

TR de HPLC quiral 6.67 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.31 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.13 (s, 2H), 8.10 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 7.23-7.04 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 558.2 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 87)



ESI-MS (m/z) 524.30 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 87 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 87a y 87b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 87a)

TR de HPLC quiral: 4.97 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.15 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.12 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.53-7.32 (m, 3H), 7.20-7.04 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 524.24 $(MH)^+$;

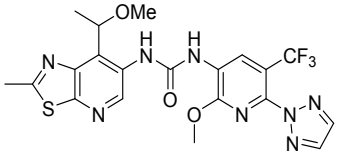
1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 87b)

TR de HPLC quiral: 6.40 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d6) ⇊ 10.21 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.12 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.55-7.34 (m, 3H),

7.21-7.07 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 524.24 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(2-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 88)



ESI-MS (m/z) 509.14 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 88 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 88a y 88b a continuación:

1-(2-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 88a)

TR de HPLC quiral 6.47 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.90 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.45 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 509.31 $(MH)^+$;

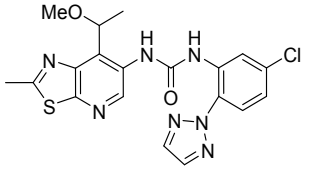
1-(2-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-

2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 88b)

TR de HPLC quiral 7.71 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.90 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.45 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 509.31 $(MH)^+$;

1-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 89)



ESI-MS (m/z) 444.04 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 89 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 89a y 89b a continuación:

1-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 89a)

TR de HPLC quiral: 5.13 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.10 (s, 1H),

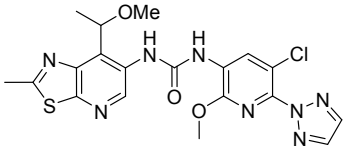
7.72 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.36 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 444.11 $(MH)^+$;

1-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 89b)

TR de HPLC quiral: 5.55 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.36 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 443.99 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 90)



ESI-MS (*m/z*) 474.93 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 90 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 90a y 90b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 90a)

TR de HPLC quiral 6.21 min

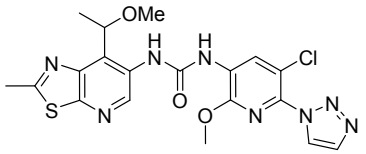
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 5.44 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 475.01 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 90b)

TR de HPLC quiral 6.86 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 5.44 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 475.00 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 91)



ESI-MS (*m/z*) 475.12 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 91 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 91a y 91b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 91a)

TR de HPLC quiral: 5.01 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.44 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*) 475.01 $(MH)^+$;

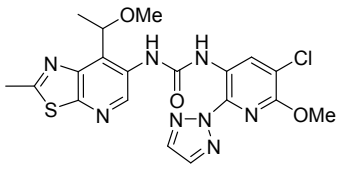
1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 91b)

TR de HPLC quiral: 5.51 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.44 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.04 (s,

3H), 3.23 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*) 475.00 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 92)



ESI-MS (*m/z*) 474.98 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 92 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 92a y 92b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 92a)

TR de HPLC quiral 5.45 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 5.38 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*) 474.81 $(MH)^+$;

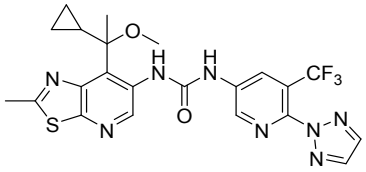
1-(5-Cloro-6-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 92b)

TR de HPLC quiral 6.22 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 5.38 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*) 474.81 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 93)



ESI-MS (m/z) 519.44 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 93 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 93a y 93b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 93a)

TR de HPLC quiral 7.10 min

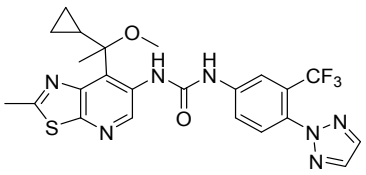
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.71 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 0.64-0.55 (m, 1H), 0.52-0.36 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 519.44 $(MH)^{+}$;

1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 93b)

TR de HPLC quiral 8.51 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.71 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.57-1.47 (m, 1H), 0.65-0.54 (m, 1H), 0.51-0.37 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 519.44 $(MH)^{+}$;

(ĕ)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 94)



ESI-MS (m/z) 518.32 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 94 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 94a y 94b a continuación:

1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 94a)

TR de HPLC quiral 5.93 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.41 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.57-1.44 (m, 1H), 0.62-0.53 (m, 1H), 0.49-0.36 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 518.32 $(MH)^+$;

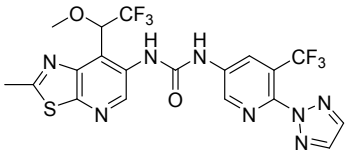
1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 94b)

TR de HPLC quiral 5.09 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.41 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.82 (s, 3H),

1.97 (s, 3H), 1.57-1.44 (m, 1H), 0.62-0.53 (m, 1H), 0.49-0.36 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 518 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 95)



ESI-MS (m/z) 533.32 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 95 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 95a y 95b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 95a)

TR de HPLC quiral 5.96 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.74 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.14-6.07 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 533.2 $(MH)^+$;

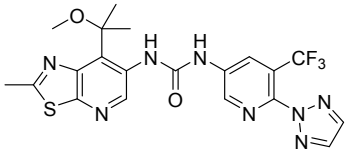
1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(2,2,2-

trifluoro-1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 95b)

TR de HPLC quiral 7.26 min

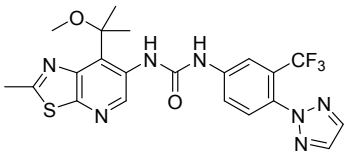
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.74 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.12 - 6.07 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 533.2 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(2-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 96)



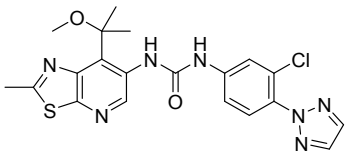
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.70 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.89 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 493.2 $(MH)^+$;

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(2-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 97)



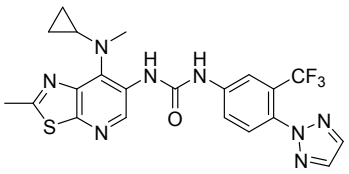
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.41 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.88 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 492.3 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(2-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 98)



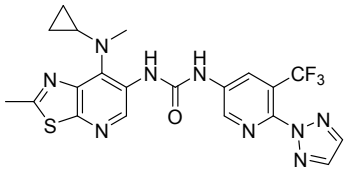
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.87 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 458.3 $(MH)^+$;

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 99)



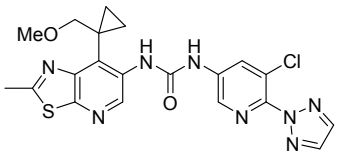
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.96 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.88 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 0.61-0.54 (m, 2H), 0.50-0.43 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 489.36 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metil)amino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 100)



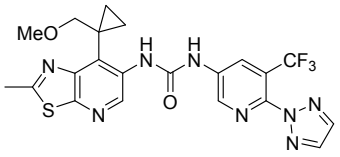
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.17 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 0.64-0.53 (m, 2H), 0.51-0.41 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 490.24 $(MH)^+$;

1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 101)



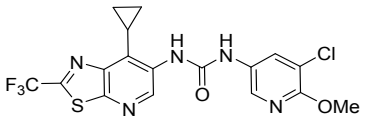
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.48 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.21-1.17 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 471.30 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 102)



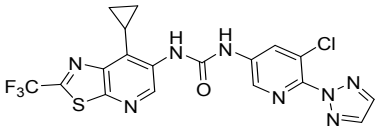
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.61 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 505.20 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-(trifluorometil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 103)



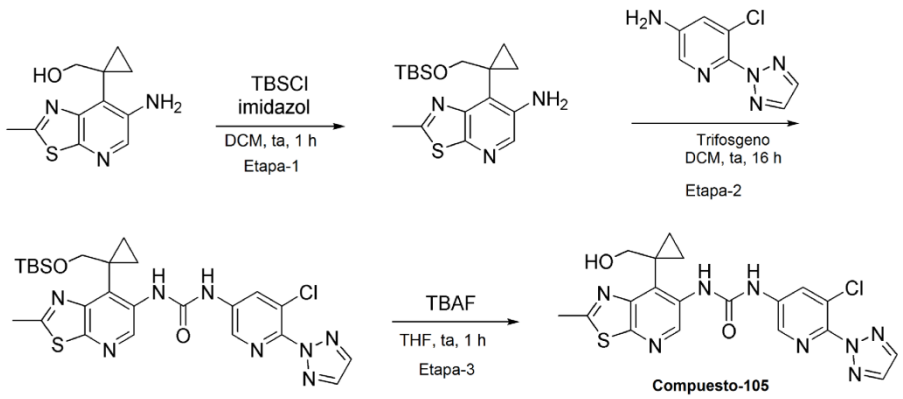
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.30-2.28 (m,1H), 1.48-1.46 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 444.1 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-(trifluorometil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 104)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s,1H), 8.17 (s, 2H), 2.36-2.34 (m,1H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 480.89 $(MH)^+$.

Ejemplo-73: 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 105)



Etapa-1: 7-(1-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada de (1-(6-amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)ciclopropil)metanol (0.600 g, 2.55 mmol) e imidazol (0.521 g, 7.65 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió terc-butilclorodimetilsilano (0.461 g, 3.06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) seguido de agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 2-3% en DCM como eluyente) para proporcionar 0.820 g (92%) del producto del título. ESI-MS (m/z) 350.47 $(MH)^+$.

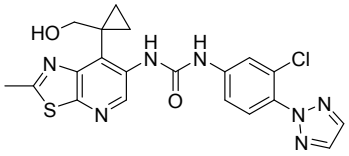
Etapa-2: 1-(7-(1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea: A una solución enfriada a 0 éC y agitada de trifosgeno (0.020 g, 0.069 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (0.038 g, 0.192 mmol) en DCM (1 ml). Después, la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 éC. Después, se añadió una solución del intermedio de la etapa-1 (0.056 g, 0.160 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla anterior a la misma temperatura. Después, la reacción se calentó a TA y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetonitrilo al 15-20% en DCM como eluyente) para proporcionar 0.070 g (77%) del compuesto del título. ESI-MS (m/z) 571.20 $(MH)^+$.

Etapa-3: A una solución agitada del intermedio de la etapa-2 (0.065 g, 0.114 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (0.114 ml, 0.114 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) seguido de agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 Д 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 3-4% en DCM como eluyente) seguido de trituración con éter y n-pentano para proporcionar 16 mg (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.53 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 5.43 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, D2O intercambiable), 3.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 457.20 $(MH)^+$.

Ejemplo-74: El siguiente compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar descrito para el

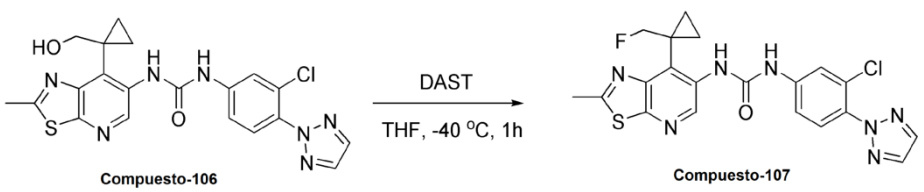
ejemplo-73 a partir de los intermedios correspondientes:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 106)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 5.36 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.14 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 4.5 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 456.29 $(MH)^{+}$.

Ejemplo-75: 1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 107)

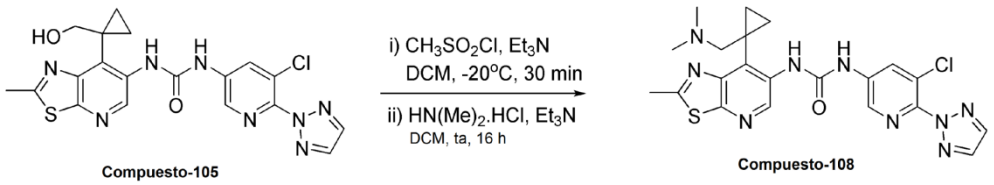


Compuesto-106 Compuesto-107

A una solución enfriada (-40 éC) y agitada del compuesto 106 (0.150 g, 0.329 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota una solución de DAST (0.065 ml, 0.494 mmol) en THF (1 ml). Después, la mezcla resultante se continuó agitando durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con DCM (2 Д 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 4-5% en DCM como eluyente) para proporcionar 42 mg (28%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d6) ⇊ 10.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 48.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 458.00 $(MH)^+$.

Ejemplo-76: 1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)-2-

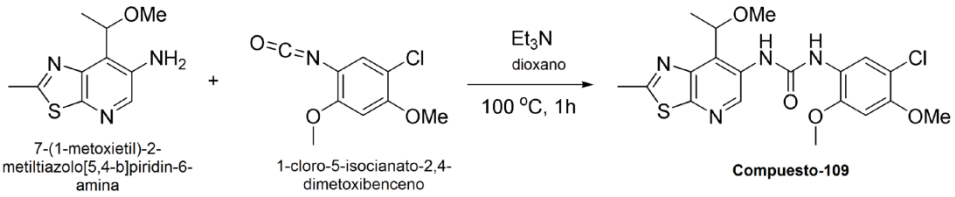
metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 108)



A una solución enfriada (-20 éC) y agitada de 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (0.060 g, 0.131 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.012 ml, 0.158 mmol) seguido de trietilamina (0.027 ml, 0.197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después, se añadió una solución de clorhidrato de dimetilamina (0.032 g, 0.394 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió trietilamina (0.092 ml, 0.657 mmol) a la mezcla de reacción anterior y la mezcla resultante se agitó a 25 éC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida para dar 10 mg (16%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.11-1.09 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 483.97 $(MH)^+$.

Ejemplo-77: Preparación de 1-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 109)



A una solución agitada de 1-cloro-5-isocianato-2,4-dimetoxibenceno (0.191 g, 0.896 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió una solución de 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina (0.2 g, 0.896 mmol) en dioxano (5 ml) seguido de la adición de trietilamina (0.25 ml, 1.79 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó a 100 éC durante 1 h.

La masa de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 40% en un sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 100 mg (66%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (*m/z*) 436.99 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 109 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 109a y 109b a continuación:

1-(5-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 109a)

TR de HPLC quiral: 4.56 min

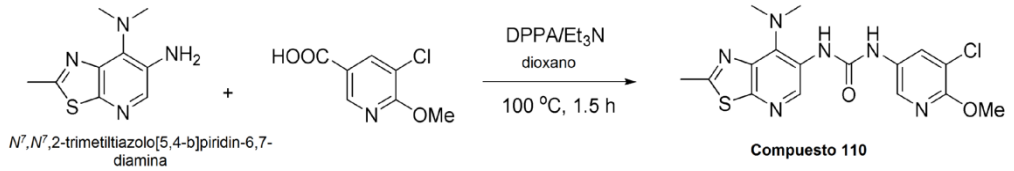
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 8.98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.41 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 437.00 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 109b)

TR de HPLC quiral: 5.10 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 8.98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.41 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 436.09 $(MH)^+$.

Ejemplo-78: Preparación de 1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(dimetilamino)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 110)

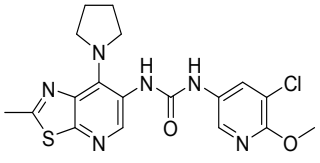


A una solución agitada de ácido 5-cloro-6-metoxinicotínico (90 mg, 0.48 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en un vial sellado, se le añadieron DPPA (0.13 ml, 0.57 mmol) y TEA (0.20 ml, 1.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 éC durante 45 min. Después, se añadió N^7,N^7,2-trimetiltiazolo[5,4-b]piridin-6,7-diamina (120 mg, 0.57 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 éC durante 1.5 h. Después del enfriamiento a TA, se añadió agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml Д 3).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria. Después, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM (5:95) como eluyente) para proporcionar 75 mg (40%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.80 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 393.22 $(MH)^+$.

Ejemplo-79: Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los intermedios correspondientes siguiendo el procedimiento similar descrito para el ejemplo-78:

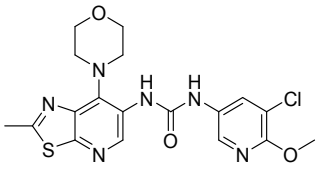
1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(pirrolidin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 111)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) 8.86 (s, 1H), 8.24-8.03 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 3.98-3.85 (m, 7H), 2.73

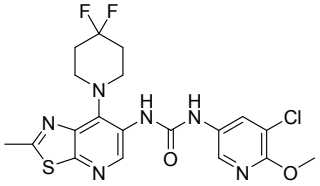
(s, 3H), 1.94-1.82 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 419.06 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 112)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.51 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 4.5 *Hz*, 4H), 3.37 (t, *J* = 4.5 *Hz*, 4H), 2.82 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 435.03 $(MH)^+$;

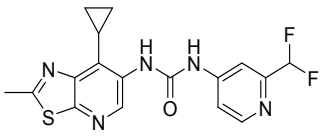
1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 113)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.49 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.46-3.43 (m,

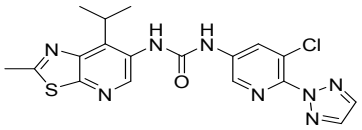
4H), 2.82 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 4H ESI-MS (m/z) 469.01 $(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 114)



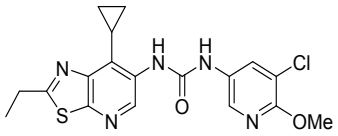
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.77 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.67 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 *Hz*, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 *Hz*, 1H), 7.53 (dd, J = 5.5, 2.0 *Hz*, 1H), 6.89 (t, J = 55.0 *Hz*, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 376.28 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 115)



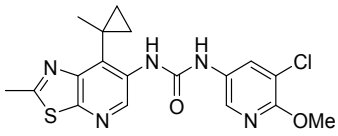
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.74 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 429.10 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-etiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 116)



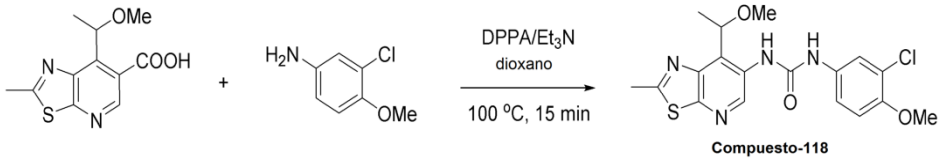
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.12 (c, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.19-1.11 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 404.1 $(MH)^+$; y

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 117)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.62 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.00-1.02 (m, 2H), 0.88-0.90 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 404.1 $(MH)^+$.

Ejemplo-80: Preparación de (ĕ)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 118)



Compuesto-118

A una solución agitada de ácido 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico (165 mg, 0.65 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió trietilamina (182 l, 1.31 mmol). La solución transparente obtenida se cargó con [azido(fenoxi)fosforil]oxibenceno (163 l, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min en un tubo sellado. Se observó la formación del intermedio por TLC y se añadió una solución de 3-cloro-4-metoxianilina (103 mg, 0.65 mmol) en dioxano (2 ml) en 1 min a la mezcla de reacción anterior. Después, el tubo sellado se calentó a 100 éC durante 15 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0.7% en DCM) para proporcionar 85 mg (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (m/z) 406.96 $(MH)^+$.

La separación quiral del compuesto racémico 118 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 118a y 118b a continuación:

1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 118a)

TR de HPLC quiral 9.4 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.49 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z), 406.98 $(MH)^+$ y

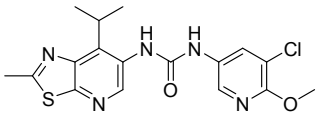
1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 118b)

TR de HPLC quiral 10.12 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.49 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 406.98 $(MH)^+$.

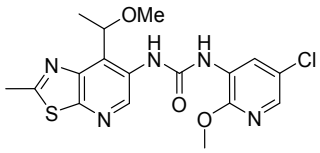
Ejemplo-81: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito para el ejemplo-80 a partir de los intermedios correspondientes:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 119)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63-3.48 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.9 *Hz*, 6H); ESI-MS (m/z) 392.04 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 120)



ESI-MS (m/z) 407.98 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 120 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 120a y 120b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 120a)

TR de HPLC quiral 5.37 min

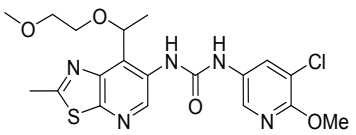
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.48 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 5.42 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 408.00 $(MH)^+$;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 120b)

TR de HPLC quiral 6.09 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.48 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 5.42 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 408.03 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 121)



ESI-MS (m/z), 451.93 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 121 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 121a y 121b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 121a)

TR de HPLC quiral 5.93 min

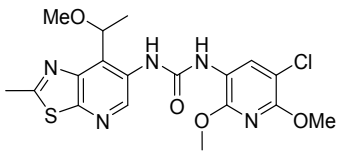
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.79 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 5.63 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z), 451.93 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 121b)

TR de HPLC quiral 6.81 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.79 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 5.63 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z), 451.93$(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 122)



ESI-MS (*m/z*) 437.97 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 122 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 122a y 122b a continuación:

1-(5-Cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 122a)

TR de HPLC quiral 7.95 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.20 (s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.43 (c, *J* = 7.0 *Hz*,1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 437.97 $(MH)^+$;

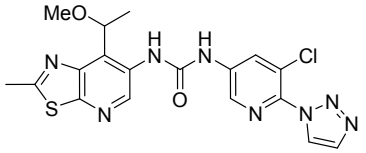
1-(5-Cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 122b)

TR de HPLC quiral 9.32 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.20 (s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.43 (c, *J*

= 7.0 *Hz*,1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 437.96 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 123)



ESI-MS (*m/z*) 445 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 123 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 123a y 123b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 123a)

TR de HPLC quiral 6.91 min

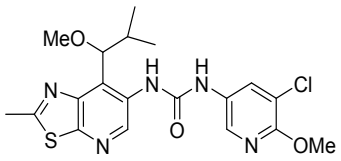
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.61 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.51 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 445 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 123b)

TR de HPLC quiral 7.55 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.61 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.51 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 445 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 124)



ESI-MS (*m/z*) 436.17 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 124 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 124a y 124b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 124a)

TR de HPLC quiral: 4.45 min

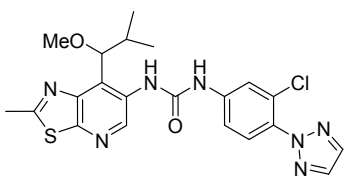
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.87 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.0 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 436.09 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 124b)

TR de HPLC quiral: 5.10 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.87 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.0 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 436.09 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 125)



ESI-MS (*m/z*) 472.06 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 125 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 125a y 125b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 125a)

TR de HPLC quiral: 5.88 min

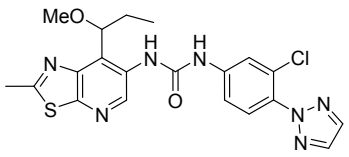
^{1}HRMN (400 M*Hz*, $CDCl_3$) ⇊ 9.37 (s,1H), 7.89 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 5.18-5.10 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.29-2.26 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H), 0.73 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 472.16 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 125b)

TR de HPLC quiral: 7.69 min

^{1}H RMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.23 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.12 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 472.21 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 126)



ESI-MS (m/z) 458.14 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 126 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 126a y 126b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 126a)

TR de HPLC quiral: 6.44 min

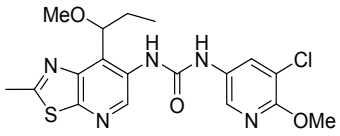
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, D_2O exchangable,1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 *Hz*, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 *Hz*, 1H), 5.36-5.24 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 458.18 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 126b)

TR de HPLC quiral: 8.12 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, D_2O exchangable,1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, D2O intercambiable, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.36-5.24 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 458.18 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 127)



ESI-MS (m/z) 422.17 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 127 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 127a y 127b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 127a)

TR de HPLC quiral: 4.60 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (s,1H), 8.15 (s, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.85

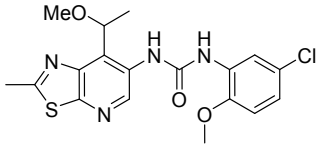
(s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.82-1.78 (m,1H), 0.92-0.88 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 422.16 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 127b)

TR de HPLC quiral: 4.97 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (s,1H), 8.15 (s, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.82-1.78 (m,1H), 0.92-0.88 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 422.16 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 128)



ESI-MS (*m/z*) 406.98 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 128 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 128a y 128b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 128a)

TR de HPLC quiral: 6.41 min

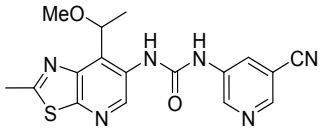
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.09-6.96 (m, 2H), 5.40 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 406.98 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 128b)

TR de HPLC quiral: 7.23 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.09-6.96 (m, 2H), 5.40 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 406.98 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cianopiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 129)



ESI-MS (m/z) 369.16 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 129 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 129a y 129b a continuación:

1-(5-Cianopiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 129a)

TR de HPLC quiral: 5.26 min

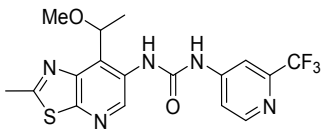
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.33 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s,1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.49 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H),1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 369.16 $(MH)^+$;

1-(5-Cianopiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 129b)

TR de HPLC quiral: 6.51 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.33 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s,1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.49 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H),1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 369.16 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 130)



ESI-MS (m/z) 412.04 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 130 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 130a y 130b a continuación:

1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 130a)

TR de HPLC quiral: 7.56 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.60 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.58 (d, *J* = 8.0 *Hz*, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0 & 2.0 *Hz*, 1H), 5.49 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 411.97 $(MH)^+$;

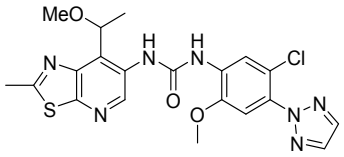
1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea (Compuesto 130b)

TR de HPLC quiral: 8.21 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.60 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.58 (d, *J* = 8.0 *Hz*, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0 & 2.0 *Hz*, 1H), 5.49 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.86 (s,

3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 412.10 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 131)



ESI-MS (m/z) 474.01 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 131 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 131a y 131b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 131a)

TR de HPLC quiral: 5.78 min

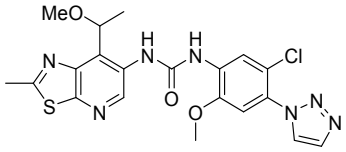
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.48 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.42 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 473.93 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 131b)

TR de HPLC quiral: 6.96 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.48 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.42 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 473.93 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 132)



ESI-MS (m/z) 473.93 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 132 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 132a y 132b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 132a)

TR de HPLC quiral: 7.00 min

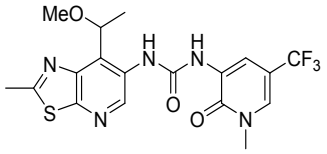
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.50 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.91 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.42 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 473.93 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 132b)

TR de HPLC quiral: 8.06 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 9.50 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.91 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.42 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 474.01 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea (Compuesto 133)



ESI-MS (m/z) 442.11 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 133 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 133a y 133b a continuación:

1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea (Compuesto 133a)

TR de HPLC quiral: 7.34 min

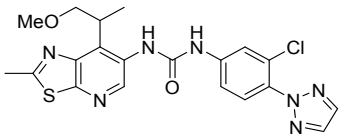
^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6): ⇊ 9.74 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.08 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.40 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 441.98 $(MH)^+$;

1-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea (Compuesto 133b)

TR de HPLC quiral: 9.22 min

^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6): ⇊ 9.74 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.08 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.40 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 441.97 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 134)



ESI-MS (m/z) 458.00 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 134 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 134a y 134b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 134a)

TR de HPLC quiral: 8.03 min

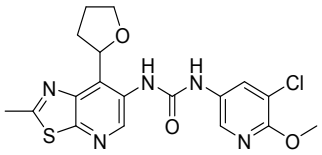
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.53 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 458.00 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxipropan-2-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 134b)

TR de HPLC quiral: 8.72 min

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.76 –3.65 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 458.00$(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 135)



ESI-MS (m/z) 419.98 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 135 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 135a y 135b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 135a)

TR de HPLC quiral: 5.35 min

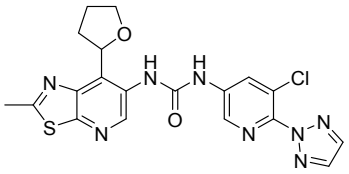
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d6) ⇊ 9.69 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 5.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H, solapamiento con m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 419.95 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 135b)

TR de HPLC quiral: 5.93 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.69 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 5.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H, solapamiento con m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 419.96 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 136)



ESI-MS (m/z) 456.8 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 136 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 136a y 136b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 136a)

TR de HPLC quiral: 4.48 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.67 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 4.34 (c, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95

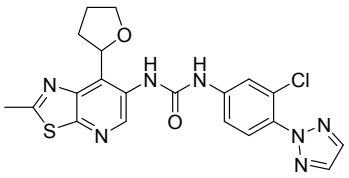
- 3.90 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 456.81 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 136b)

TR de HPLC quiral: 6.56 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.69-5.64 (m, 1H), 4.34 (c, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 456.81 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 137)



ESI-MS (m/z) 456.04 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 137 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 137a y 137b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea; (Compuesto 137a)

TR de HPLC quiral: 4.35 min

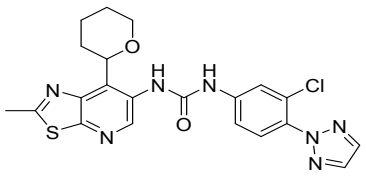
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d6) ⇊ 8.76 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (c, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 455.93 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea; (Compuesto 137b)

TR de HPLC quiral: 4.94 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.85 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 455.94 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 138)



ESI-MS (m/z) 469.93 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 138 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 138a y 138b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 138a)

TR de HPLC quiral: 5.78 min

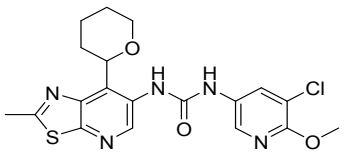
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.98-1.56 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 469.93 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 138b)

TR de HPLC quiral: 7.25 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.96-1.56 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 469.93 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 139)



ESI-MS (m/z) 434.10 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 139 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 139a y 139b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 139a)

TR de HPLC quiral: 5.03 min

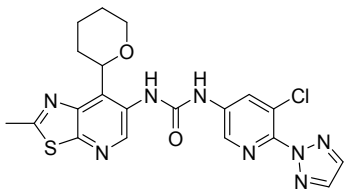
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.86 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 5.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H),3.63 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.96 ´ 1.56 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 434.10 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 139b)

TR de HPLC quiral: 5.76 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.86 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 5.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.95 ´ 1.55 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 434.10 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 140)



ESI-MS (m/z) 471.15 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 140 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 140a y 140b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 140a)

TR de HPLC quiral: 5.26 min

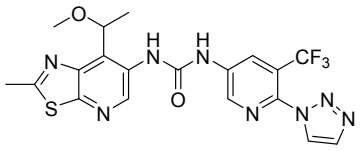
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.00-1.56 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 471.12 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 140b)

TR de HPLC quiral: 6.55 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.96-1.59 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 471.15 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 141)



ESI-MS (m/z) 479.24 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 141 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 141a y 141b a continuación:

1-(6-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 141a)

TR de HPLC quiral: 9.25 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.73 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.51 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 479.24 $(MH)^+$;

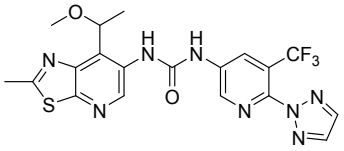
1-(6-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 141b)

TR de HPLC quiral: 10.41 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.70 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.50 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 479.19 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-

2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 142)



ESI-MS (m/z) 479.07 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 142 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 142a y 142b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 142a)

TR de HPLC quiral: 5.85 min

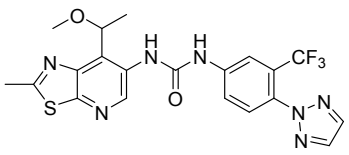
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.71 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.14 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.51 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 479.12 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 142b)

TR de HPLC quiral: 6.53 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.71 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.14 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.51 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS 479.12 (m/z) $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 143)



ESI-MS (m/z) 478.18 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 143 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 143a y 143b a continuación:

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 143a)

TR de HPLC quiral: 4.90 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.43 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

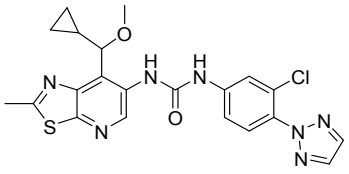
5.51 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 478.18 $(MH)^+$;

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 143b)

TR de HPLC quiral: 5.61 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.44 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 478.18 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 144)



ESI-MS (m/z) 470.03 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 144 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 144a y 144b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 144a)

TR de HPLC quiral: 6.39 min

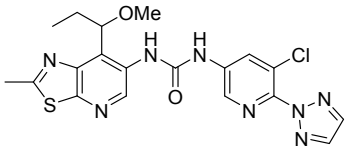
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.71 (m, 2H), 0.35 (m, 2H); ESI-MS 469.93 (m/z) $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 144b)

TR de HPLC quiral: 7.44 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.66 (m, 2H), 0.34 (m, 2H); ESI-MS 469.93 (m/z) $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 145)



ESI-MS (m/z) 459.18 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 145 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 145a y 145b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 145a)

TR de HPLC quiral: 10.31 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.53 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.35-5.26 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 1H), 0.97-0.88 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 459.14 $(MH)^+$;

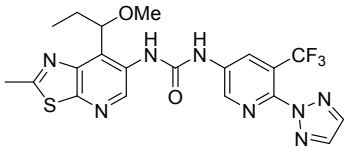
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 145b)

TR de HPLC quiral: 11.59 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.53 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.35-5.26 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H),

1.91-1.73 (m, 1H), 0.97-0.88 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 459.14 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 146)



ESI-MS (m/z) 493.36 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 146 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 146a y 146b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 146a)

TR de HPLC quiral 6.08 min

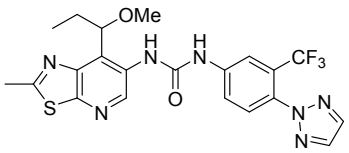
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.69 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.13 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.75 J = 7.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493.31 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 146b)

TR de HPLC quiral 7.10 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.68 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.13 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.75 J = 7.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493.31 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 147)



ESI-MS (m/z) 492.18 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 147 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 147a y 147b a continuación:

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 147a)

TR de HPLC quiral 6.76 min

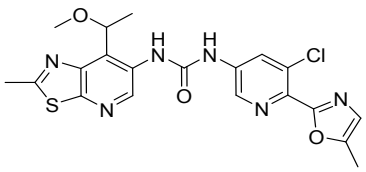
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.40 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.33-05.28 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.14-1.94 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 492.06 $(MH)^+$

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxipropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 147b)

TR de HPLC quiral 8.07 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.41 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.14-1.94 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 492.06 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 148)



ESI-MS (m/z) 459.29 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 148 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 148a y 148b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 148a)

TR de HPLC quiral: 6.58

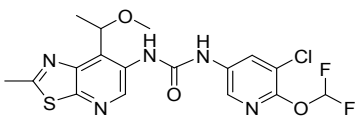
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.45 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.50 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 459.18 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 148b)

TR de HPLC quiral: 7.23

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.48 (s,1H), 9.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.50 (c, J = 6.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 459.3 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 149)



ESI-MS (m/z) 444.1 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 149 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 149a y 149b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 149a)

TR de HPLC quiral 6.03

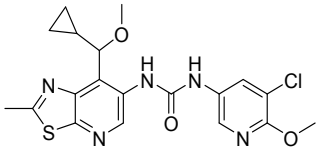
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.14 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H),7.68 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 5.49 (c, J = 6.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 444.1 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 149b)

TR de HPLC quiral 6.67

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.14 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H),7.68 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 5.49 (c, J = 6.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 444.3 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 150)



ESI-MS (m/z) 434.17 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 150 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 150a y 150b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 150a)

TR de HPLC quiral 5.06

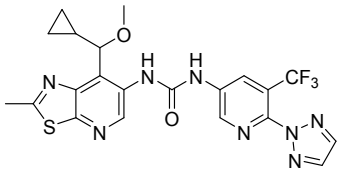
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.42-1.40 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 434.15 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 150b)

TR de HPLC quiral 5.88

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.39-1.41 (m, 1H), 0.66-0.69 (m, 2H), 0.32-0.33 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 434.16 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 151)



ESI-MS (m/z) 505.16 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 151 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 151a y 151b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 151a)

TR de HPLC quiral 7.64

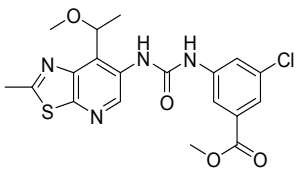
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.77 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 2H), 0.39-0.33 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 505.44 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 151b)

TR de HPLC quiral 9.64

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.84 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.68 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.48-1.43 (m, 1H), 0.69 (m, 2H), 0.39-0.33 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 505.07 $(MH)^+$;

3-Cloro-5-(3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)ureido)benzoato de (ĕ)-metilo (Compuesto 152)



ESI-MS (m/z) 435.2 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 152 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 152a y 152b a continuación:

3-Cloro-5-(3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)ureido)benzoato de metilo (Compuesto 152a)

TR de HPLC quiral 8.10

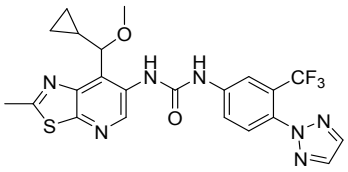
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.50 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 435.1 $(MH)^+$;

3-Cloro-5-(3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)ureido)benzoato de metilo (Compuesto 152b)

TR de HPLC quiral 9.88

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.50 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 435.0 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 153)



ESI-MS (m/z) 504.31 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 153 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 153a y 153b a continuación:

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 153a)

TR de HPLC quiral 8.47

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.48 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.70

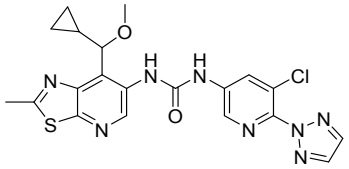
(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.46-1.42 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.38-0.33 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 504.31 $(MH)^+$;

1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 153b)

TR de HPLC quiral 9.59

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.48 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.94 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.84 (s, 3H),1.46-1.43 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 504.31 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 154)



ESI-MS (m/z) 471.17 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 154 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 154a y 154b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 154a)

TR de HPLC quiral 6.38

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.61 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 4.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.46-1.41 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 471.16 $(MH)^+$;

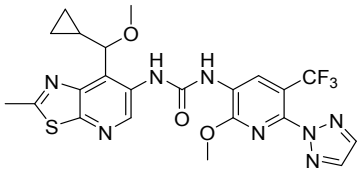
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 154b)

TR de HPLC quiral 8.17

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.61 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 4.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.47-

1.42 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.39 - 0.33 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 471.31 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)3-(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 155)



ESI-MS (m/z) 535.32 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 155 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 155a y 155b a continuación:

1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)- 3-(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 155a)

TR de HPLC quiral 4.88

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.98 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.50-1.46 (m, 1H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.37-0.26 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 535.32 $(MH)^+$;

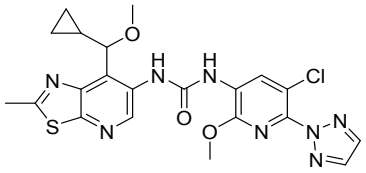
1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)- 3-(2-metoxi-6-

(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 155b)

TR de HPLC quiral 6.03

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.98 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 1H), 0.72-0.62 (m, 2H), 0.36-0.27 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 535.32 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 156)



ESI-MS (m/z) 501.31 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 156 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 156a y 156b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 156a)

TR de HPLC quiral 5.56

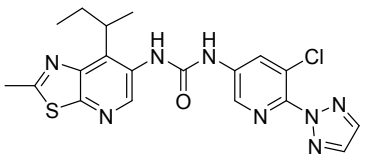
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.87 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 4.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.49-1.46 (m, 1H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.32-0.28 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 501.4 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 156b)

TR de HPLC quiral 6.95

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz,1H), 4.02 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.50-1.45 (m,1H), 0.72-0.62 (m, 2H), 0.39-0.25 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 501.31 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(7-(*sec*-butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 157)



ESI-MS (m/z) 443.2 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 157 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 157a y 157b a continuación:

1-(7-(*sec*-Butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 157a)

TR de HPLC quiral 7.30

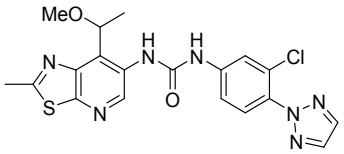
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 443.17 $(MH)^+$;

1-(7-(*sec*-Butil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea (Compuesto 157b)

TR de HPLC quiral 8.54

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 443.17 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 158)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *H*z, 3H); ESI-MS (m/z) 444.11 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 158 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 158a y 158b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 158a)

TR de HPLC quiral: 6.72 min

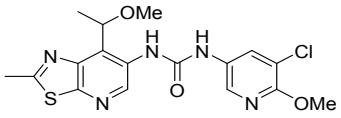
1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.64 -7.58 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5*H*z, 3H); ESI-MS (m/z) 444.11 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 158b)

TR de HPLC quiral: 8.21 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.64 -7.58 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5*Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 444.12 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 159)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.89 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 5.55-5.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 408.08 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 159 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 159a y 159b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 159a)

TR de HPLC quiral: 7.32 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.89 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21-8.11 (m,

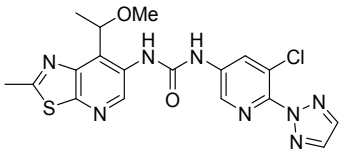
2H), 5.55-5.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 408.09 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 159b)

TR de HPLC quiral: 8.76 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.89 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 5.55-5.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 408.09 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 160)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.51 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 444.98 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 160 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 160a y 160b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 160a)

TR de HPLC quiral: 8.16 min

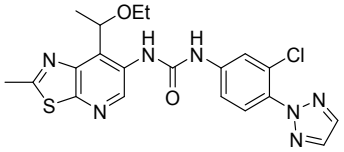
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.51 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 444.99 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 160b)

TR de HPLC quiral: 9.03 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.51 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 444.98 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 161)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.68-7.51 (m, 2H), 5.61 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.58-3.35 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 458.06 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 161 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 161a y 161b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 161a)

TR de HPLC quiral: 6.98 min

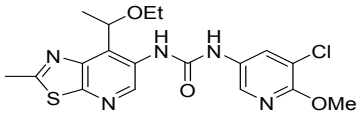
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.68-7.51 (m, 2H), 5.61 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.58-3.35 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 458.06 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 161b)

TR de HPLC quiral: 8.17 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.68-7.51 (m, 2H), 5.61 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.58-3.35 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 458.08 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 162)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) ⇊ 9.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 5.60 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 422.01 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 162 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 162a y 162b a continuación:

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 162a)

TR de HPLC quiral: 7.03 min

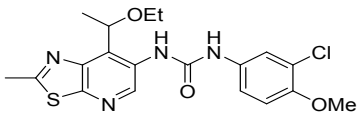
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) ⇊ 9.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 5.60 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 422.01 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 162b)

TR de HPLC quiral: 8.27 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) ⇊ 9.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 5.60 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 422.01 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 163)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.60 (c, *J* = 7.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.84

(s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.5 *Hz*, 3H), 1.21-1.09 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 421.02 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 163 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 163a y 163b a continuación:

1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 163a)

TR de HPLC quiral: 6.88 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.60 (c, *J* = 7.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.5 *Hz*, 3H), 1.21-1.09 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 421.03 $(MH)^+$;

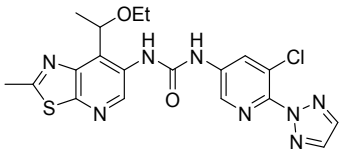
1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 163b)

TR de HPLC quiral: 8.13 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.60 (c, *J* = 7.5 *Hz*, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.84

(s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.5 *Hz*, 3H), 1.21-1.09 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 421.05 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 164)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.61 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.57-3.34 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 458.98 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 164 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 164a y 164b a continuación:

1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 164a)

TR de HPLC quiral: 8.16 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.61 (c, *J*

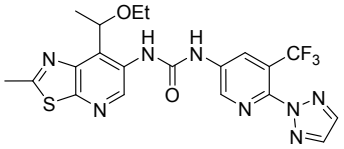
= 6.5 *Hz*, 1H), 3.57-3.34 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 458.99 $(MH)^+$;

1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 164b)

TR de HPLC quiral: 9.48 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.61 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.57-3.34 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 458.99 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 165)



ESI-MS (m/z) 493.16 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 165 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 165a y 165b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 165a)

TR de HPLC quiral: 7.23 min.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.68 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.63 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493.42 $(MH)^+$;

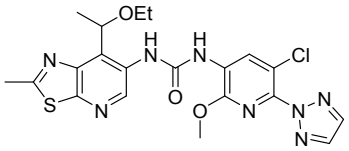
1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 165b)

TR de HPLC quiral: 8.46 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.67 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.64 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0, 3H); ESI-MS (m/z) 493.42 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 166)



ESI-MS (m/z) 489.42 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 166 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 166a y 166b a continuación:

1-(5-cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 166a)

TR de HPLC quiral 6.86 min

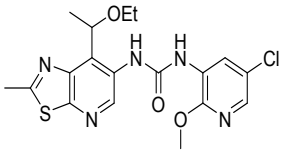
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.74 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.84 (s,1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 5.55 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 489.17 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 166b)

TR de HPLC quiral 8.01 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.74 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.83 (s,1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 5.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 489.17 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 167)



^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 5.53 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.44-3.23 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 422.12 $(MH)^+$;

La separación quiral del compuesto racémico 167 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 167a y 167b a continuación:

1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 167a)

TR de HPLC quiral: 6.12 min

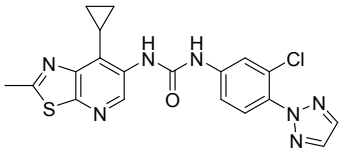
^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 5.53 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.44-3.23 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 422.11 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-(1-etoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 167b)

TR de HPLC quiral: 7.11 min

^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 5.53 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.44-3.23 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 422.12 $(MH)^+$;

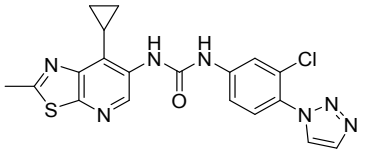
1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 168)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (s,1H), 8.12 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*

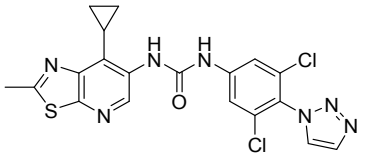
= 8.5, 2.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H). ESI-MS (m/z) 425.98 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 169)



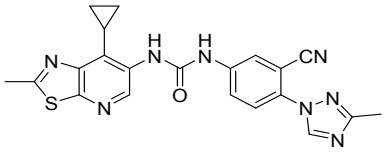
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.58 (s, 1H), 8.64-8.59 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 426.04 $(MH)^+$;

1-(7-Ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(3,5-dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)urea (Compuesto 170)



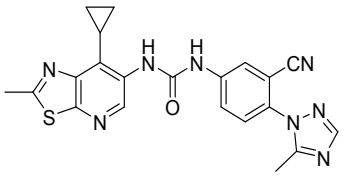
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s,1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.29-2.11 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 2H), 1.22-1.03 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 459.9 $(MH)^+$;

1-(3-Ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 171)



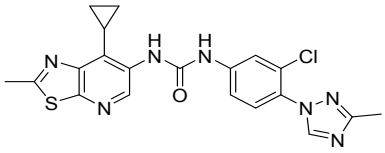
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.75 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 431.0 $(MH)^+$;

1-(3-Ciano-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 172)



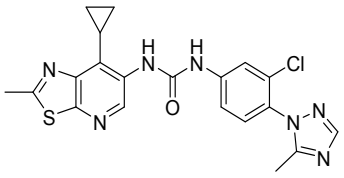
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.68 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz,1H), 2.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 431.1 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 173)



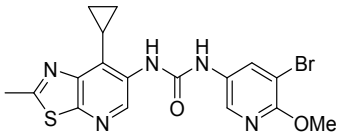
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 439.9 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 174)



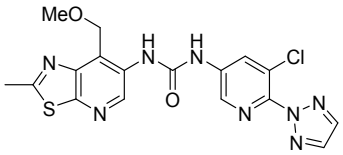
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 440.1 $(MH)^+$;

1-(5-Bromo-6-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 175)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.11 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 433.8 $(MH)^+$;

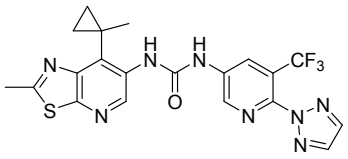
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(metoximetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 176)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.27 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 *Hz*, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 *Hz*, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 430.94 $(MH)^+$;

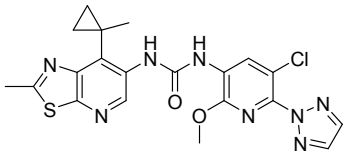
1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-

metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 177)



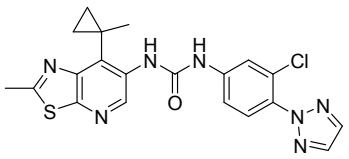
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.35 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 475.30 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 178)



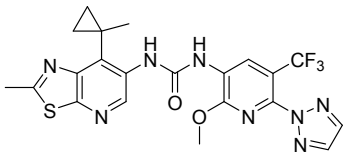
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.66 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 471.30 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 179)



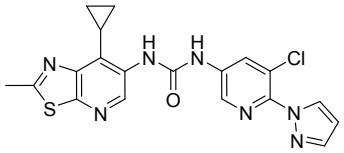
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.04 (s, 2H), 0.92 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 440.23 $(MH)^+$;

1-(2-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 180)



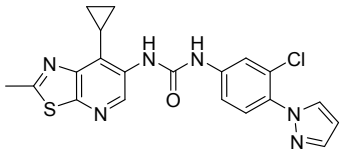
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.76 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.01-1.00 (m, 2H), 0.90-0.87 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 505.2 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 181)



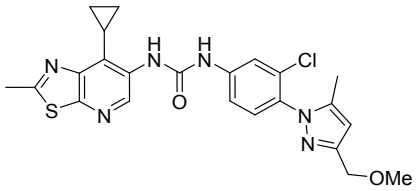
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s,1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 425.96 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 182)



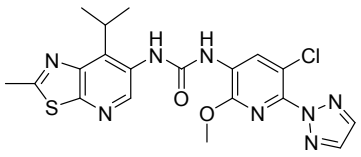
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s,1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 424.95 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 183)



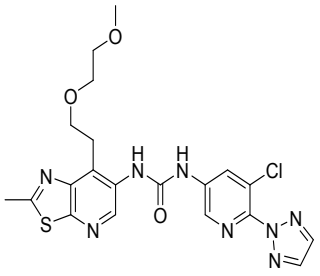
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.50 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s,1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (s, 3H),2.25-2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.19-1.11(m, 2H); ESI-MS (m/z) 483.30 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 184)



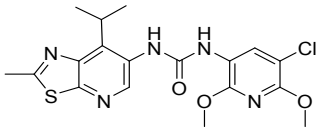
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.19 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 459.01 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2-(2-metoxietoxi)etil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 185)



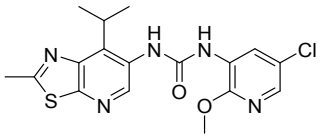
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 488.81 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 186)



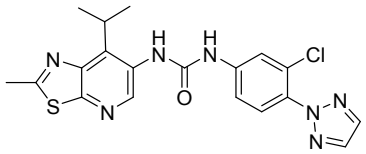
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 421.97 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 187)



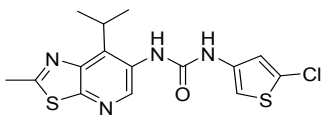
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 391.87 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 188)



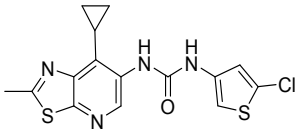
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.46 (s, 1H), 8.58-8.49 (m, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 427.98 $(MH)^+$;

1-(5-Clorotiofen-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 189)



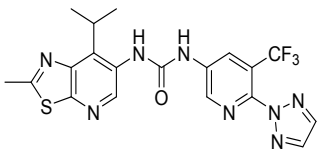
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.20 (s, 1H), 8.51 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.32 (s, D2O intercambiable, 1H), 7.12 (s, 2H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 367.0 $(MH)^+$;

1-(5-Clorotiofen-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 190)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.32 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.17-7.09 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 364.88 $(MH)^+$;

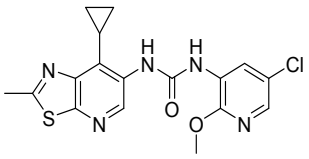
1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-isopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 191)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.84 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H),

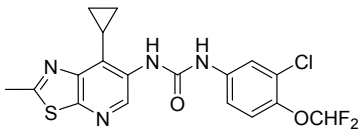
8.18 (s, 2H), 3.64-3.51 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 463.12 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 192)



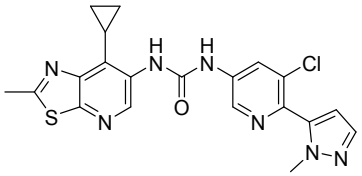
^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 390.8 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 193)



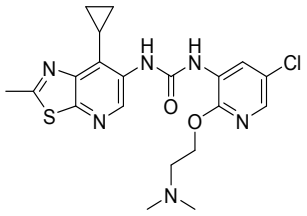
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 80.0 *Hz*, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 425.04 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 194)



^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.77 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 440.02 $(MH)^+$; y

1-(5-Cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-3-(7-ciclopropil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 195)

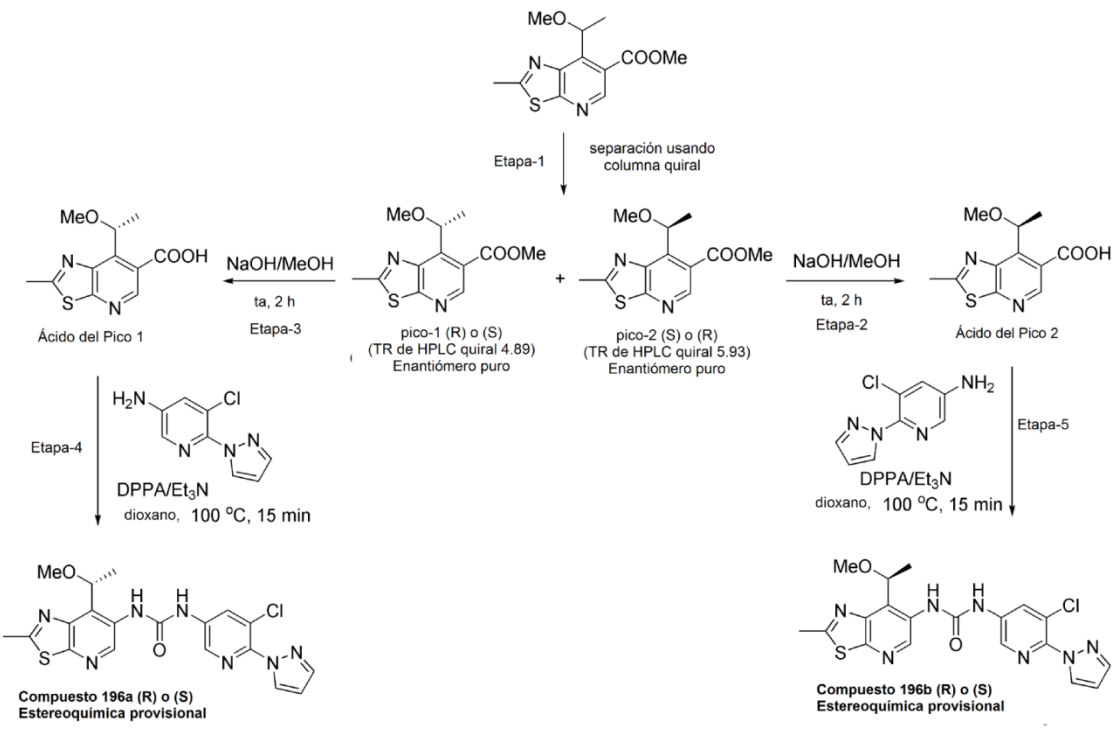


^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊: 9.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.80(d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 447.26 $(MH)^+$.

Ejemplo-82: Preparación de (R) o (S)-1-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 196a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]

Y

Ejemplo-83: Preparación de (S) o (R)-1-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 196b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



Etapa-1: Separación quiral: El 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-

carboxilato de metilo racémico se resolvió en los enantiómeros correspondientes (tr del pico-1 -4.89 min y tr del pico-2 -5.93 min) usando una columna quiral. [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)].

Etapa-2 y Etapa-3: Preparación de ácido 7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: Los dos enantiómeros obtenidos en la etapa-1 se separaron hidrolizados por tratamiento con hidróxido sódico en metanol siguiendo el procedimiento similar descrito para la hidrólisis del éster racémico en la etapa-4 del Ejemplo-20 para proporcionar los ácidos correspondientes (ácido del pico-1 y ácido del pico-2).

Etapa-4: Preparación de (R) o (S)-1-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto 48a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)].

A una solución agitada de ácido 7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico (ácido del pico-1), obtenido de la etapa-3 (50 mg, 0.198 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un vial sellado, se le añadieron DPPA (0.052 ml,

0.238 mmol) y trietilamina (0.55 l, 0.396 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 éC durante 15 min. Después, se añadió 5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (38 mg, 0.194 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 éC durante 15 min. Después del enfriamiento a TA, se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 Д 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y después el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar (10 mg, 14%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.5 *Hz*, 1H), 6.55 - 6.53 (m, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z), 443.99 $(MH)^+$.

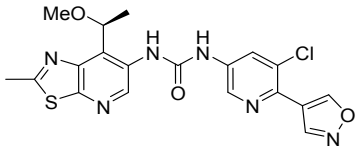
Etapa-5: Preparación de (S) o (R)-1-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (compuesto

196b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento similar descrito en la etapa-4 haciendo reaccionar el ácido 7-(1-metoxi-2-metilpropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico (ácido del pico-2) obtenido a partir de la etapa-2 con 5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.5 *Hz*, 1H), 6.55 - 6.53 (m, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z), 444.11 $(MH)^+$.

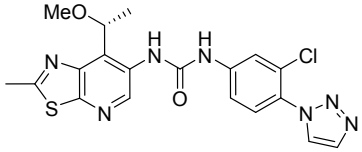
Ejemplo-84: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-82 o el ejemplo-83 a partir de los intermedios correspondientes:

(S) o (R) -1-(5-cloro-6-(isoxazol-4-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 197) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 197 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}H RMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.35 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.64 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.50 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 445.04 $(MH)^+$;

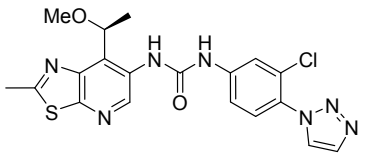
(R) o (S) -1-(3-Cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 198a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



El compuesto 198a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.28 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H),

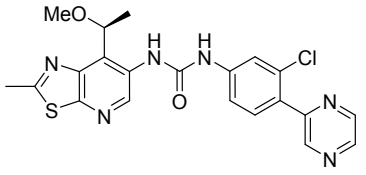
7.97 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.50 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 443.99 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-Cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 198b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



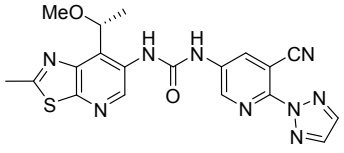
El compuesto 198b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.28 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.50 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (*m/z*) 443.96 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-Cloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 199) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 199 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.16 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 454.93 $(MH)^+$;

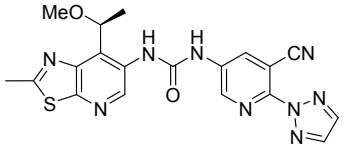
(R) o (S)-1-(5-Ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 200a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



El compuesto 200a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.57 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s,1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 1H),

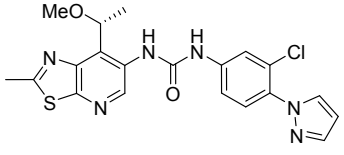
3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H),1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 436.17 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(5-Ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 200b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



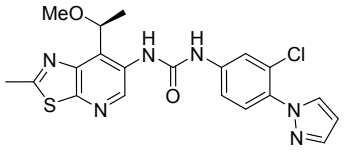
El compuesto 200b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.57 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s,1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H),1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 436.12 $(MH)^+$;

(R) o (S) -1-(3-Cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 201a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



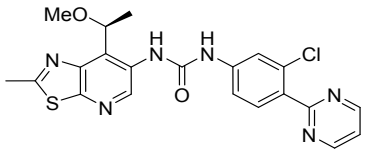
El compuesto 201a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.14 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 443.11 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-Cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 201b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



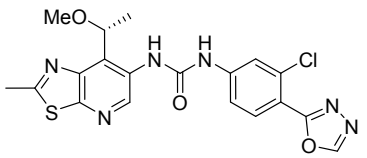
El compuesto 201b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.14 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 443.00 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-Cloro-4-(pirimidin-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 202) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 202 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.15 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.52 (s, 2H), 5.52 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 455.18 $(MH)^+$;

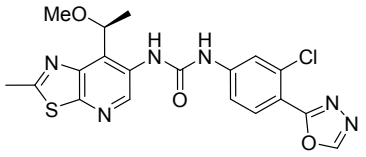
(R) o (S)-1-(3-Cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 203a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



El compuesto 203a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del

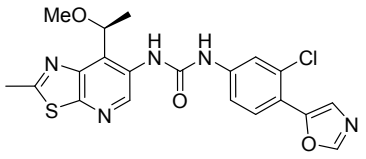
ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) 10.34 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.41 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 444.97 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-Cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 203b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



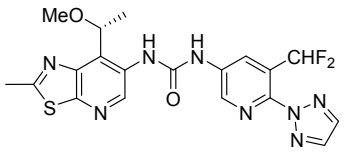
El compuesto 203b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) 10.34 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.41 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.50 (t, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 445.11 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-Cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 204) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



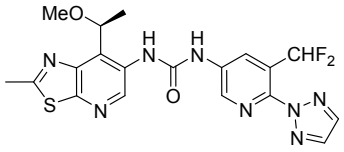
El compuesto 204 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.16 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 444.29 $(MH)^+$;

(R) o (S) -1-(5-(Difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 205a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



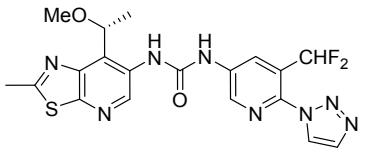
El compuesto 205a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.52 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.15 (d, *J* = 4.5 *Hz*, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.32 (t, *J* = 54 *Hz*, 1H), 5.52 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 460.93 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(5-(Difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 205b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



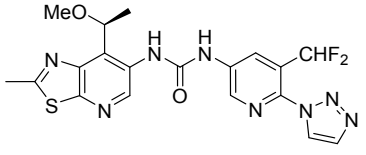
El compuesto 205b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.52 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.15 (d, *J* = 4.5 *Hz*, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.32 (t, *J* = 54 *Hz*, 1H), 5.52 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 461.01 $(MH)^+$;

(R) o (S) -1-(5-(Difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 206a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



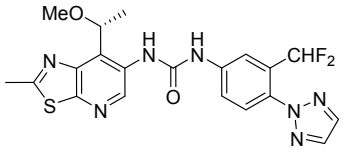
El compuesto 206a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.15 (d, *J* = 4.0 *Hz*, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (s,1H), 8.74 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.0 *Hz*, 1H), 7.40 (t, *J* = 56.0 *Hz*, 1H), 5.52 (c, *J* = 6.0 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 *Hz*, 3H). ESI-MS (m/z) 460.93 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(5-(Difluorometil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 206b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 206b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.54 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.15 (d, *J* = 4.0 *Hz*, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (s,1H), 8.74 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.0 *Hz*, 1H), 7.40 (t, *J* = 56.0 *Hz*, 1H), 5.52 (c, *J* = 6.0 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 *Hz*, 3H). ESI-MS (m/z) 461.10 $(MH)^+$;

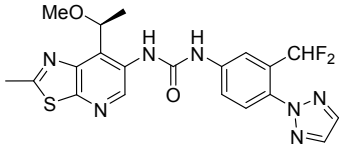
(R) o (S)-1-(3-(Difluorometil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 207a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



El compuesto 207a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.28 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.18 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 56 *Hz*, 1H), 5.57-5.47 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s,

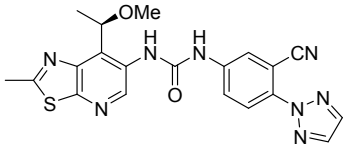
3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H). ESI-MS (m/z) 460.18 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-(Difluorometil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 207b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



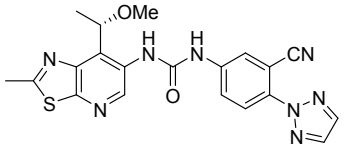
El compuesto 207b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 M*Hz*, DMSO-d_6) ⇊ 10.28 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.18 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 56 *Hz*, 1H), 5.57-5.47 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H). ESI-MS (m/z) 460.30 $(MH)^+$;

(R) o (S)-1-(3-Ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 208a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



El compuesto 208a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.36 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.22 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 435.2 $(MH)^+$;

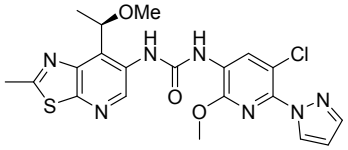
(S) o (R)-1-(3-Ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 208b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 208b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.37 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.22 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.5 *Hz*,

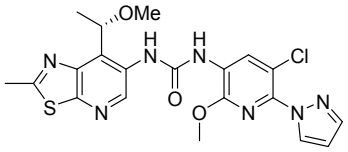
1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 435.2 $(MH)^+$;

(R) o (S)-1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 209a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



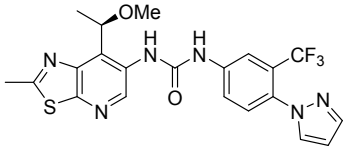
El compuesto 209a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.66 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.44 (c, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 474.23 $(MH)^+$;

(S) o (R)-1-(5-Cloro-2-metoxi-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 209b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 209b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.66 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.44 (c, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 474.15 $(MH)^+$;

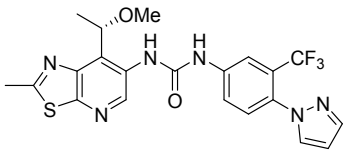
(R) o (S)-1-(4-(1H-Pirazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 210a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



El compuesto 210a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.32 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.5 Hz,1H), 8.61 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.5 & 2,5 *Hz*,1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 7.53

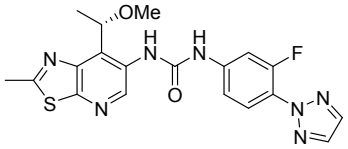
(d, *J* = 8.5 *Hz*, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.51 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H),3.31 (s, 3H) 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* =7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 477.30 $(MH)^+$;

(S) o (R)-1-(4-(1H-Pirazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 210b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



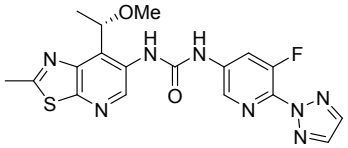
El compuesto 210b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz,1H), 6.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 477.06 $(MH)^+$;

(S) o (R)-1-(3-Fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 211) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 211 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.81 (dd, *J* = 13.5, 2.5 *Hz*, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5, 2.5 *Hz*, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 428.23 $(MH)^+$;

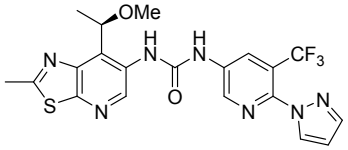
(S) o (R)-1-(5-Fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 212) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 212 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.55 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 5.51 (c, *J* =

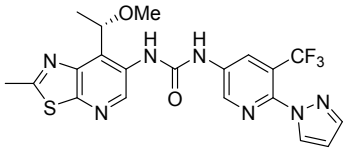
6.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 429.16 $(MH)^+$;

(R) o (S)-1-(6-(1H-Pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 213a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



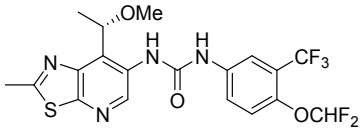
El compuesto 213a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.52 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.55-5.46 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.59-1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 478.30 $(MH)^+$;

(S) o (R)-1-(6-(1H-Pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 213b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 213b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.51 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 478.14 $(MH)^+$;

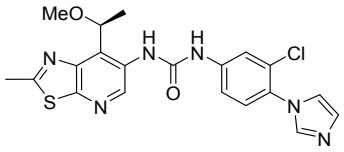
(S) o (R)-1-(4-(Difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 214) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 214 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.13 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H),7.77 (dd, *J* = 9.0, 2.5 *Hz*, 1H), 7.59-6.96 (m, 2H), 5.50 (c, *J* = 6.5 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H),

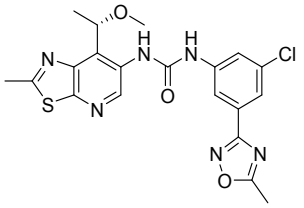
2.85 (s, 3H),1.53 (d, *J* = 6.5 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 477.30 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-Cloro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 215) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



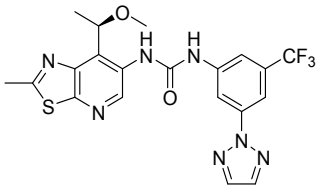
El compuesto 215 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.16 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.0 *Hz*, 1H), 8.56 (s,1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.50 (c, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 *Hz*, 3H); ESI-MS (m/z) 443.29 $(MH)^+$;

(S) o (R)-1-(3-Cloro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 216) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 216 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.25 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.50 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 459.3 $(MH)^+$;

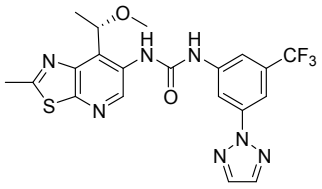
(R) o (S) -1-(3-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 217a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (R) o (S)]



El compuesto 217a se preparó usando el intermedio de la etapa-4 (ácido del pico-1) del ejemplo-82. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.47 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H),

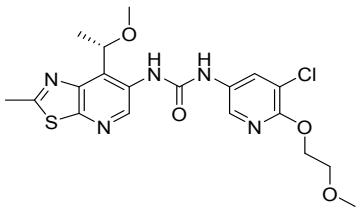
7.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 478.3 $(MH)^+$;

(S) o (R) -1-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 217b) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



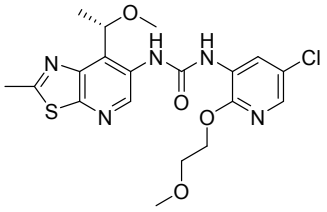
El compuesto 217b se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.46 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 478.36 $(MH)^+$;

(S) o (R)-1-(5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 218) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 218 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.48 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 452.23 $(MH)^+$;

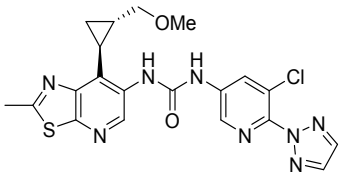
(S) o (R) -1-(5-Cloro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 219) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 219 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 5.62-5.52 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.7 Hz,

2H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 451.9 $(MH)^+$;

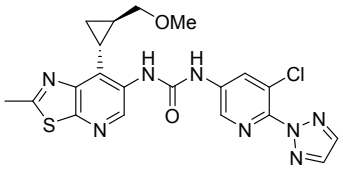
(1S, 2S) o (1R, 2R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 220a) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (1S, 2S) o (1R, 2R)]



El compuesto 220a se preparó usando el enantiómero puro-1 obtenido a partir de la etapa-3 del ejemplo-26. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H),1.74-1.71 (m,1H), 1.15-1.09 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 471.0 $(MH)^+$;

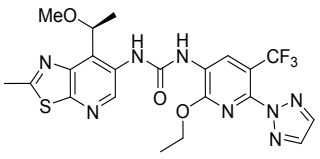
(1R, 2R) o (1S, 2S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-((1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 220b)

[Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (1R, 2R) o (1S, 2S)]



El compuesto 60b se preparó usando el enantiómero puro-2 obtenido a partir de la etapa-4 del ejemplo-27. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.16 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.76-1.72 (m,1H), 1.15-1.00 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 471.0 $(MH)^+$;

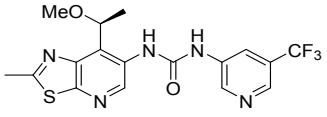
(S) o (R)-1-(2-etoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 221) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 221 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.69 (s, 1H,

D2O intercambiable), 9.00 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 5.43 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.60-4.52 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 523.1(MH)$^+$; y

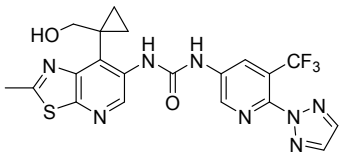
(S) o (R)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 222) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 222 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO- d_6) ⇊ 10.40 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 412.1 (MH)$^+$.

Ejemplo-85: Preparación de 1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-

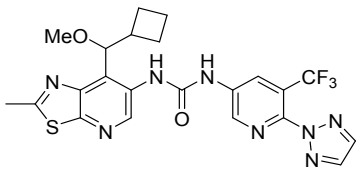
(1-(hidroximetil)ciclopropil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 223)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento similar descrito para el ejemplo-73. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.67 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.46 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 491.31 $(MH)^+$.

Ejemplo-86: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-66 a partir de los intermedios correspondientes:

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 224)



ESI-MS (m/z) 519.19 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 224 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 224a y 224b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 224a)

TR de HPLC quiral = 5.09 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.73 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 519.19 $(MH)^+$;

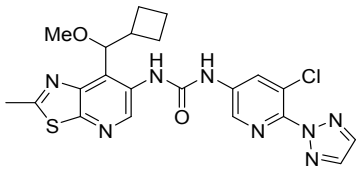
1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 224b)

TR de HPLC quiral: 6.23 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.73 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.87

(s, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 519.19 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 225)



ESI-MS (m/z) 485.24 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 225 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 225a y 225b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 225a)

TR de HPLC quiral: 4.64 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.57 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H),

1.77-1.68 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 485.17 $(MH)^+$;

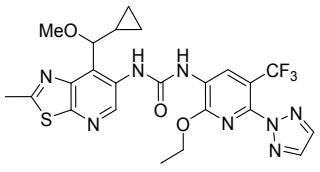
1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclobutil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 225b)

TR de HPLC quiral: 5.24 min

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.57 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 485.17 $(MH)^+$.

Ejemplo-87: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-71 a partir de los intermedios correspondientes.

(ĕ)-1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-etoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 226)



ESI-MS (m/z) 549.02 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 226 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 226a y 226b a continuación:

1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-etoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 226a)

TR de HPLC quiral = 4.63 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.79 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.03 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.60-4.52 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 4H), 0.72-0.63 (m, 2H), 0.41-0.25 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 548.98 $(MH)^+$;

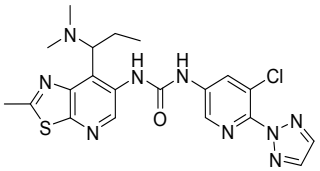
1-(7-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(2-etoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 226b)

TR de HPLC quiral = 5.53 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.79 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.03 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.61-4.51 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.53-1.40 (m,

4H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.39-0.26 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 549.32 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 227)



ESI-MS (m/z) 472.30 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 227 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 227a y 227b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 227a)

TR de HPLC quiral = 7.64 min

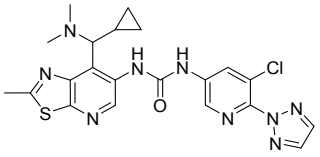
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.55 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 0.58 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 471.97 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 227b)

TR de HPLC quiral = 8.83 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.55 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s,2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.11-1.98 (m,1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 0.58 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 471.97 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 228)



ESI-MS (m/z) 484.30 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 228 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 228a y 228b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 228a)

TR de HPLC quiral = 4.69 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.71 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.51 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 0.89 ´ 0.80 (m, 2H), 0.63-0.53 (m, 1H), 0.27-0.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 484.36 [(MH)$^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(ciclopropil-(dimetilamino)metil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 228b)

TR de HPLC quiral = 5.64

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.71 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 3.51 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.64-0.55 (m, 1H), 0.27-0.10 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 484.36 (MH)$^+$.

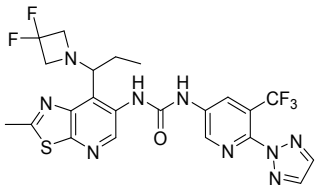
Ejemplo-88: Los siguientes ejemplos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-32:

(ĕ)-7-(1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina. ESI-MS (m/z) 299.34 $(MH)^+$ y

(ĕ)-7-(1-(Dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina. GS-MS (m/z) 290.17$(M)^+$.

Ejemplo-89: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito para el ejemplo-66 a partir de los intermedios correspondientes:

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 229)



ESI-MS (m/z) 554.20 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 229 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 229a y 229b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(3,3-

difluoroazetidin-1-il)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 229a)

TR de HPLC quiral = 4.71 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.61 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.79-4.64 (m, 1H), 3.88-3.60 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 2H), 0.65 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 554.30 $(MH)^+$;

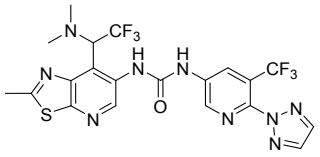
1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 229b)

TR de HPLC quiral = 6.11 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.61 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.81-4.63 (m, 1H), 3.88-3.60 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 2H), 0.65 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 554.20 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 230)



ESI-MS (m/z) 546.20 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 230 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 230a y 230b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 230);

TR de HPLC quiral = 4.34 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.63 (s, 1H, D2O intercambiable), 10.00 (s, 1H, D2O intercambiable 9.14 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 5.21 (c, J = 8.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.44 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 546.20 $(MH)^+$;

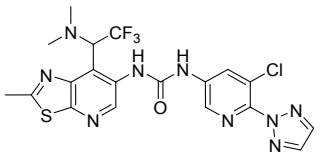
1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-

metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 230b)

TR de HPLC quiral = 5.31 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.64 (s, 1H, D2O intercambiable), 10.00 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.14 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 5.21 (c, J = 8.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.44 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 546.20 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 231)



ESI-MS (m/z) 511.98 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 231 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 231a y 231b a continuación:

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 231a)

TR de HPLC quiral = 6.76 min

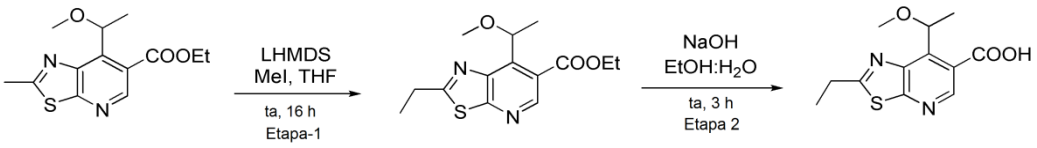
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) ⇊ 10.48 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.93 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.20 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 512.00 $(MH)^+$;

1-(5-Cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 231b)

TR de HPLC quiral = 8.57 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.48 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.93 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 5.20 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 511.99 $(MH)^+$.

Ejemplo-90: Preparación de ácido (ĕ)-2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa-1: 2-Etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo: A una solución enfriada (-78 °C) y agitada de 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (600 mg, 2.140 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (3.21 ml, 3.21 mmol) y después se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después, se añadió yoduro de metilo (0.294 ml, 4.71 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a la misma temperatura durante 2 h y después a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) seguido de agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de tilo (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar (550 mg, 87%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.60 (s, 1H), 5.26 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 4.37 (q , J = 6.5 Hz, 2H)

, 3.20 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 295.1 $(MH)^+$.

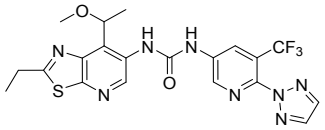
Etapa-2: Ácido 2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico: A una solución agitada de 7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo (550 mg, 1.96 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió una solución de NaOH (157 mg, 3.92 mmol) disuelta en agua (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se diluyó con agua (3 ml), se acidificó con una solución acuosa saturada de ácido clorhídrico (10%) y el sólido precipitado se eliminó por filtración y se secó para proporcionar (500 mg, 96%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.36 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 5.31 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.19 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 267.21 $(MH)^+$.

Ejemplo-91: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito

en el ejemplo-80 a partir de los intermedios correspondientes:

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea

(Compuesto 232)



ESI-MS (m/z) 493.30 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 232 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 232a y 232b a continuación:

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea

(Compuesto 232a)

TR de HPLC quiral = 5.35 min

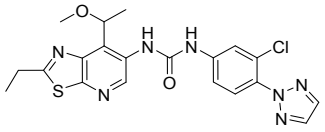
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.69 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.52 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (c, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493.30 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 232b)

TR de HPLC quiral = 5.98 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.69 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.52 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (c, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493.30 $(MH)^+$;

(ĕ)-1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 233)



ESI-MS (m/z) 458.04 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 233 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros 233a y 233b a continuación:

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 233a)

TR de HPLC quiral = 6.60 min

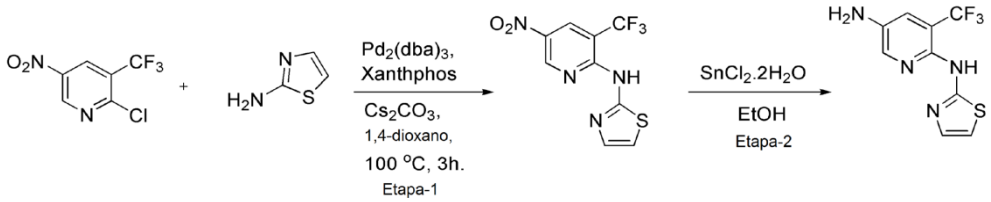
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s,1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),7.55 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 458.2 $(MH)^+$;

1-(3-Cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-etil-7-(1-metoxietil)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 233b)

TR de HPLC quiral = 8.21 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.24 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.51 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H),1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ESI-MS (m/z) 458.4 $(MH)^+$.

Ejemplo-92: Preparación de N2-(tiazol-2-il)-3-(trifluorometil) piridin-2,5-diamina.

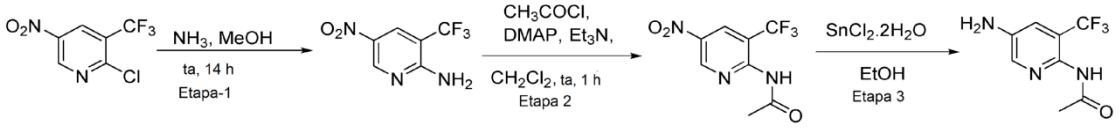


Etapa-1: N-(5-Nitro-3-(trifluorometil) piridin-2-il) tiazol-2-amina: A una solución agitada de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (2.0 g, 8.83 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (5.75 g, 17.66 mmol) y el contenido se purgó con nitrógeno durante 30 min seguido de la adición secuencial de tiazol-2-amina (1.32 g, 13.24 mmol), xantphos (0.511 g, 0.883 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0.808 g, 0.883 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 éC durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.850 g (33%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 13.32 (s, 1H), 9.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 291.21 $(MH)^+$.

Etapa-2: N2-(tiazol-2-il)-3-(trifluorometil) piridin-2, 5-diamina: A una solución agitada de N-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-2-amina (0.3 g, 1.03 mmol) en etanol (10 ml) se le

añadió $SnCl_2.2H_2O$ (0.933 g, 4.13 mmol) a 25 éC. La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se basificó con NaOH al 10%. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 0.120 g (45%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H, solapamiento con s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.25 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 261.15 $(MH)^+$.

Ejemplo-93: Preparación de N-(5-amino-3-(trifluorometil) piridin-2-il) acetamida.



Etapa-1: 5-Nitro-3-(trifluorometil) piridin-2-amina: Una solución de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil) piridina (15 g, 66.2 mmol) y una

solución de amonio en MeOH (7 N, 150 ml, 1.05 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar 11 g (80%) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 208.33 $(MH)^+$.

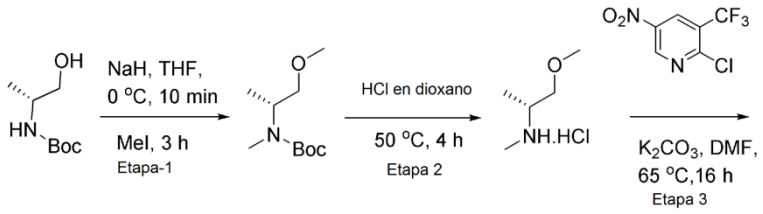
Etapa-2: N-(5-Nitro-3-(trifluorometil) piridin-2-il) acetamida: A una solución agitada de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (2 g, 9.66 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron DMAP (1.29 g, 10.62 mmol), Et_3N (2.69 ml, 19.31 mmol) y cloruro de acetilo (0.758 ml, 10.62 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa (1 M) de carbonato potásico. La fase acuosa se extrajo con

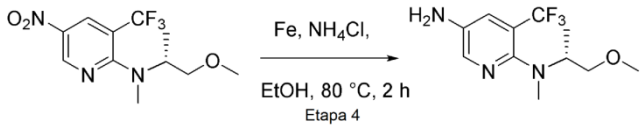
acetato de etilo (20 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 1.1 g (46%) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.73 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 249.80 $(MH)^+$.

Etapa-3: N-(5-Amino-3-(trifluorometil) piridin-2-il) acetamida: A una solución agitada de N-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (0.7 g, 2.81 mmol) en etanol (7 ml) se le añadió $SnCl_2.2H_2O$ (2.134 g, 11.24 mmol) a 25 éC. La mezcla de reacción resultante se calentó a 25 éC durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se basificó con NaOH al 10%. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida

(gel de sílice) para proporcionar 300 mg (49%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.65 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 1.92 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 220.20 $(MH)^+$.

Ejemplo-94: Preparación de (*R*)-N2-(1-metoxipropan-2-il)-N2-metil-3-(trifluorometil) piridin-2, 5-diamina.





Etapa-1: (R)-(1-metoxipropan-2-il) (metil) carbamato de terc-butilo: A una solución agitada de (1-hidroxipropan-2-il) carbamato de (*R*)-terc-butilo (3.00 g, 17.12 mmol) en THF (30 ml) se le añadió en porciones NaH (60% en aceite mineral) (2.74 g, 68.5 mmol) a 0 éC. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 éC durante 10 min. Se añadió gota a gota MeI (4.28 ml, 68.5 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se dejó agitar a 25 éC durante 3 h.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 2.0 g (57%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 4.34-4.10 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 204.92 $(MH)^{+}$.

Etapa-2: Clorhidrato de (*R*)-1-metoxi-N-metilpropan-2-amina: A una solución agitada de (1-metoxipropan-2-il)(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (2.0 g, 9.84 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadió una solución de HCl (4 M en 1,4-Dioxano, 24.60 ml, 98 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 éC durante 4 h. Después de la finalización de la reacción según se controló por TLC, la masa de reacción se concentró al vacío y se co-destiló con tolueno para proporcionar 1.0 g (73%) de (R)-1-metoxi-N-metilpropan-2-amina en

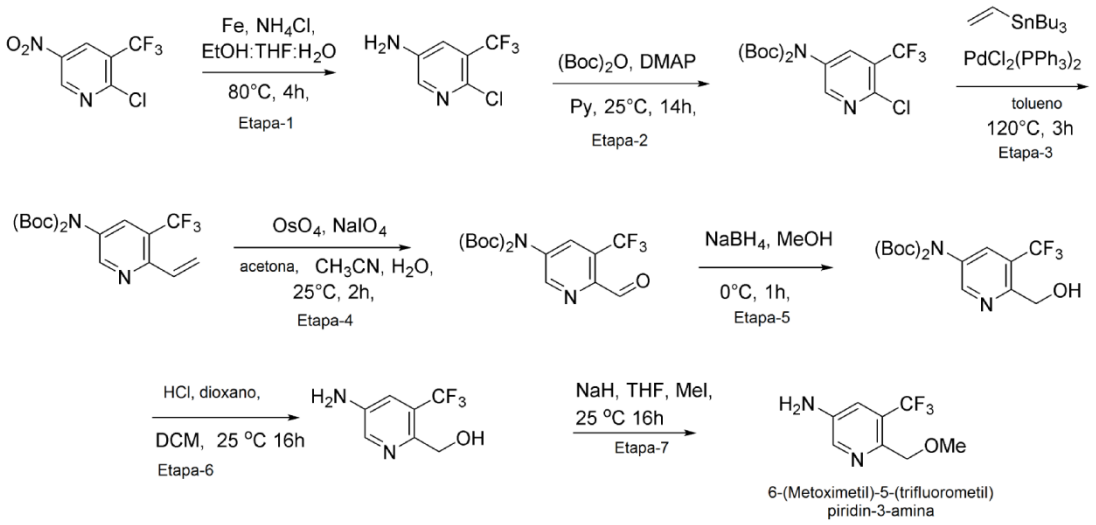
forma de una sal clorhidrato. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.32-3.31 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Etapa-3: (*R*)-N-(1-Metoxipropan-2-il)-N-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina: A una solución de clorhidrato de (R)-1-metoxi-N-metilpropan-2-amina (1.017 g, 7.28 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K_2CO_3 (3.02 g, 21.85 mmol) y 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil) piridina (1.650 g, 7.28 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 65 éC durante 16 h. Después de la finalización de la reacción según se controló por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 1.0 g (47%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 3.22

(s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 293.93 $(MH)^+$.

Etapa-4: (*R*)-N2-(1-Metoxipropan-2-il)-N2-metil-3-(trifluorometil) piridin-2, 5-diamina: A una solución agitada de (*R*)-N-(1-metoxipropan-2-il)-N-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (1.0 g, 3.41 mmol) en etanol:agua (5:1; 24 ml), se le añadieron polvo de hierro (1.90 g, 34.1 mmol) y NH_4Cl (1.824 g, 34.1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 éC durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y el filtrado combinado se concentró para proporcionar 0.5 g, (58%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 264.21 $(MH)^+$.

Ejemplo-95: 6-(Metoximetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



Etapa-1: 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina: A una solución de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (10.0 g, 44.1 mmol) en etanol:agua:THF (2:2:1, 150 ml) se le añadieron NH_4Cl (16.53 g, 309 mmol) y polvo de hierro (17.26 g, 309 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 éC durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho de celite y el lecho de filtrado se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado combinado se concentró para proporcionar 8.0 g (92%) del producto del título en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 7.93

(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 197.26 $(MH)^+$.

Etapa-2: 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-(di-terc-butiloxicarbonil)amina: A una solución agitada de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (7.00 g, 35.6 mmol) en piridina (70 ml) se le añadieron gota a gota DMAP (0.218 g, 1.781 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (12.40 ml, 53.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 14 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió tolueno (20 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 8.0 g (56%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 18H); ESI-MS (m/z) 396.99 $(MH)^+$.

Etapa-3: 5-(Trifluorometil)-6-vinilpiridin-3-(di-terc-butiloxicarbonil)amina: A una solución agitada de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-(di-terc-butiloxicarbonil)amina (8.0 g, 20.16 mmol) en tolueno (80 ml) se le añadieron tributil(vinil)estannano (12.79 g, 40.3 mmol) y

$PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.415 g, 2.016 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120 éC durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se evaporó por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 6 g (77%) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11-6.97 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 1.39 (s, 18H).

Etapa-4: 5-(Di-terc-butiloxicarbonil)amino-3-(trifluorometil)picolinaldehído (5)

A una solución agitada de 5-(trifluorometil)-6-vinilpiridin-3-(di-terc-butiloxicarbonil)amina (6.0 g, 15.45 mmol) en acetona: CH_3CN: H_2O(1:1:1) (180 ml), se le añadieron $NaIO_4$ (9.91 g, 46.3 mmol) y OsO_4 (0.39 g, 1.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 éC durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, se interrumpió con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml Д 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se

filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 5.5 g (92%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.08 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 18H); ESI-MS (m/z) 390.94 $(MH)^+$.

Etapa-5: (5-(Di-terc-butiloxicarbonil)amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol: A una solución de 5-(di-terc-butiloxicarbonil)amino-3-(trifluorometil)picolinaldehído (5.5 g, 14.09 mmol) en metanol (70 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0.800 g, 21.13 mmol) a 0 éC y la mezcla se agitó durante 0 éC durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se interrumpió con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml Д 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 4.5 g (81%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.75 (d, J = 2.3 Hz,

1H), 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 2H), 1.39 (s, 18H); ESI-MS (m/z) 393.04 $(MH)^+$.

Etapa-6: (5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol: A una solución de (5-(di-terc-butiloxicarbonil)amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (600 mg, 1.52 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 6.09 ml, 24.36 mmol) y la mezcla se agitó durante 25 éC durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, se interrumpió con $NaHCO_3$ sat. (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml Д 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 200 mg (85%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.01 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 5.8, 1.3 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 193.26 $(MH)^+$.

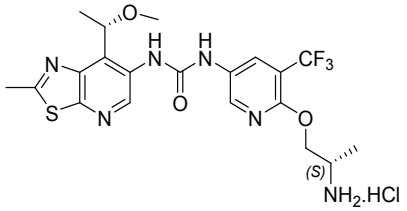
Etapa-7: 6-(Metoximetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina: A una solución de (5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol

(192 mg, 1.00 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 48 mg, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 0 éC durante 10 min. Se añadió yodometano (0.068 ml, 1.093 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se dejó agitar durante 16 h. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con NH_4Cl sat. (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 150 mg (73%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.24 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 207.01$(MH)^+$.

Ejemplo-96: Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo-83 a partir de los intermedios correspondientes:

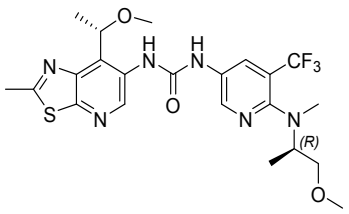
Clorhidrato de 1-(6-((S)-2-aminopropoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-((S o R)-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea

(Compuesto 234) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)].



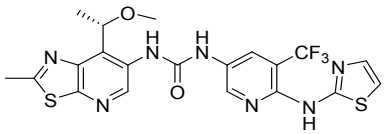
El compuesto 234 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.25 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 3H), 5.49 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS (m/z) 485.4 $(MH)^+$ (base libre);

1-(7-((S o R)-1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(((R)-1-metoxipropan-2-il)(metil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 235) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)].



El compuesto 235 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.00 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 3.80 (c, J = 6.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 513.2 $(MH)^+$;

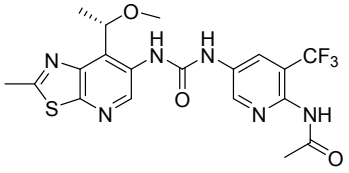
(S o R)-1-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 236) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 236 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 12.07 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.50 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.84 (s,

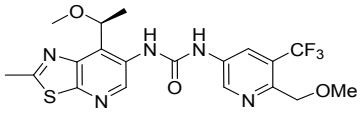
3H), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 509.91 $(MH)^+$;

(S o R)-N-(5-(3-(7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)ureido)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 237) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



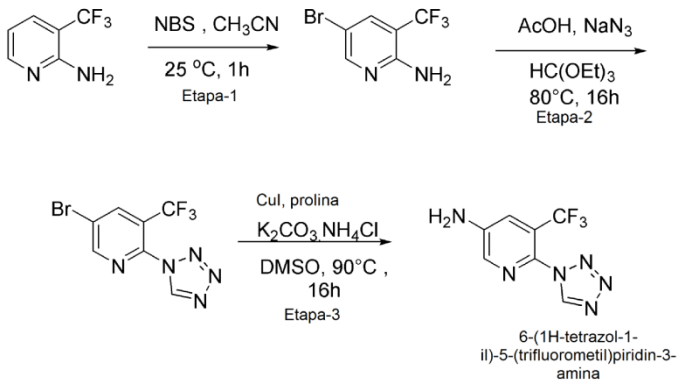
El compuesto 237 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.34 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.50 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 469.30 $(MH)^+$;

(S o R)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-3-(6-(metoximetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (Compuesto 238) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)]



El compuesto 238 se preparó usando el intermedio de la etapa-5 (ácido del pico-2) del ejemplo-83. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.37 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.50 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 456.29 $(MH)^+$.

Ejemplo-97: Preparación de 6-(1H-tetrazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



Etapa-1: 5-Bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-amina: A una solución de 3-(trifluorometil)piridin-2-amina (5.4 g, 33.3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió NBS (5.93 g, 33.3 mmol) a 0 éC y la mezcla de reacción se agitó a 25 éC durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato

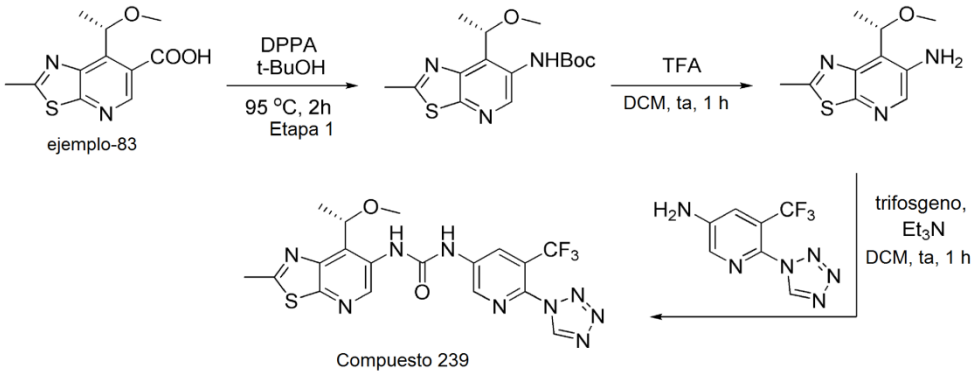
sódico saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml Д 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 6.5 g (81%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H); ESI-MS *(m/z)* 241.08 $(MH)^+$.

Etapa-2: 5-Bromo-2-(1H-tetrazol-1-il)-3-(trifluorometil)piridina: A una solución de 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (2.5 g, 10.37 mmol) en ácido acético (15 ml) se le añadieron NaN_3 (0.776 g, 11.93 mmol) y ortoformiato de trietilo (1.90 ml, 11.41 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 éC durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml Д 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de

sílice) para proporcionar 0.6 g (20%) del producto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 294.96 $(MH)^+$.

Etapa-3: 6-(1H-Tetrazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina: A una solución agitada de 5-bromo-2-(1H-tetrazol-1-il)-3-(trifluorometil)piridina (0.400 g, 1.360 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron K_2CO_3 (0.564 g, 4.08 mmol), prolina (0.063 g, 0.544 mmol), CuI (0.052 g, 0.272 mmol) y cloruro de amonio (0.291 g, 5.44 mmol) a 25 éC. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 éC durante 16 h. La masa de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml Д 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (40:60) para proporcionar 6-(1H-tetrazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (0.087 g, 0.378 mmol, 27.8%). ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.89 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 231.20 $(MH)^+$.

Ejemplo-98: Preparación de (S o R)-1-(6-(1H-Tetrazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 239) [Estereoquímica asignada provisionalmente, podría ser (S) o (R)].



Etapa-1: (S o R)-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada de ácido (S o R)-7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico (6.0 g, 23.78 mmol) en t-BuOH (34.1 ml, 357 mmol) se le añadieron DPPA (5.62 ml, 26.2 mmol) y Et_3N (9.94 ml, 71.3 mmol) a 25 éC. La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 éC durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml Д 3),

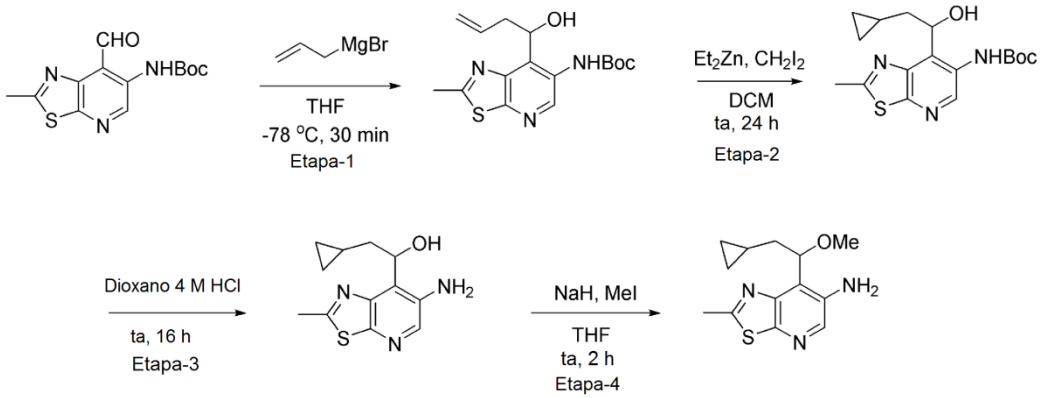
la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 5.5 g (71%) del producto del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 9.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 5.58 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 12H); ESI-MS (m/z) 224.24 $(MH)^+$.

Etapa-2: (S o R)-7-(1-Metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución agitada del intermedio de la etapa 1 (4.2 g, 12.99 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (15.01 ml, 195 mmol) a 25 éC y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 éC durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml Д 3), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 3.3 g (68%) del producto

del título en forma de una goma incolora. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) ⇊ 8.03 (s, 1H), 5.53 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.9, Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 223.92 $(MH)^+$.

Etapa-3: (S o R)-1-(6-(1H-Tetrazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea: El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el intermedio de la etapa-2 con 6-(1H-tetrazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo-71. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.77 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.54 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 480.3 $(MH)^+$.

Ejemplo-99: 7-(2-Ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina



Etapa-1: (7-(1-hidroxibut-3-en-1-il)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (-78 éC) y agitada de (7-formil-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo (3.50 g, 11.93 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bromuro de alilmagnesio (26.2 ml, 26.2 mmol, 1 M en THF). Después de agitar durante 30 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio (20 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna

ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar (2.20 g, 55.0%) del producto deseado. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.5 *Hz*, 1H), 5.92-5.62 (m, 2H), 5.07-4.87 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 336.34 $(MH)^+$.

Etapa-2: (7-(2-ciclopropil-1-hidroxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-1 (2.0 g, 5.96 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió dietilcinc (59.6 ml, 59.6 mmol, 1 M en hexano) seguido de diyodometano (4.81 ml, 59.6 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y después se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de

sílice) para proporcionar (0.45 g, 21.60%) del producto deseado. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 9.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 4.4 *Hz*, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.45-1.34 (m, 1H), 0.79-0.68 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 1H), 0.33-0.18 (m, 1H), 0.05 - -0.17 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 350.28 $(MH)^+$.

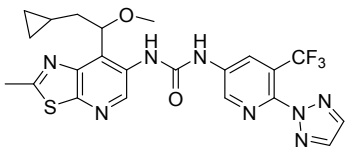
Etapa-3: 1-(6-Amino-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-7-il)-2-ciclopropil-etanol: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-2 (0.38 g, 1.087 mmol) en DCM (5.0 ml), se le añadió ácido clorhídrico (5.44 ml, 21.75 mmol, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 70% en hexano como eluyente) para proporcionar (0.20 g, 74%) del compuesto del título. ESI-MS (m/z) 250.14 $(MH)^+$.

Etapa-4: 7-(2-Ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina: A una solución enfriada (0 éC) y agitada del intermedio de la etapa-3 (0.22 g, 0.882 mmol) en THF (5 ml) se le añadió en porciones NaH (0.039 g, 0.971 mmol) y después se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Después, se añadió una solución de yodometano (0.066 ml, 1.059 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción agitada y después se continuó agitando durante 3 h más a 0 éC. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) seguido de agua (2 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 Д 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria y la masa en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 70% en hexano como eluyente) para proporcionar (0.08 g, 0.304 mmol, 34%) del compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 8.03 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.36-5.28 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.14-1.94 (m, 1H), 1.53-1.34 (m, 1H), 0.74-0.60 (m, 1H), 0.46-0.30 (m, 1H),

0.24-2.21 (m, 1H), 0.12 ´ -0.02 (m, 1H), -0.08 ´ -0.16 (m, 1H).

Ejemplo-100: El siguiente compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar descrito en el ejemplo-66:

(ĕ)-1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(2-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 240)



ESI-MS (m/z) 519.36 $(MH)^+$

La separación quiral del compuesto racémico 240 se realizó usando una columna quiral y proporcionó los isómeros a continuación 240a y 240b.

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(2-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 240a)

TR de HPLC quiral = 6.50 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.67 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.10 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.76 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.73 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.48 (t, *J* = 7.0 *Hz*,

1H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 0.78-0.70 (m, 1H), 0.41-0.29 (m, 1H), 0.27-0.21 (m, 1H), 0.09-0.02 (m, 1H), -0.06 - -0.14 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 519.06 $(MH)^+$;

1-(6-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(2-ciclopropil-1-metoxietil)-2-metiltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)urea (Compuesto 240b)

TR de HPLC quiral = 7.69 min

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) ⇊ 10.67 (s, 1H, D2O intercambiable), 9.10 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.76 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.73 (d, *J* = 2.5 *Hz*, 1H), 8.18 (s, 2H), 5.48 (t, *J* = 7.0 *Hz*, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 0.78-0.70 (m, 1H), 0.42-0.29 (m, 1H), 0.28-0.21 (m, 1H), 0.09-0.02 (m, 1H), -0.06 ´ -0.15 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 519.07 $(MH)^+$.

Ejemplo-101: Ensayo bioquímico de MALT1

La potencia bioquímica de los inhibidores de MALT1 se probó utilizando un ensayo basado en fluorescencia con enzima MALT1 de longitud completa. El principio del ensayo hace uso de la escisión preferencial por MALT1 después del residuo de arginina. Por lo tanto, el sustrato utilizado es

un tetrapéptido (Ac-Leu-Arg-Ser-Arg-AMC; Catálogo N.º SMAMC013, SM Biochemicals) que se escinde por MALT1 activo liberando el AMC que es fluorescente. Tras la adición de los inhibidores de la proteasa MALT1, la actividad proteolítica (y, por consiguiente, la fluorescencia de AMC) se reduce de una manera dependiente de la dosis. La caracterización cinética de la reacción enzimática se midió mediante la determinación de la constante de Michaelis, Km, de la reacción (aproximadamente 130 ⇒M). El tampón de ensayo consistió en MES 50 mM, NaCl 150 mM, CHAPS al 0,1% p/v, citrato de amonio 1 M y DTT 10 mM (pH = 7). El ensayo se estableció para el formato de placa de 384 pocillos utilizando placas de pocillo cuadrado de microtitulación de color negro (Optiplate 384-F, Perkin Elmer). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% a una concentración de reserva de 10 mM. Las diluciones en serie se hicieron primero en DMSO al 100%. La concentración final de DMSO fue del 0,5% en peso.

Para determinar el grado de inhibición de la actividad de la proteasa MALT1 por los inhibidores de MALT1, se preincubaron 10 ⇒l de las soluciones

de compuesto de ensayo con 10 ⇒l de proteína de longitud completa MALT1 (100-300 ng de proteína/pocillo) durante 2 horas a TA. A esto le siguieron 10 ⇒l de adición de sustrato a una concentración final de 100 ⇒M durante 4-12 h adicionales. El aumento en la señal de ensayo fue lineal durante este periodo de tiempo y proporcional al aumento en el contenido enzimático. Las concentraciones finales de los compuestos de ensayo típicamente variaron de 10000 nM a 0.03 nM en una dilución alternativa de 3.16 y 3 diluciones en serie. El control positivo para la reacción contenía enzima y DMSO (sin ningún compuesto de ensayo) y se consideró que tenía un 100% de actividad enzimática (0% de inhibición) y el control negativo que contenía solo tampón y DMSO (sin ninguna enzima) se consideró que no tenía actividad enzimática (100% de inhibición). La fluorescencia se registró en un lector de placas Spectra Max, Molecular Devices, con una excitación de fluorescencia a 360 nm y registro de emisiones a 460 nm. Las unidades de fluorescencia se transformaron en inhibiciones porcentuales mediante

el uso de los controles positivo y negativo como referencias según la siguiente fórmula.

$$\%\ \text{de inhibición enzimática} = \frac{[\text{RFU de control positivo prom.} - \text{RFU de ensayo prom.}]}{[\text{RFU de control positivo prom.}]} \text{x}100$$

Control positivo = Reacción que contiene enzima + sustrato + DMSO

Control negativo = Reacción que contiene sustrato + DMSO pero no enzima

Los valores de CI_{50} de los compuestos individuales se calcularon con un análisis de regresión no lineal utilizando Graph Pad Prism (Graph Pad software, Inc, EE. UU.).

Los valores de CI_{50} de la inhibición de Malt 1 de los compuestos de acuerdo con las realizaciones de la invención se proporcionan en la Tabla 1 a continuación: Los compuestos con CI_{50} de 1 nM a 50 nM se agrupan bajo el grupo A, los compuestos con CI_{50} entre 51 nM y 100 nM se agrupan bajo el grupo B, y los compuestos con CI_{50}entre 101 nM y 500 nM se agrupan bajo el grupo C.

Tabla: 1

Grupo	**Compuestos N.°**
A	1, 2, 4, 9, 15, 16, 25, 26, 28, 31, 40, 49, 50, 51a, 51b, 52, 56b, 57b, 59,

	71b, 74b, 76b, 78b, 79b, 80b, 81b, 84b, 85a, 88b, 90a, 90b, 93b, 94b, 95b, 96, 97, 98, 102, 107, 115, 116, 119, 125b, 126b, 131b, 142a, 142b, 143b, 144b, 145b, 146b, 147b, 151b, 152b, 153b, 154b, 155a, 155b, 156b, 157b, 158b, 159a, 160a, 160b, 161b, 162, 164b, 165b, 168, 169, 170, 176, 179, 191, 196b, 198b, 201b, 209b, 211, 213b, 223, 233b, 239, y 240b
B	6, 18, 23, 29, 37, 39, 51, 73, 75b, 110, 112, 128b, 167b, 171, 172, 192, 193, 195, y 217b
C	3, 5, 7, 8, 10, 17, y 204

Ejemplo-102: Ensayo del indicador de NF-⇐B

El ensayo del indicador de NF-⇐B se realizó para cribar la reducción mediada por la inhibición de MALT1 en la actividad transcripcional de NF-⇐B. Para este propósito, MALT1 se sobreexpresó de forma estable en la línea celular HEK-293-NF-⇐B-Luc. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina en un medio de cultivo que contenía los marcadores de selección

(DMEM + FBS al 10% + 50 l g/ml de Higromicina + 500 l g/ml de Geniticina) y se dejaron adherir durante una noche. Al día siguiente, las células se trataron con diversas concentraciones de compuestos de ensayo durante 24 h. Después de 24 h de tratamiento con compuestos de ensayo, se eliminaron los medios de cada pocillo y se añadió el sustrato Bright Glo™ (Promega, EE. UU.) y se incubó durante 10 minutos más a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia para la detección de la actividad del indicador de NF-⇐B. Las RLU (unidades de luminiscencia relativas) eran directamente proporcionales a la actividad de NF-⇐B. El % de inhibición de la actividad de NF-⇐B se calculó con relación a las muestras que contenían medios con DMSO al 0,1% solo según la siguiente fórmula

$$\%\ \text{de inhibición} = \frac{(\text{RLU de control de vehículo prom.} - \text{RLU de ensayo prom.})}{\text{RLU de control de vehículo prom.}} \times 100$$

Los valores de CI_{50} de inhibición de NF-⇐B de los compuestos de la invención se proporcionan en la Tabla 2 a continuación: Los compuestos con CI_{50} de 1 nM a 100 nM se agrupan bajo el grupo A, los compuestos con CI_{50} entre 101 nM y 500 nM se

agrupan bajo el grupo B, y los compuestos con CI_{50}entre 501 nM y 1500 nM se agrupan bajo el grupo C.

Tabla 2

Grupo	**Compuestos N.°**
A	1, 9, 35, 40, 42, 49, 53a, 57b, 69, 71b, 74b, 75b, 76b, 78b, 79b, 80a, 80b, 81a, 81b, 84b, 85a, 85b, 88a, 88b, 90a, 90b, 91a, 91b, 93a, 93b, 94b, 95a, 95b, 96, 98, 100, 102, 105, 107, 115, 117, 120b, 122b, 123b, 124b, 125b, 126b, 127a, 127b, 129b, 130b, 131b, 132b, 135a, 136b, 137a, 141a, 142a, 142b, 143b, 144b, 145b, 146a, 146b, 147b, 148b, 149a, 149b, 151b, 152b, 153b, 154a, 154b, 155a, 155b, 156a, 156b, 157a, 157b, 158b, 159a, 160b, 161, 161b, 162, 164, 164b, 165b, 166b, 167b, 177, 178, 179, 184, 191, 195, 196b, 198b, 200b, 201b, 202, 203b, 206b, 207a, 208b, 209b, 213b, 217b, 221, 223, 224b, 225b, 226a, 226b, 227b, 228b, 229b, 230b, 231b, 232b, 239, y 240b

B	5, 7, 23, 26, 28, 29, 31, 34a, 37, 44, 50, 52, 59, 62, 63, 64, 67, 68, 73, 75a, 78a, 79a, 82b, 118b, 119, 122a, 124a, 125a, 131a, 140b, 151a, 159b, 160a, 161a, 162a, 163a, 164a, 169, 170, 171, 176, 188, 192, 196a, 200a, 204, 205b, 208a, 209a, y 233b
C	2, 4, 12, 15, 25, 51, 55a, 58, 110, 133b, 162b, 168, 172, 173, 174, 175, 186, y 201a

Ejemplo-103: Ensayo anticanceroso (14 días)

Las células OCI-Ly-10 (UHN, Canadá) sembradas en medios de cultivo (IMDM + FBS al 20%) en placas de 96 pocillos se trataron con diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Las células se trataron durante un periodo de 14 días (13-15 días dependiendo de la confluencia de las células) con tratamientos nuevos cada 5 días. Después del primer tratamiento, para todos los tratamientos posteriores, las células se centrifugaron, se eliminaron los medios gastados y se añadieron medios nuevos que contenían el

compuesto de ensayo. La viabilidad celular se evaluó utilizando el kit CCK-8 (Dojindo Laboratories, China) según las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron en un colorímetro y se detectó absorbancia. (Detección a 450 nm; Corrección de fondo a 650 nm). El % de inhibición se calculó con relación a las muestras que contenían medios con DMSO al 0,1% solo según la siguiente fórmula

$$\%\text{ de inhibición (Fondo restado)} = \frac{\text{(DO de control de vehículo prom. - DO de ensayo prom.)}}{\text{RLU de control de vehículo prom.}} \text{ x } 100$$

Los valores de CI_{50} de inhibición de Ly-10 (14d) de los compuestos de la invención se proporcionan en la Tabla 3 a continuación: Los compuestos con una CI_{50} 0.1 nM a 25 nM se agrupan bajo el grupo A, los compuestos con CI_{50} entre 26 nM y 100 nM se agrupan bajo el grupo B, los compuestos con CI_{50} entre 101 nM y 250 nM se agrupan bajo el grupo C, los compuestos con CI_{50} entre 251 nM y 500 nM se agrupan bajo el grupo D, y los compuestos con CI_{50} entre 501 nM y 1500 nM se agrupan bajo el grupo E.

Tabla 3:

Grupo	**Compuestos N.°**

A	76b, 90b, 93b, 95b, 96, 131b, 142b, 143b, 144b, 145b, 146b, 147b, 151b, 155b, 156b, 158b, 160b, y 224b
B	9, 35, 42, 43, 49, 56b, 57b, 59, 75b, 79b, 80a, 80b, 81b, 91b, 93a, 94b, 115, 125b, 128b, 153b, 155a, 156a, 157b, 159a, 159b, 161b, 164b, 165b, 196b, 201b, 203b, 221, 225b, 226a, 226b, y 227b
C	1, 26, 34a, 44, 55a, 69, 76a, 79a, 85a, 90a, 107, 136b, 142a, 160a, 162b, 164, 205b, 206b, y 208b
D	2, 85b, 95a, 119, 125a, 162a, 168, 217b, 223, y 227a
E	28, 33, 45, 51b, 61, 75a, 161a, 162, 164a, y 192

Todas las referencias, incluidas publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en el presente documento se incorporan por referencia y en la misma medida que si cada referencia se indicara individual y específicamente para ser incorporada por referencia y se expusiera en su totalidad en el presente documento.

El uso de los términos "un" y "una" y "el/la" y "al menos uno" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse que incluye tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso del término "al menos uno" seguido de una lista de uno o más elementos (por ejemplo, "al menos uno de A y B") debe interpretarse que se refiere a un elemento seleccionado de los elementos enumerados (A o B) o cualquier combinación de dos o más de los elementos enumerados (A y B), a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se deben interpretar como términos abiertos (es decir, que significa "incluyendo, pero sin limitación") a menos que se indique otra cosa. La mención de los intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que esté dentro del

intervalo, a menos que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente o lo contradiga claramente de otra forma el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación en el alcance de la invención a menos que se afirme otra cosa. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones preferidas de esta invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden ser evidentes para los expertos en la técnica tras leer la descripción

anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen dichas variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de manera diferente a la descrita específicamente en el presente documento. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la presente tal como permite la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos la abarca la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o por lo demás lo contradiga claramente el contexto.