

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 158**

51 Int. Cl.:

C07D 497/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2018 PCT/EP2018/058301**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2018 WO18178338**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2018 E 18716193 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2022 EP 3601296**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-tiazol como inhibidores de A2A y compuestos para su uso en el tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

30.03.2017 EP 17163781

29.09.2017 EP 17194084

29.09.2017 US 201762565281 P

28.03.2018 AR P180100778

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

24.10.2022

73 Titular/es:

ITEOS BELGIUM SA (100.0%)

Rue des Frères Wright 29

6041 Gosselies, BE

72 Inventor/es:

CROSIGNANI, STEFANO;

GOMES, BRUNO y

HOUTHUYS, ERICA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 926 158 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-oxo-tiazol como inhibidores de A2A y compuestos para su uso en el tratamiento de cánceres

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tiocarbamato, que incluyen sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención son inhibidores del receptor de adenosina A2A y son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento y/o prevención de cánceres.

Antecedentes de la Invención

Muchos de los mecanismos inmunosupresores en los tumores son comunes a la inmunorregulación fisiológica en tejidos normales. Tal inmunorregulación es muy importante para mantener el sistema inmune bajo control con el fin de bloquear una respuesta inmune autorreactiva y evitar que una respuesta inmune en curso cause daños críticos en los tejidos. La falta de inmunorregulación fisiológica con frecuencia da como resultado una activación inmune abrumadora que acompaña a la autoinmunidad. Por ejemplo, CTLA-4 es un mecanismo fisiológico que regula negativamente la actividad de las células T al bloquear una señal coestimuladora a través de la interacción CD28-B7. La falta de CTLA4 provoca la activación de células T no específicas, y los ratones con deficiencia de CTLA-4 mueren en varias semanas con infiltración masiva de tejido linfocítico. PD-1 también proporciona una señal inhibidora de células T después de la interacción con sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Se sabe que la deficiencia de PD-1 en ratones causa varios tipos de trastornos autoinmunes dependiendo de las cepas genéticas.

Además de los transductores de superficie celular de la señal inmunosupresora, e.g., CTLA-4 y PD-1, la inmunosupresión en el microambiente tumoral implica citocinas antiinflamatorias (IL-10, TGF- β), enzimas (indoleamina-2,3-dioxigenasa) y células inmunorreguladoras profesionales (células T reguladoras, células supresoras derivadas de mieloides MDSCs). Estos mecanismos inmunosupresores juegan un papel importante en el control de la respuesta inmune en tejidos normales. Ya que los tumores aprovechan dichos mecanismos inmunorreguladores fisiológicos para proteger su tejido del ataque inmunitario, estos mecanismos destinados a prevenir complicaciones inflamatorias, ahora resultan ser obstáculos importantes que obstaculizan la regresión espontánea del cáncer y el tratamiento inmunológico del cáncer. La identificación de mecanismos inmunosupresores en tumores señaló objetivos moleculares para restaurar la respuesta inmune antitumoral. Por lo tanto, estos mecanismos inmunorreguladores negativos, los llamados puntos de control inmunitario, se convirtieron en un punto central para el descubrimiento de fármacos. Los anticuerpos contra PD1, PDL1 o CTLA4 se han aprobado como terapias contra el cáncer en una gran cantidad de indicaciones, tal como el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma de células renales, el linfoma de Hodgkin, el cáncer de cabeza y cuello, el carcinoma urotelial, el carcinoma hepatocelular, así como el tratamiento de pacientes con tumores sólidos que tienen una de dos características genéticas específicas conocidas como deficiencia de reparación de desajuste y alta inestabilidad de microsátélites (independientemente del tipo de cáncer).

La adenosina extracelular se ha conocido como un inhibidor de las funciones inmunes. Aunque la adenosina intracelular se encuentra involucrada en el metabolismo energético, el metabolismo de los ácidos nucleicos y el ciclo de la metionina, la adenosina extracelular juega un papel importante en la señalización intercelular. Su señal se transmite por los receptores de adenosina acoplados a la proteína G en la superficie celular, y afecta diversas funciones fisiológicas, incluidos los sistemas neurológicos, cardiovasculares e inmunológicos.

Los tumores contienen altos niveles de adenosina extracelular, lo que sugiere que las células tumorales pueden beneficiarse de su efecto inmunosupresor y la producción de energía catabólica (Allard et al., Curr. Opin. Pharmacol., 2016, 29, 7-16; Otta A., Frontiers in Immunology, 2016, 7: 109). Este alto nivel de adenosina extracelular se debe probablemente a la sobreexpresión de la enzima CD73, que es responsable de la producción de adenosina extracelular. El CD73 se sobreexpresa por una gran cantidad de tumores, con todos los siguientes tumores expresando niveles medios o altos de CD73 en >50% de la superficie tumoral por inmunohistoquímica (www.proteinatlas.org): mama, carcinoide, cervical, colorrectal, endometrial, glioma, cabeza y cuello, hígado, pulmón, melanoma, ovario, pancreático, próstata, renal, gástrico, tiroides, urotelial.

De los cuatro tipos conocidos de receptores de adenosina, el receptor de adenosina A2A (A2AR) es el subtipo predominantemente expresado en la mayoría de las células inmunes. La estimulación de A2AR generalmente proporciona una señal inmunosupresora que inhibe las actividades de las células T (proliferación, producción de citocinas, citotoxicidad), células NK (citotoxicidad), células NKT (producción de citocinas, regulación positiva de CD40L), macrófagos/células dendríticas (presentación de antígeno, producción de citocinas) y neutrófilos

(explosión oxidativa). Se encontró que la presencia de altos niveles de adenosina extracelular en los tumores desempeña un papel importante en la evasión de la respuesta inmune antitumoral. Especialmente, se demostró que los ratones con deficiencia de A2AR podían retroceder espontáneamente el tumor inoculado, mientras que ningún ratón de tipo silvestre demostró una regresión tumoral similar. Los antagonistas de A2AR también fueron benéficos en animales de tipo silvestre portadores de tumores. Es importante destacar que el agotamiento de las células T y las células NK perjudicaron el retraso del crecimiento tumoral por parte de los antagonistas de A2AR, lo que sugiere una mejora de la respuesta inmune celular antitumoral. Las funciones efectoras de las células T y las células NK son susceptibles a la estimulación de A2AR. Además, cuando se activa en presencia del agonista de A2AR, la función efectora de las células T se ve afectada de manera persistente incluso después de la eliminación del agonista de A2AR. Este resultado sugiere que el ambiente rico en adenosina en los tumores puede inducir células T que son anérgicas a las células tumorales.

Por lo tanto, ya que el receptor de A2A se expresa en la mayoría de las células inmunes y particularmente en las células inmunes efectoras, tales como las células T y las células NK, y ya que el receptor de A2A se involucra en los tejidos donde se produce adenosina, se cree que los inhibidores de A2A pueden ser útiles en todas las indicaciones de cáncer.

En consecuencia, existe la necesidad de inhibidores de A2A capaces de restaurar las funciones inmunes en el ambiente de tumores.

Se sabe que la adenosina es un modulador endógeno de varias otras funciones fisiológicas. Por ejemplo, a nivel del sistema nervioso central (SNC), se sabe que la adenosina induce un nivel de efectos sedantes, ansiolíticos y antiepilépticos.

Por lo tanto, los inhibidores de A2A se desarrollaron previamente para el tratamiento de la depresión y las enfermedades neurodegenerativas tal como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer (Pinna A., CNS Drugs, 2014, 28, 455). Uno de los inhibidores de A2A más avanzados desarrollados para el tratamiento de enfermedades de SNC es el Preladenant (Hodgson RA et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 330(1), 294-303; Hauser RA et al., JAMA Neurol., 2015, 72(12), 1491-500). Los documentos WO2012/135084, WO2004/092171 y US2005/0239795 también describen antagonistas del receptor de la A2A útiles para tratar trastornos del SNC.

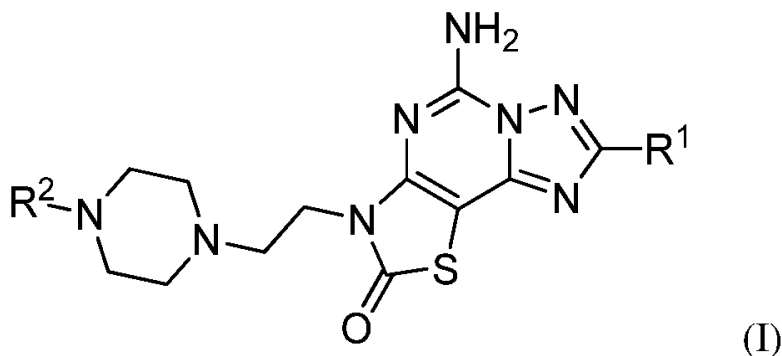
Sin embargo, tales inhibidores de A2A previamente desarrollados fueron diseñados para atravesar la barrera hematoencefálica, con el fin de apuntar al receptor A2A en el SNC.

Dado el mayor nivel de adenosina en los tumores en comparación con el cerebro, se necesitarán cantidades mucho mayores de compuestos para lograr el efecto deseado en la restauración de las funciones inmunes para el tratamiento de cánceres. Por lo tanto, para evitar efectos secundarios nocivos, deben proporcionarse inhibidores de A2A que tengan una penetración limitada del SNC, si es que la hay, al contrario de todos los inhibidores de A2A previamente desarrollados.

Como se evidencia en la parte experimental a continuación, el Solicitante por la presente proporciona nuevos inhibidores de A2A que no tienen penetración significativa en el SNC y que, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres.

Sumario de la Invención

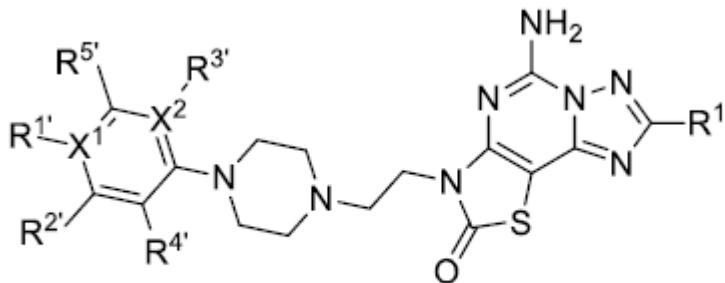
Esta invención se refiere así a un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son como se definen a continuación.

5

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) son de la Fórmula (Ia)

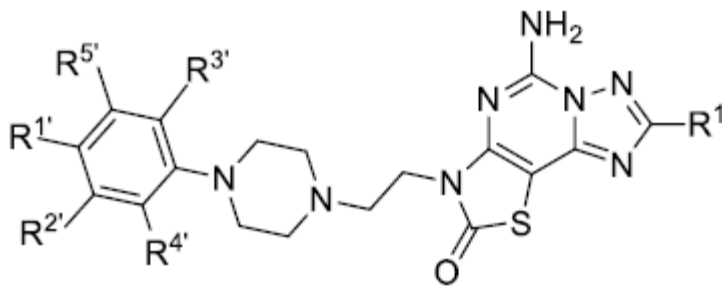


(Ia)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son como se definen a continuación.

10

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la Fórmula (Ia) son de la Fórmula (Ia-1)

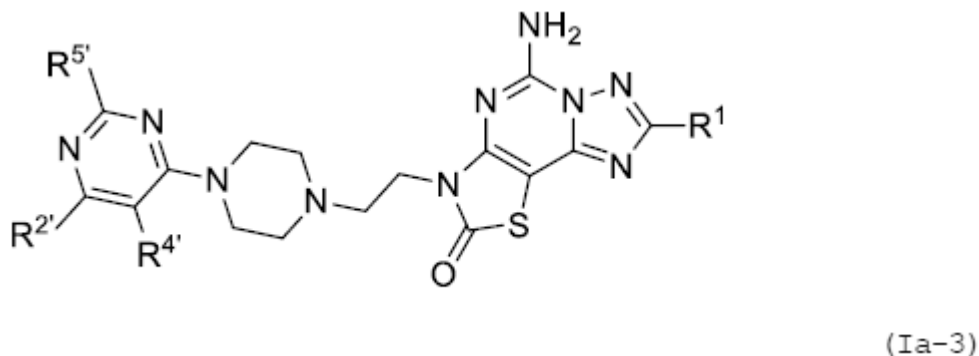
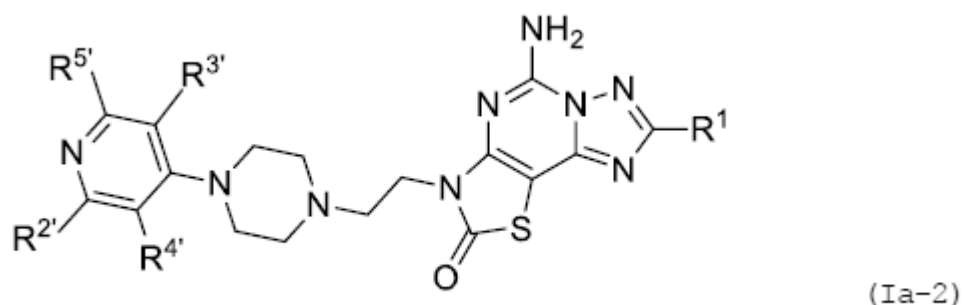


(Ia-1)

15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son como se definen en la Fórmula (Ia).

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la Fórmula (Ia) son de las Fórmulas (Ia-2) o (Ia-3)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la Fórmula (Ia).

5

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

La invención se refiere además a un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

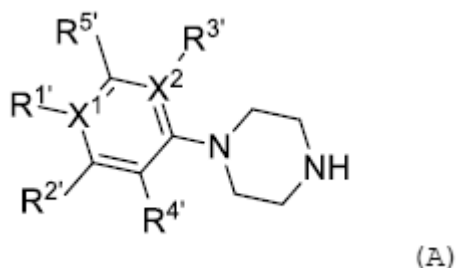
La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

15

La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse como inhibidor de A2A.

20

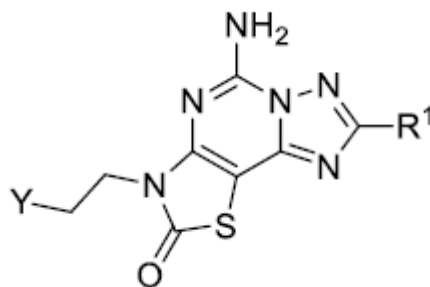
También se proporciona un proceso para elaborar un compuesto de la Fórmula (Ia) de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende el acoplamiento entre el intermediario amina de la Fórmula (A)



25

en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen a continuación;

y el intermediario de la Fórmula (B)



en donde R¹ es como se define a continuación e Y representa halo, alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o arilsulfoniloxi que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

5

La presente divulgación también se refiere a intermediarios de la síntesis de la Fórmula (A).

DEFINICIONES

10 En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término “aldehído” se refiere a un grupo –CHO.

15 El término “aldehídoalquilo” se refiere a un grupo -alquil-CHO en donde el alquilo es como se define en la presente.

20 El término “alquenilo” se refiere al grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alquenilo adecuados comprenden entre 2 y 6 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono, aún más preferentemente entre 2 y 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2,4-pentadienilo y lo similar.

25 El término “alquenilcarbonilo” se refiere a un grupo -(C=O)-alquenilo en donde alquenilo es como se define en la presente.

El término “alquenilcarbonilalquilo” se refiere a un grupo -alquil-(C=O)-alquenilo en donde alquilo y alquenilo son como se definen en la presente.

30 El término “alquenilcarbonilamino” se refiere a un grupo -NH-(C=O)-alquenilo en donde alquenilo es como se define en la presente.

El término “alquenilcarbonilaminoalquilo” se refiere a un grupo -alquil-NH-(C=O)-alquenilo en donde alquilo y alquenilo son como se definen en la presente.

35 El término “alcoxi” se refiere a un grupo -O-alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

40 El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbilo de la fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un número mayor o igual a 1. Generalmente, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 8 átomos de carbono, más preferentemente, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo.

45 El término “alquilaminoalquilo” se refiere a un grupo -alquil-NH-alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “alquilaminoalquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo -(C=O)-NH-alquil-NH-alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

50 El término “(alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo” se refiere a un grupo -(C=O)-NR¹R². En donde R¹ es un grupo alquilo y R² es un grupo -alquil-NH-alquilo, en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “alquilaminoalquilcarbonilo” se refiere a un grupo -(C=O)-alquil-NH-alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “alquilcarbonilo” se refiere a un grupo $-(C=O)-$ alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

- 5 El término “alquilheteroarilo” se refiere a cualquier heteroarilo sustituido por un grupo alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “alquiloxicarbonilo” se refiere a un grupo $-(C=O)-O-$ alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

- 10 El término “alquilsulfonilo” se refiere a un grupo $-SO_2-$ alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

- 15 El término “alquilsulfonoalquilo” se refiere a un grupo $-alquil-SO_2-$ alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “alquilsulfonimidoilo” se refiere a un grupo $-S(=O)(=NH)-$ alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

- 20 El término “alquilsulfóxido” se refiere a un grupo $-(S=O)-$ alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “alquilsulfóxidoalquilo” se refiere a un grupo $-alquil-SO-$ alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente.

- 25 El término “alquino” se refiere a una clase de grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes, en donde la insaturación surge de la presencia de uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los grupos alquinilo típicamente, y preferentemente, tienen el mismo número de átomos de carbono como se describe en lo anterior en relación con los grupos alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo son etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros, 2-hexinilo y sus isómeros y lo similar.
- 30

El término “alquinoalquilo” se refiere a un grupo $-alquil-$ alquino en donde el alquilo y alquino son como se definen en la presente.

- 35 El término “alquinocarbonilalquilo” se refiere a un grupo $-alquil-(C=O)-$ alquino en donde el alquilo y alquino son como se definen en la presente.

El término “amino” se refiere a un grupo $-NH_2$.

- 40 El término “aminoalquilo” se refiere a un grupo $-alquil-NH_2$ en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “aminoalquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo $-(C=O)-NH-$ alquil- NH_2 en donde el alquilo es como se define en la presente.

- 45 El término “aminoalquilcarbonilamino” se refiere a un grupo $-NH-(C=O)-alquil-NH_2$ en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “aminocarbonilo” se refiere a un grupo $-(C=O)-NH_2$.

- 50 El término “(aminocarbonilalquil)(alquil)amino” se refiere a un grupo $-NR^1R^2$ en donde R^1 es un grupo alquilo y R^2 es un grupo $-alquil-(C=O)-NH_2$, en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “aminocarbonilalquilamino” se refiere a un grupo $-NH-alquil-(C=O)-NH_2$ en donde el alquilo es como se define en la presente.

- 55 El término “aminosulfonilo” se refiere a un grupo $-SO_2-NH_2$.

- 60 El término “arilo” se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un solo anillo (i.e., fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados (e.g., naftilo), que típicamente contienen de 5 a 12 átomos; preferentemente de 5 a 10; más preferentemente el arilo es un arilo de 5 o 6 miembros. Ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, naftalenilo.

El término “carbonilo” se refiere a un grupo $-(C=O)-$.

El término “carbonilamino” se refiere a un grupo -NH-(C=O)- .

5 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 estructuras cíclicas. El cicloalquilo incluye grupos hidrocarbilo monocíclicos o bicíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y generalmente, de acuerdo con esta invención, comprenden de 3 a 10, más preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono; aún más preferentemente el cicloalquilo es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

10 El término “cicloalquiloxi” se refiere a un grupo -O-cicloalquilo en donde el cicloalquilo es como se define en la presente.

15 El término “dialquilamino” se refiere a un grupo $\text{-NR}^1\text{R}^2$ en donde R^1 y R^2 son ambos independientemente un grupo alquilo como se define en la presente.

El término “dialquilaminoalquilo” se refiere a un grupo $\text{-alquil-NR}^1\text{R}^2$ en donde R^1 y R^2 son ambos independientemente un grupo alquilo, como se define en la presente.

20 El término “dialquilaminoalquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo $\text{-(C=O)-NH-alquil-NR}^1\text{R}^2$ en donde R^1 y R^2 son ambos grupos alquilo, como se define en la presente.

El término “dialquilaminoalquilcarbonilo” se refiere a un grupo $\text{-(C=O)-alquil-NR}^1\text{R}^2$ en donde R^1 y R^2 son ambos grupos alquilo, como se define en la presente.

25 El término “dihidroalquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se define en la presente sustituido por dos grupos hidroxilo (-OH).

30 El término “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo arilo como se define en la presente en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo. En otras palabras, se refiere a anillos individuales aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contienen 2 anillos que se fusionan, típicamente que contienen de 5 a 6 átomos; en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los ejemplos no limitantes de dicho heteroarilo incluyen: oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo y pirrolilo. Preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, más preferentemente el heteroarilo de 5 o 6 miembros es un furilo.

40 El término “heterociclilo” se refiere a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Preferentemente, el heterociclilo es un heterociclilo de 5 o 6 miembros. Cada anillo del grupo heterociclilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo, en donde la valencia lo permita. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos pueden fusionarse, puentearse y/o unirse a través de uno o más átomos de espiro. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no limitantes incluyen aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, piperidinilo, azetidino, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, succinimidilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-quinolizinilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolin-1-ilo, tetrahydroisoquinolin-2-ilo, tetrahydroisoquinolin-3-ilo, tetrahydroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-óxido-1-tiomorfolin-4-ilo, 1-dióxido-1-tiomorfolin-4-ilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditianilo, 1,3,5-trioxanilo, 1H-pirrolizininilo, tetrahydro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo y morfolin-4-ilo.

60 El término “heterociclilalquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo $\text{-(C=O)-NH-alquil-heterociclilo}$, en donde el alquilo y el heterociclilo son como se definen en la presente.

El término “(heterociclil)(alquil)aminoalquilo” se refiere a un grupo -alquil-NR¹R² en donde R¹ es un grupo alquilo y R² es un grupo heterociclilo, en donde el alquilo y el heterociclilo son como se definen en la presente.

5 El término “heterociclicarbonilo” se refiere a un grupo -(C=O)-heterociclilo en donde el heterociclilo es como se define en la presente.

El término “heterocicliclilalquilo” se refiere a un grupo -alquil-heterociclilo en donde el alquilo y el heterociclilo son como se definen en la presente.

10 El término “heterocicliclilo”, se refiere a un grupo -O-heterociclilo en donde el heterociclilo es como se define en la presente.

El término “heterociclicilsulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-heterociclilo en donde el heterociclilo es como se define en la presente.

15 El término “hidroxialquilo” se refiere a un grupo -alquil-OH en donde el alquilo es como se define en la presente.

El término “hidroxialquilaminoalquilo” se refiere a un grupo -alquil-NH-alquil-OH en donde el alquilo es como se define en la presente.

20 El término “hidroxicarbonilo” se refiere a un grupo -C(=O)-OH en donde el carbonilo es como se define en la presente. En otras palabras, “hidroxicarbonilo” corresponde a un grupo de ácido carboxílico.

El término “oxo” se refiere a un sustituyente =O.

25 El término “sulfonilamino” se refiere a un grupo -NH-SO₂.

El término “aproximadamente”, que precede a una cantidad, significa más o menos 10% del valor de dicha cantidad.

30 El término “administración”, o una variante del mismo (e.g., “administrar”), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo (e.g., un inhibidor de A2A), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente en quien/el cual la condición, síntoma o enfermedad debe tratarse o prevenirse.

35 Los términos “IC₅₀” o “concentración inhibidora media máxima” representan la concentración de un inhibidor que se requiere para una inhibición del 50% in vitro.

40 El término “inhibidor” se refiere a un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir significativamente o disminuir la expresión de un gen y/o una proteína o que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir significativamente la actividad biológica de una proteína. En consecuencia, un “inhibidor de A2A” se refiere a un compuesto que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir significativamente o disminuir la actividad biológica del receptor de A2A.

45 El término “humano” se refiere a un sujeto de ambos géneros y en cualquier etapa de desarrollo (i.e., neonato, infante, juvenil, adolescente, adulto).

El término “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano, quien/el cual está esperando recibir o está recibiendo atención médica o es/será objeto de un procedimiento médico.

50 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no perjudiciales para el sujeto al que se administra.

55 La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administra a un animal, preferentemente un ser humano. Incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de absorción y lo similar. Para la administración en humanos, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridos por las oficinas reguladoras, tal como, e.g., la Oficina de la FDA o la EMA.

60 El término “pre-fármaco”, como se utiliza en la presente, significa cualquier compuesto que se modificará para formar una especie de fármaco, en donde la modificación puede tener lugar dentro o fuera del cuerpo, y antes o después de que el fármaco alcance el área del cuerpo en donde se indica la administración del medicamento.

Los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención”, como se utilizan en la presente, se refieren a un método para retrasar o impedir el inicio de una afección o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, impidiendo que un paciente adquiera una afección o enfermedad, o reducir el riesgo de un paciente de adquirir una afección o enfermedad.

El término “profármaco” como se utiliza en la presente significa los derivados farmacológicamente aceptables de compuestos de la Fórmula I, tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, cuyo producto de biotransformación in vivo genera el fármaco biológicamente activo. Los profármacos generalmente se caracterizan por una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en compuestos biológicamente activos in vivo.

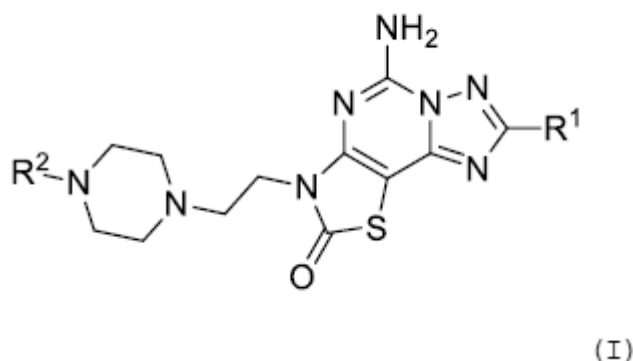
Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas; en donde el objetivo es prevenir o aminorar la condición o enfermedad patológica objetivo. Los que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen la enfermedad, así como los propensos a tener la enfermedad o a quienes se debe prevenir la enfermedad. Un sujeto o mamífero se “trata” con éxito por una enfermedad o afección o condición si, después de recibir el tratamiento de acuerdo con la presente invención, el sujeto o mamífero muestra una reducción observable y/o medible en o ausencia de uno o más de los siguientes: reducción de tumores; y/o alivio en cierta medida, para uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad o afección específica; reducción de la morbilidad y mortalidad, y mejora en los problemas de calidad de vida. Los parámetros anteriores para evaluar el tratamiento exitoso y la mejora de la enfermedad pueden medirse fácilmente mediante procedimientos de rutina familiares para un médico.

El término “voluntario” o “sujeto” se refiere a un animal, incluido un humano. En el sentido de la presente invención, un sujeto puede ser un paciente, i.e., una persona que recibe atención médica, que se somete o se sometió a un tratamiento médico, o se monitorea por el desarrollo de una enfermedad. En una modalidad, el sujeto es un macho. En otra modalidad, el sujeto es una hembra.

Descripción Detallada de la Invención

Compuestos

Esta invención se refiere a los compuestos de la Fórmula I



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro); preferentemente R¹ representa heteroarilo de 5 miembros; más preferentemente R¹ representa furilo;

R² representa arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros,

en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo,

alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino y alquilsulfonoalquilo;

dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxi, ciano, alquilo, alquenoilo, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquenoilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;

o los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente con dos sustituyentes que forman juntos con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxi, ciano, alquilo, alquenoilo, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquenoilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula I:

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro); preferentemente R¹ representa heteroarilo de 5 miembros; más preferentemente R¹ representa furilo;

R² representa arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino y alquilsulfonoalquilo; estando dichos sustituyentes opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, ciano, alquilo, alquenoilo, aldehído, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenoilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

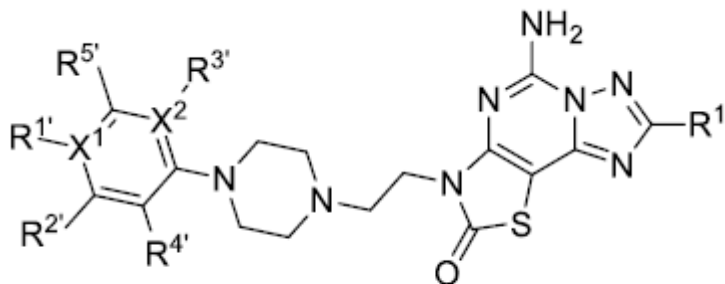
De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula I:

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro); preferentemente R¹ representa heteroarilo de 5 miembros; más preferentemente R¹ representa furilo;

R² representa arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, carbonilamino y sulfonilamino; estando dichos sustituyentes opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, ciano, alquilo, alquenoilo, aldehído, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino,

alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo.

De acuerdo con una modalidad preferida, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro); preferentemente R¹ representa heteroarilo de 5 miembros; más preferentemente R¹ representa furilo;

X¹ y X² representan cada uno independientemente C o N;

R^{1'} se encuentra ausente cuando X¹ es N; o cuando X¹ es C, R^{1'} representa H, halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino o alquilsulfonoalquilo;

dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;

R^{2'} representa H, halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino, o alquilsulfonoalquilo; dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;

o R^{1'} y R^{2'} forman junto con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un anillo de heterociclilo de 5 o 6

- miembros; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil) (alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;
- 10 $R^{3'}$ se encuentra ausente cuando X^2 es N; o cuando X^2 es C, $R^{3'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;
- $R^{4'}$ representa H o halo, preferentemente H o F; y
- 15 $R^{5'}$ representa H o halo, preferentemente H o F.
- De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia):
- 20 R^1 representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro); preferentemente R^1 representa heteroarilo de 5 miembros; más preferentemente R^1 representa furilo;
- X^1 y X^2 representan cada uno independientemente C o N;
- 25 $R^{1'}$ se encuentra ausente cuando X^1 es N; o cuando X^1 es C, $R^{1'}$ representa H, halo, alquilo, alcoxi, heterocicliloxi, alquilcarbonilo, carbonilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo o heterociclilsulfonilo;
- 30 dichos sustituyentes se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo;
- 35 $R^{2'}$ representa H, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, alquilsulfóxido, carbonilo, carbonilamino, aminocarbonilo o sulfonilamino;
- 40 en donde alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, alquilsulfóxido, carbonilo, carbonilamino, aminocarbonilo o sulfonilamino se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo;
- 45 $R^{1'}$ y $R^{2'}$ forman junto con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo;
- 50 $R^{1'}$ y $R^{2'}$ forman junto con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo;
- 55 $R^{3'}$ se encuentra ausente cuando X^2 es N; o cuando X^2 es C, $R^{3'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;
- 60

R^{4'} representa H o halo, preferentemente H o F; y

R^{5'} representa H o halo, preferentemente H o F.

5 De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia):

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro); preferentemente R¹ representa heteroarilo de 5 miembros; más
10 preferentemente R¹ representa furilo;

X¹ y X² representan cada uno independientemente C o N;

R^{1'} se encuentra ausente cuando X¹ es N; o cuando X¹ es C, R^{1'} representa H, halo, alquilo, alcoxi, heterociclilo, alquilcarbonilo, carbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo o heterociclilsulfonilo;

dichos sustituyentes se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo;

R^{2'} representa H, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, alquilsulfóxido, carbonilo, carbonilamino, aminocarbonilo o sulfonilamino;

en donde alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, alquilsulfóxido, carbonilo, carbonilamino, aminocarbonilo o sulfonilamino se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquencilcarbonilaminohidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo;

o R^{1'} y R^{2'} forman junto con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido;

R^{3'} se encuentra ausente cuando X² es N; o cuando X² es C, R^{3'} representa H o halo, preferentemente H o F;

50 R^{4'} representa H o halo, preferentemente H o F; y

R^{5'} representa H o halo, preferentemente H o F.

En una modalidad específica de la invención, R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro).

En una modalidad preferida, R¹ representa heteroarilo de 5 miembros; más preferentemente, R¹ representa furilo.

En una modalidad específica de la invención, X¹ y X² representan cada uno independientemente C o N. En otra modalidad específica, X¹ y X² representan ambos C.

En una modalidad específica de la invención, $R^{1'}$ se encuentra ausente cuando X^1 es N.

En otro modalidad específica, cuando X¹ es C, R¹ representa H, halo, alquilo, heterocíclico, alcoxi, cicloalquilo, heterocíclico, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterocíclicarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterocíclicsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino o alquilsulfonoalquilo; sustituyéndose opcionalmente dichos sustituyentes por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterocíclicolalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocíclico)(alquil)aminoalquilo, heterocíclico, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquencilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloalcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterocíclicolalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocíclicarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad preferida, cuando X^1 es C, R^1 representa H, halo, alquilo, alcoxi, heterociclioxi, alquilcarbonilo, carbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterocicilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo o heterocicilsulfonilo; sustituyéndose opcionalmente dichos sustituyentes por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicilo)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo.

En una modalidad preferida, los sustituyentes R¹ se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicli)(alquil)aminoalquilo, heterocicliilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, heterociclilalquilaminocarbonilo, (aminocarbonilalquil) (alquil)amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfóxido y alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad preferida, los sustituyentes R¹ se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicli)(alquil)aminoalquilo, heterocicli, heteroarilo, alquilheteroarilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonamido.

En una modalidad específica de la invención, R^{2'} representa H, halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclioxi, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino, o alquilsulfonoalquilo; dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil) (alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterocicilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad preferida, R^{2'} representa H, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicililoxi, alquilsulfóxido, carbonilo, carbonilamino, aminocarbonilo o sulfonilamino; en donde alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicililoxi, alquilsulfóxido, carbonilo, carbonilamino, aminocarbonilo o sulfonilamino se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicilil)(alquil)aminoalquilo, heterocicililo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino.

dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquenilcarbonilamino hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquilalcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo.

En una modalidad preferida, los sustituyentes R^2 se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxí, ciano, alquilo, heterocicilalquilo, dihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, heterocicilalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad preferida, los sustituyentes R^2 se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, ciano, alquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonoalquilo.

En otra modalidad específica de la invención, R^1 y R^2 forman junto con los átomos a los que se unen, un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heretoarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un anillo de heterocicilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxí, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterocicilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquilalcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo.

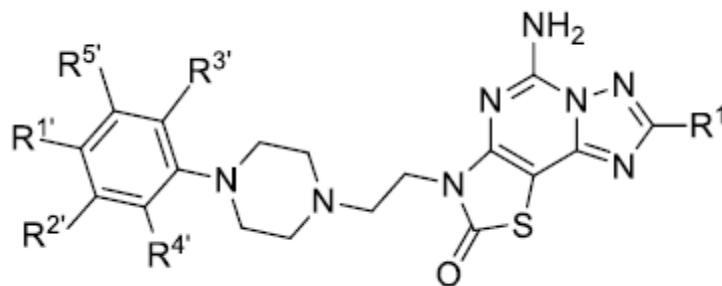
En una modalidad preferida, R^1 y R^2 forman junto con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heretoarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heterocicilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad específica de la invención, R^3 se encuentra ausente cuando X^2 es N. En otra modalidad específica de la invención, cuando X^2 es C, R^3 representa H o halo. En una modalidad preferida, cuando X^2 es C, R^3 representa H o F.

En una modalidad específica de la invención, R^4 representa H o halo. En una modalidad preferida, R^4 representa H o F.

En una modalidad específica de la invención, R^5 representa H o halo. En una modalidad preferida, R^5 representa H o F.

En una modalidad, los compuestos preferidos de la Fórmula (Ia) son los de la Fórmula (Ia-1):

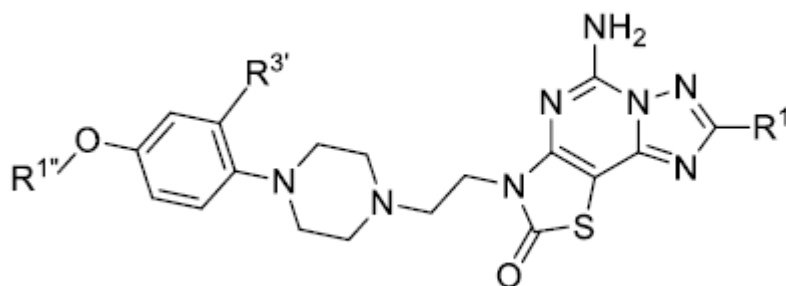


(Ia-1)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la Fórmula (Ia).

5

En una modalidad, los compuestos preferidos de la Fórmula (Ia-1) son los de la Fórmula (Ia-1a):



(Ia-1a)

10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y $R^{3'}$ son como se definen en la Fórmula (Ia); y

15 $R^{1''}$ representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, 20 alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

25 De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia-1a):

R^1 y $R^{3'}$ son como se definen en la Fórmula (Ia); y

30 $R^{1''}$ representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, 35 alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonoalquilo.

De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia-1a):

R¹ y R^{3'} son como se definen en la Fórmula (Ia); y

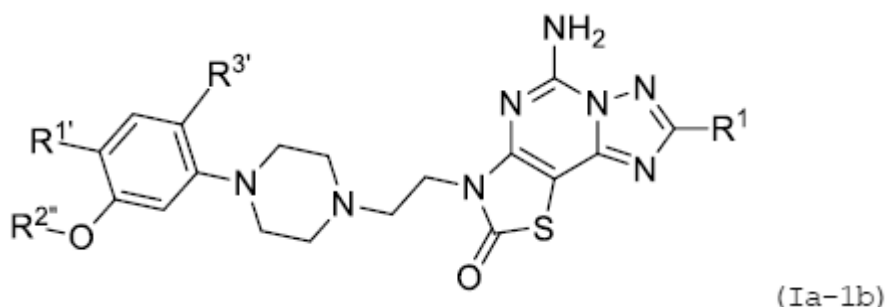
- 5 R^{1'} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido.

- En una modalidad específica de la invención, R^{1'} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenoilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

- En una modalidad preferida, R^{1'} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido.

- En una modalidad preferida, R^{1'} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonoalquilo.

- 40 En una modalidad, los compuestos preferidos de la Fórmula (Ia-1) son los de la Fórmula (Ia-1b):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 45 R¹ y R^{3'} son como se definen en la Fórmula (Ia);

R^{1'} representa H o halo, preferentemente H o F; y

- 50 R^{2''} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino,

5 dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia-Ib):

10 R¹ y R³ son como se definen en la Fórmula (Ia);

R^{1'} representa H o halo, preferentemente H o F; y

15 R^{2"} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, 20 alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonoalquilo.

De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia-1b):

25 R¹ y R³ son como se definen en la Fórmula (Ia);

R^{1'} representa H o halo, preferentemente H o F; y

30 R^{2"} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, 35 alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido.

En una modalidad específica de la invención, R^{1'} representa H o halo. En una modalidad preferida, R^{1'} representa H o F.

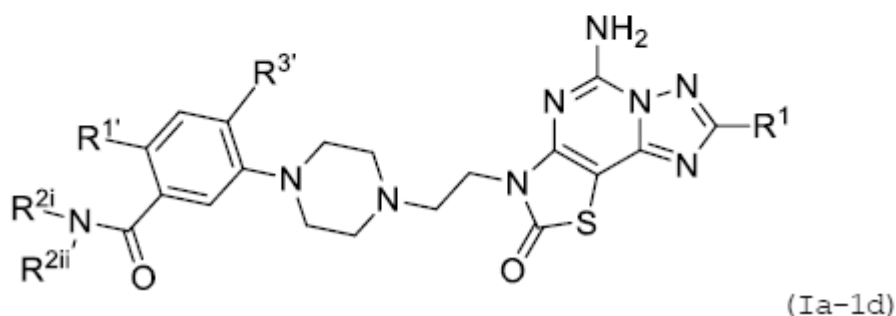
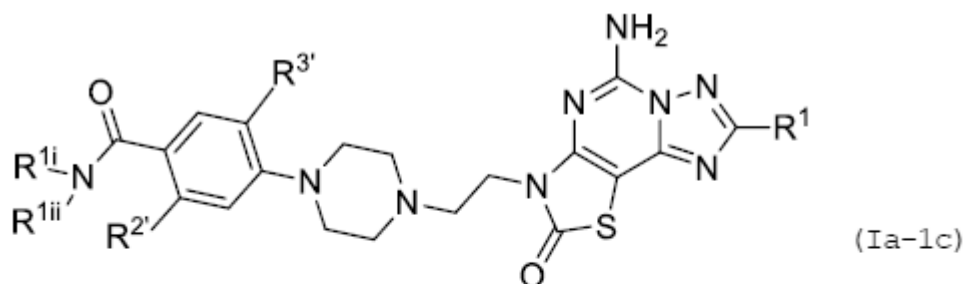
40 En una modalidad específica de la invención, R^{2"} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, 45 alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

50

En una modalidad preferida, R^{2"} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, 55 (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil) (alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido.

60 En una modalidad preferida, R^{2"} representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad, los compuestos preferidos de la Fórmula (Ia-1) son los de la Fórmula (Ia-1c) o (Ia-1d):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^3 son como se definen en la Fórmula (Ia);

$R^{1'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;

$R^{2'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;

R^{1i} y R^{1ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquencilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo; y

R^{2i} y R^{2ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquencilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo.

De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia-1c) o (Ia-1d):

R^1 y R^3 son como se definen en la Fórmula (Ia);

$R^{1'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;

$R^{2'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;

R^{1i} y R^{1ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino,

dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo; y

R^{2i} y R^{2ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo.

De acuerdo con una modalidad, en la Fórmula (Ia-lc) o (Ia-1d):

R^1 y R^3 son como se definen en la Fórmula (Ia);

$R^{1'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;

$R^{2'}$ representa H o halo, preferentemente H o F;

R^{1i} y R^{1ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo; y

R^{2i} y R^{2ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad específica de la invención, $R^{1'}$ representa H o halo. En una modalidad preferida, $R^{1'}$ representa H o F.

En una modalidad específica de la invención, $R^{2'}$ representa H o halo. En una modalidad preferida, $R^{2'}$ representa H o F.

En una modalidad específica de la invención, R^{1i} y R^{1ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquencilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterocicilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad preferida, R^{1i} y R^{1ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo.

alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad preferida, R^{1i} y R^{1ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, o heterociclilalquilaminocarbonilo.

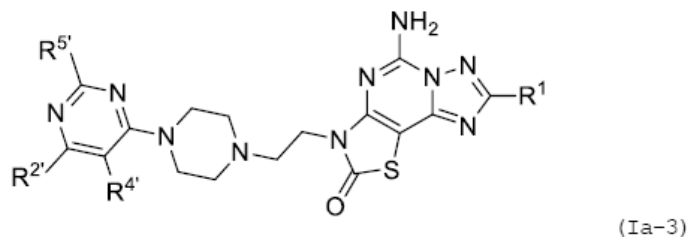
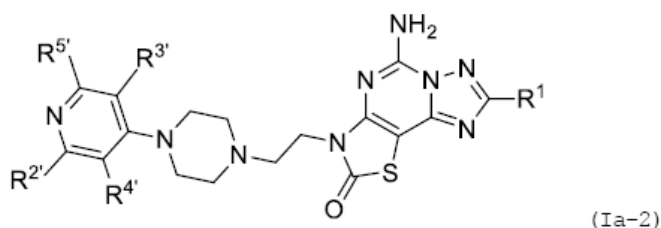
En una modalidad preferida, R^{1i} y R^{1ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo o heterociclilalquilaminocarbonilo.

En una modalidad específica de la invención, R^{2i} y R^{2ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxil, alquilo, alquenilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquiniarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo.

En una modalidad preferida, R^{2i} y R^{2ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil)aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo.

En una modalidad preferida, R^{2i} y R^{2ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heterociclilalquilo, dihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo o heterociclilalquilaminocarbonilo. En una modalidad preferida, R^{2i} y R^{2ii} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o dialquilaminoalquilo.

En una modalidad, los compuestos preferidos de la Fórmula (Ia) son los de las Fórmulas (Ia-2) o (Ia-3):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la Fórmula (Ia).

Los compuestos particularmente preferidos de la Fórmula I de la invención son los listados en la Tabla 1 a de aquí en adelante.

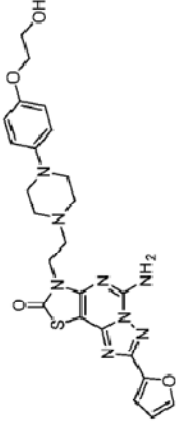
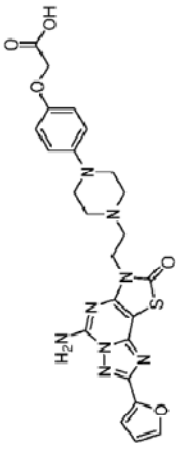
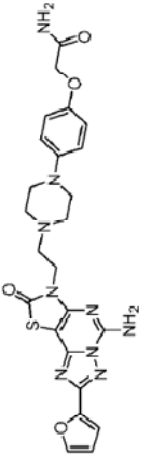
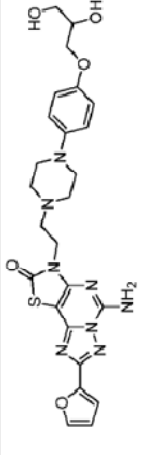
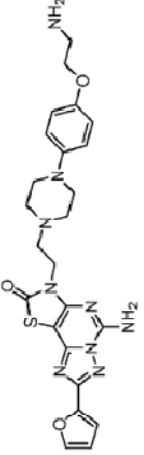
TABLA 1

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
1		3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2-fluorofenil)piperazina-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il)azolo[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidina-2(3H)-ona	577,60
2		5-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxoliazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	594,58
3		5-amino-3-(2-(4-(3-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	481,51
4		2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxoliazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetamida	571,56
5		(S) 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-metilulfinilictoxil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	586,66

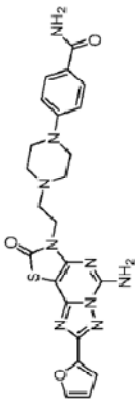
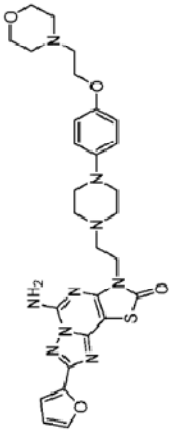
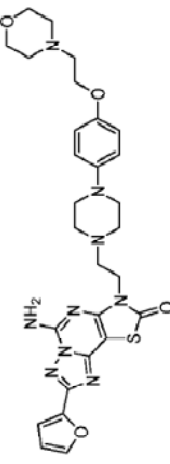
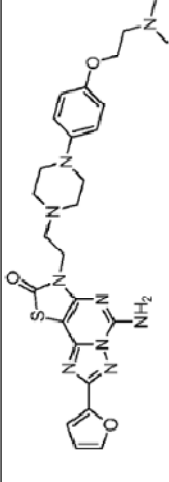
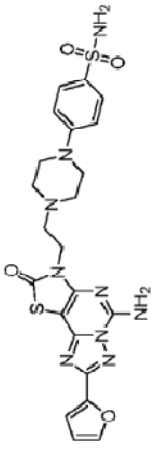
(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
6		(R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)etoxy)fenil)-piperazin-1-il)eti)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	586,66
7		(R,S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonil)etoxy)fenil)piperazin-1-il)eti)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	604,65
8a		(+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonil)etoxy)fenil)piperazin-1-il)eti)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	604,65
8b		(-)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonil)etoxy)fenil)piperazin-1-il)eti)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	604,65

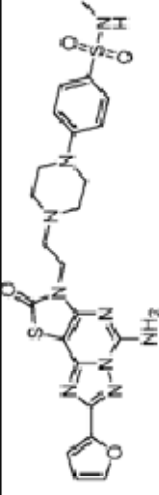
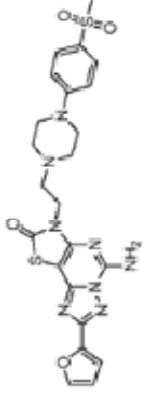
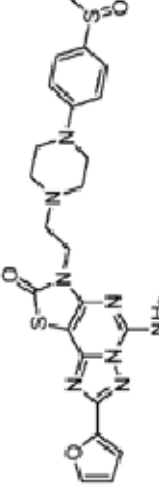
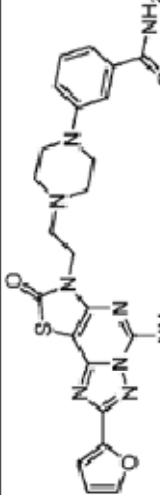
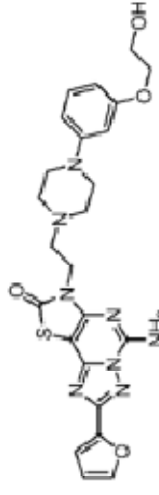
(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
9		5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-hidroxietoxi) fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	522,58
10		ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8- (furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin- 3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)fenoxi)acético	536,56
11		2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)- 2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin- 3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)fenoxi)acetamida	535,58
12		5-amino-3-(2-(4-(4-(2,3- dihidroxipropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	552,61
13		5-amino-3-(2-(4-(4-(2- aminoetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)- ona	521,60

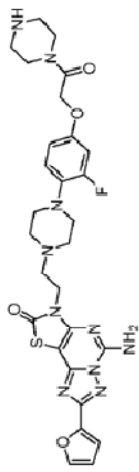
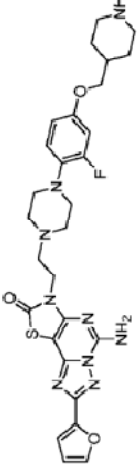
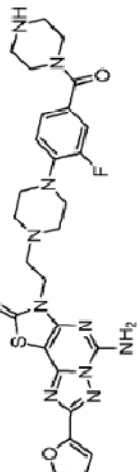
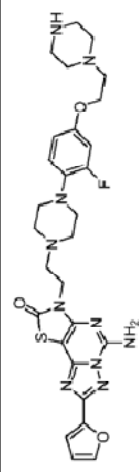
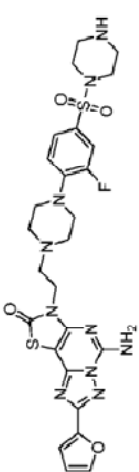
(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
14		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzamida	505.55
15		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilbenzamida	519.58
16		5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	591.68
17		5-amino-3-(2-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	549.65
18		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzenosulfonamida	541.61

(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PMI
19		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-1-yl)ethyl)piperazin-1-yl)benzenesulfonamida	555.63
20		5-amino-8-(furan-2-yl)-3-(2-(4-(4-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-yl)etil)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	540.62
21		5-amino-8-(furan-2-yl)-3-(2-(4-(4-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-yl)etil)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	524.62
22		3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-1-yl)etil)piperazin-1-yl)benzamida	505.55
23		5-amino-8-(furan-2-yl)-3-(2-(4-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-yl)etil)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	522.58

(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
24		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(piperazin-1-ylethoxy)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	622.67
25		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2- il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5- c]pirimidin-2(3H)-ona	593.68
26		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4- (piperazina-1-carbonil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2- il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5- c]pirimidin-2(3H)-ona	592.65
27		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2- (piperazin-1- il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8- (furan-2-il)triazol[5,4- e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	608.69
28		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4- (piperazin-1- il)sulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8- (furan-2-il)triazol[5,4- e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	628.70

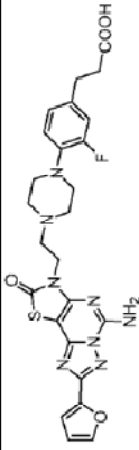
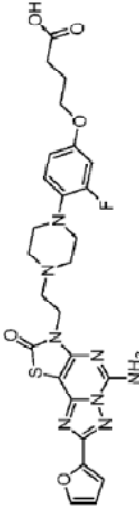
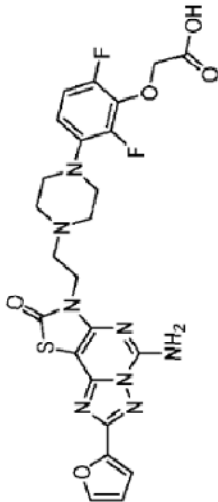
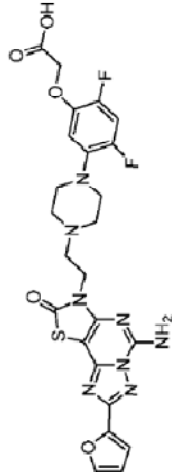
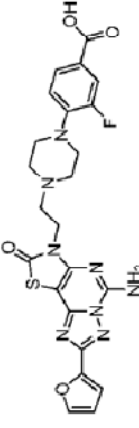
(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
29		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)fenil)piperazin-1-yl)etil)-8-(furan-2-yl)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	558.61
30		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-aminopropil)-3-fluorobenzamida	568.61
31		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilamino)etil) benzamida	580.64
32		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluorobenzamida	594.66
33		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-hidroxi)etil)benzamida	567.60
34		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxi)propil)-3-fluorobenzamida	597.62

(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
35		ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)acético	554.55
36		ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenoxi)acético	572.54
37		ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico	568.58
38		ácido (S)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico	568.58
39		ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoico	582.61

(continuación)

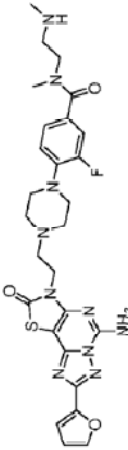
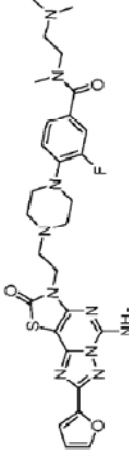
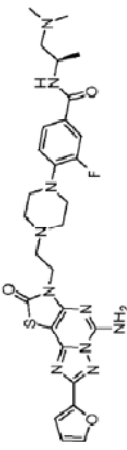
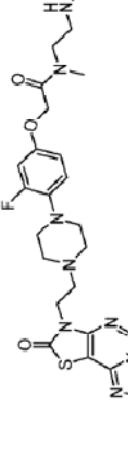
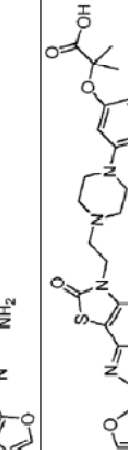
Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
40		ácido 3-(4-(4-(2-(5-amino-8- (furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)propanoico	552.58
41		ácido 4-(4-(4-(2-(5-amino-8- (furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)butanoico	582.61
42		ácido 2-(3-(4-(2-(5-amino-8- (furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)- il)etil)piperazin-1-il)-2,6-difluorofenoxi)acético	572.54
43		ácido 2-(5-(4-(2-(5-amino-8- (furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)- il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acético	572.54
44		ácido 4-(4-(2-(5-amino-8- (furan-2- il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzóico	524.53

(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
45		2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol-5,4-e[1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-yl)etil)pirazin-1-yl)-3-fluorofenoxi)etil)(metil)amino)acetamida	596.64
46		2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol-5,4-e[1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-yl)etil)pirazin-1-yl)-3-fluorofenoxi)etil)(metil)amino)acetamida	610.66
47		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirazin-1-yl)etil)-8-(furan-2-yl)triazol[5,4-e[1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	579.65
48		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)pirazin-1-yl)etil)-8-(furan-2-yl)triazol[5,4-e[1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	565.62
49		3-(2-(4-(4-((1H-1,2,4-triazol-3-yl)metoxi)-2-fluorofenil)pirazin-1-yl)etil)-5-amino-8-(furan-2-yl)triazol[5,4-e[1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	577.59

(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PMI
50		2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol-5-yl)-2,4-triazol-1,2,4-triazol-1,5-ciprimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida	610.66
51		2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol-5-yl)-2,4-triazol-1,5-ciprimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil) acetamida	624.69
52		2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol-5-yl)-2,4-triazol-1,5-ciprimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2- aminocetil)acetamida	596.64
53		ácido (R)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol-5-yl)-2,4-triazol-1,5-ciprimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico	568.58
54		2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol-5-yl)-2,4-triazol-1,5-ciprimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)acetamida	553.57

(continuación)			
Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
55		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-metil-N-(2-(metilamino)etil)benzamida	594.66
56		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-N-metilbenzamida	608.69
57		(R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-fluorobenzamida	608.69
58		2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)etil)acetamida	624.69
59		ácido 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-2-metilpropanoico	600.60

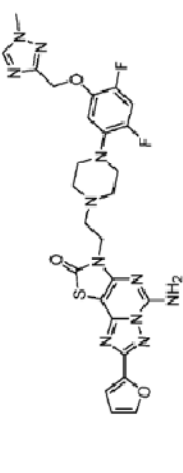
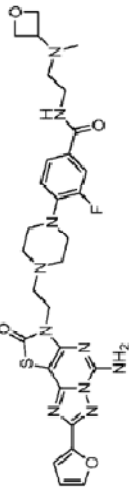
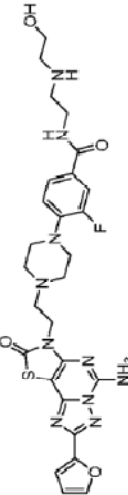
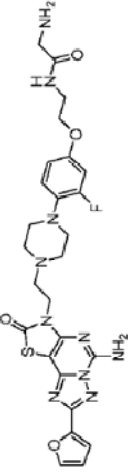
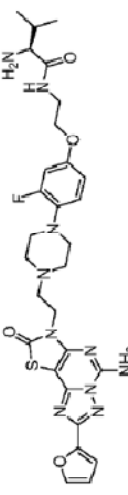
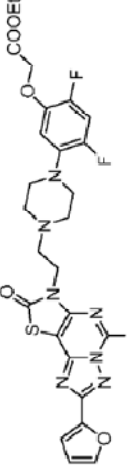
(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
60		ácido (S)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-((furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-yl)etil)piperazin-1-yl)-2,4-difluorofenoxi)propanoico	586.57
61		ácido (R)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-((furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-yl)etil)piperazin-1-yl)-2,4-difluorofenoxi)propanoico	586.57
62		2-(5-(4-(2-(5-amino-8-((furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-yl)etil)piperazin-1-yl)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-(metilamino)etil)acetamida	628.65
63		2-(5-(4-(2-(5-amino-8-((furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-yl)etil)piperazin-1-yl)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil) acetamida	642.68

(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
54		5-(4-(2-(5-amino-0-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-yl)ethyl)picerazin-1-yl)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluoro-N-metilbenzamida	625,69
55		ácido 4 (5 (4 (2 (5 amino 8 (furan 2 il) 2 oxotiazol [5,4 e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)picerazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)butanona	600,60
56		3 (2 (4 (5 ((1H tetrazol 5 il)metox) 2,4 difluorofenil)piperazin 1 il)etil)-5- amino-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	595,58
57		5 amino 3 (2 (4 (2 fluoro 4 ((1 metil 1H 1,2,4 triazol 3 il)metoxi) fenil)picerazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	591,62

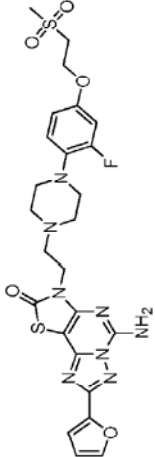
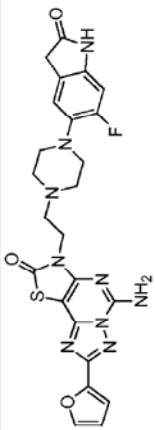
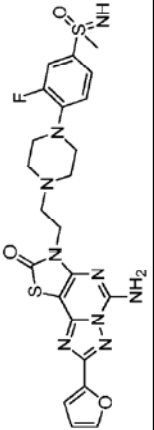
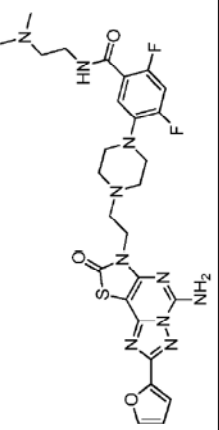
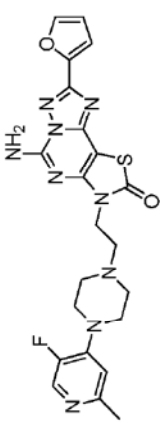
(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
68		5-amino-3-(2-(4-(2-(4-difluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	609,62
69		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metil oxetan-3-il)amino)etil)benzamida	636,70
70		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(2-hidroxi)etil)amino)etil)benzamida	610,67
71		2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)acetamida	596,64
72		(S)-2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)-3-metilbutanamida	638,72
73		etil 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) acetato	600,60

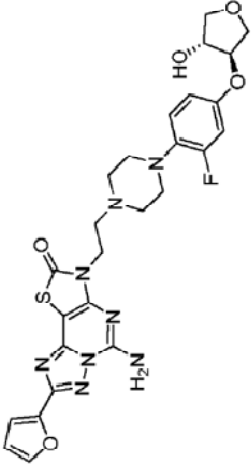
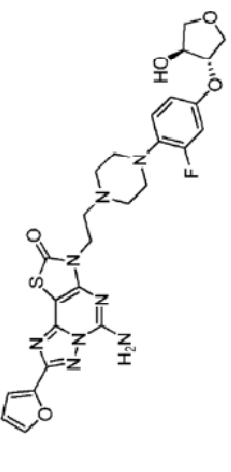
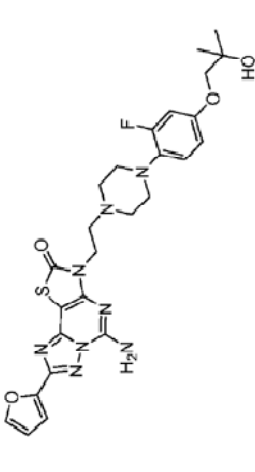
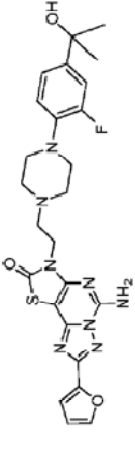
(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
74		2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) acetonitrilo	553.54
75		5-amino-8-(furan-2-yl)-3-(2-(4-(piridin-4-yl)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	463.52
76		5-amino-8-(furan-2-yl)-3-(2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	464.50
77		5-amino-3-(2-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	620.65

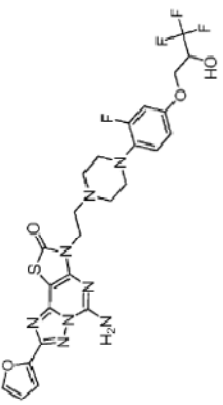
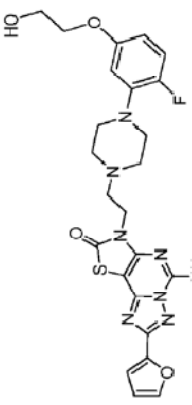
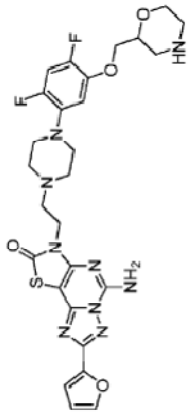
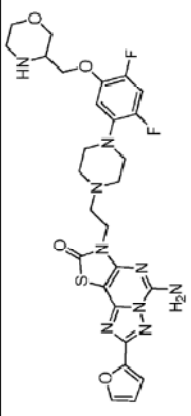
(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
78		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	602.66
79		5-amino-3-(2-(4-(6-fluoro-2-oxoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	535.55
80		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(S-metilsulfonimidol)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	557.62
81		5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluorobenzamida	612.65
82		5-amino-3-(2-(4-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	495.53

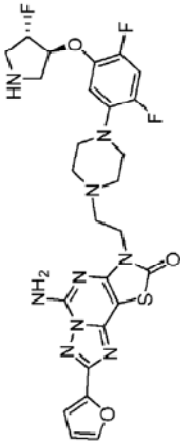
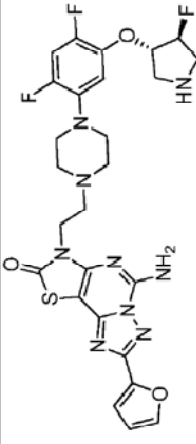
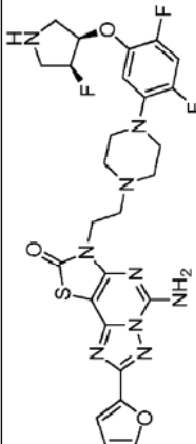
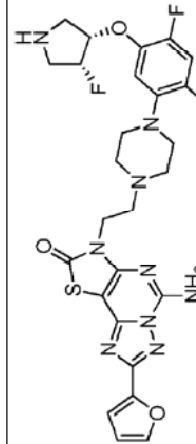
(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
83		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	582.61
84		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	582.61
85		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	568.62
86		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	538.60

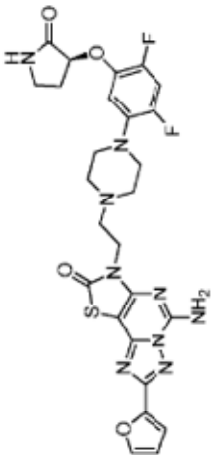
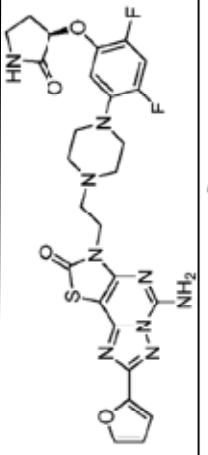
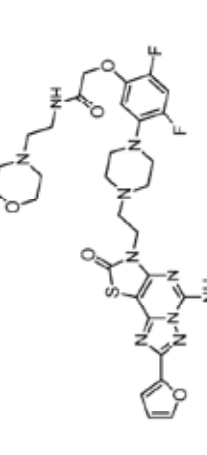
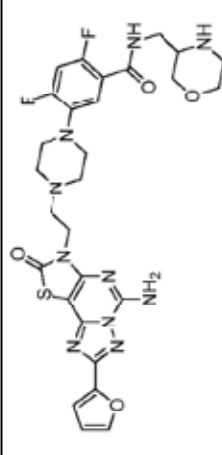
(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
87		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	608.57
88		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-5-(2-hidroxiétoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	540.57
89		5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	613.64
90		5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-3-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	613.64

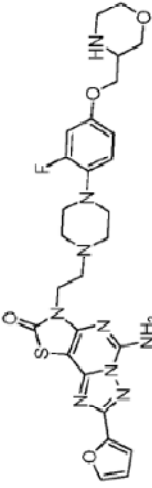
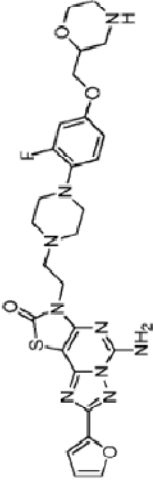
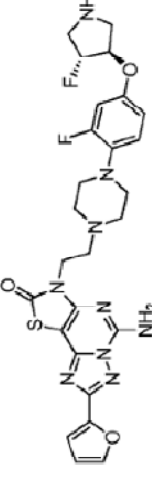
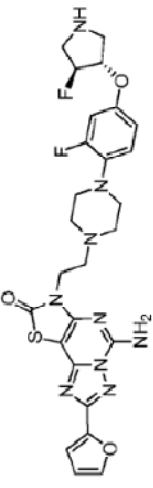
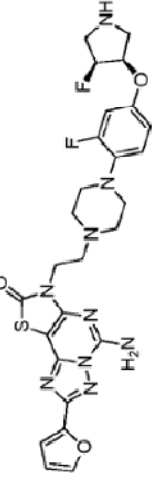
(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
91		5-amino-3-(2-(4-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-yl)oxy)piperazin-1-yl)ethyl)-8-(furan-2-yl)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	601.60
92		5-amino-3-(2-(4-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-yl)oxy)piperazin-1-yl)ethyl)-8-(furan-2-yl)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	601.60
93		5-amino-3-(2-(4-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-yl)oxy)piperazin-1-yl)ethyl)-8-(furan-2-yl)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	601.60
94		5-amino-3-(2-(4-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-yl)oxy)piperazin-1-yl)ethyl)-8-(furan-2-yl)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	601.60

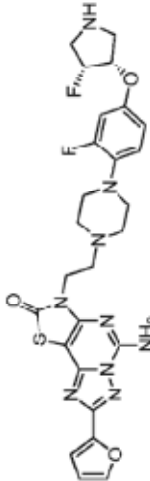
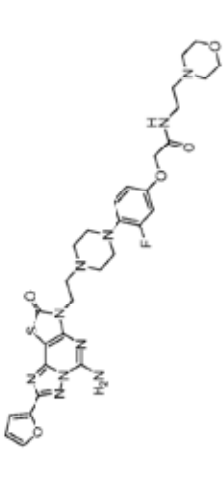
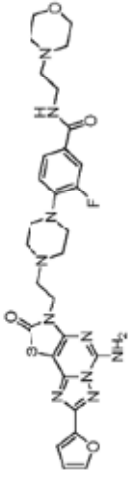
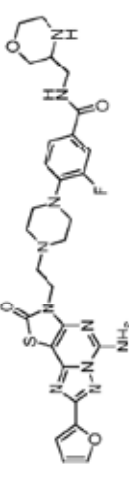
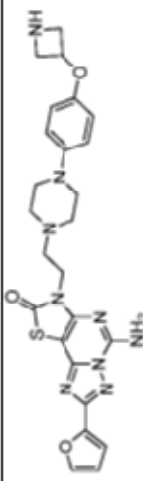
(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
95		(S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8- (furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin- 2(3H)-ona	597.60
96		(R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8- (furan-2-il)triazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin- 2(3H)-ona	597.60
97		2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)- 2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5- c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin- 1-il)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2- morfolinoetil)acetamida	684.72
98		5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2- oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5- c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin- 1-il)-2,4-difluoro-N-(morfolin-3-ilmetil)benzamida	640.66

(continuación)

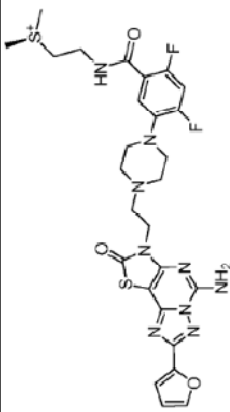
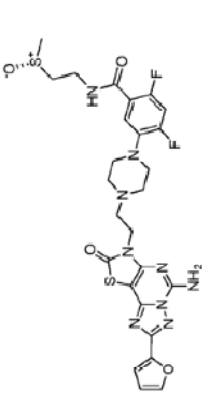
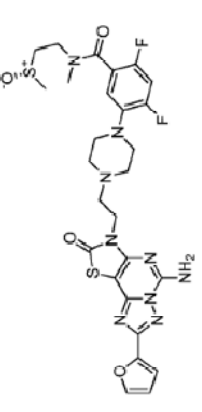
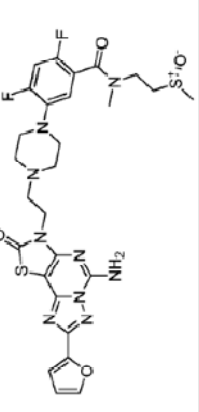
Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
99		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((3R,4R)-4-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethoxy-5,4-e]]1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	595,65
100		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((3R,4R)-4-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethoxy-5,4-e]]1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	595,65
101		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((3R,4R)-4-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethoxy-5,4-e]]1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	583,61
102		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((3S,4S)-4-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethoxy-5,4-e]]1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	583,61
103		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((3R,4S)-4-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethoxy-5,4-e]]1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	583,61

(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
104		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-ylidene)oxy)phenyl)piperazin-1-yl)etil)-8-(furan-2-yl)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	583.61
105		2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-ylidene)ethyl)piperazin-1-yl)-3-fluorofenoxi)-N-(2-morfolinoetil)acetamida	666.73
106		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-ylidene)ethyl)piperazin-1-yl)-3-fluoro-N-(2-morfolinoetil)benzamida	636.70
107		4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-3(2H)-ylidene)ethyl)piperazin-1-yl)-3-fluoro-N-(morfolin-3-ilmetil)benzamida	622.67
108		5-amino-3-(2-(4-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)piperazin-1-yl)etil)-8-(furan-2-yl)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pyrimidin-2(3H)-ona	533.61

(continuación)

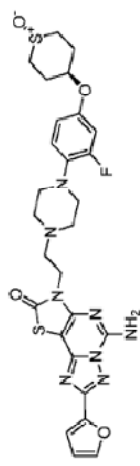
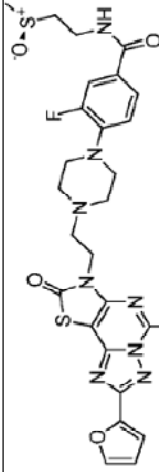
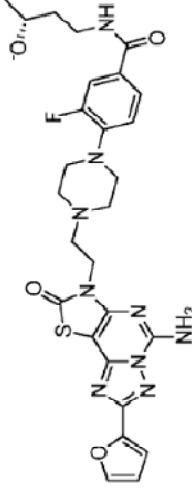
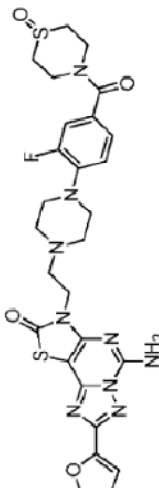
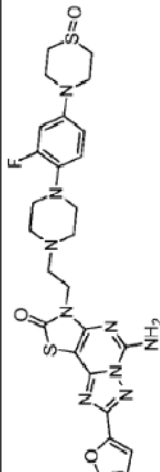
Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
109		(S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]imidazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	560.60
110		(R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]imidazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	560.60
111		5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1s,4s)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]imidazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	630.69
112		5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1r,4r)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]imidazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	630.69

(continuación)			
Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
113		(S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfini)etil) benzamida	631.68
114		(R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfini)etil) benzamida	631.68
115		(S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfini)etil) benzamida	645.70
116		(R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-yl)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfini)etil) benzamida	645.70

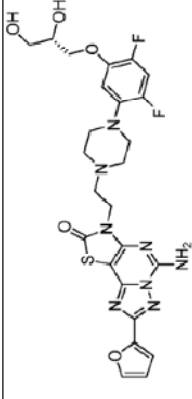
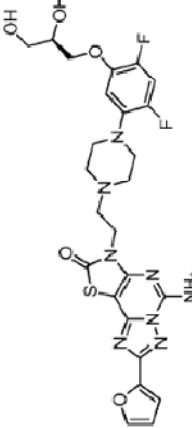
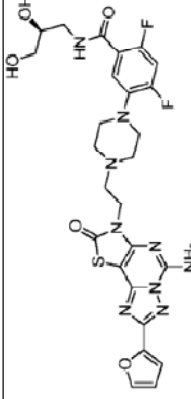
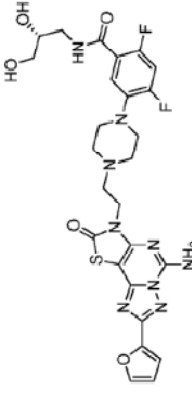
(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
117		5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oxidotiomorfolin-4-carbonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	643.69
118		5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oxidotiomorfolin)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	615.68
119		(R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	542.61
120		(S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	542.61
121		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((1s,4s)-1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	612.70

(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
122		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((1,4r-1-oxidotetrahydro-2H-pioplan-4-ii)oxi)fenil)piperazin-1-ii)etil)-8-(furan-2-ii)tiazol[5,4-e][1,2,4]tiazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	612.70
123		(S)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-ii)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]tiazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-ii)etil)piperazin-1-ii)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamida	613.69
124		(R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-ii)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]tiazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-ii)etil)piperazin-1-ii)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamida	613.69
125		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolin-4-carbonil)fenil)piperazin-1-ii)etil)-8-(furan-2-ii)tiazol[5,4-e][1,2,4]tiazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	625.70
126		5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolin)fenil)piperazin-1-ii)etil)-8-(furan-2-ii)tiazol[5,4-e][1,2,4]tiazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	597.69

(continuación)

Comp . No	Estructura	Nombre químico	PM
127		(S)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihydroxipropoxy)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	588.59
128		(R)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihydroxipropoxy)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	588.59
129		(S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-clidroxipropil)-2,4-difluorobenzamida	615.61
130		(R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-clidroxipropil)-2,4-difluorobenzamida	615.61

(continuación)

Comp. No	Estructura	Nombre químico	PM
131		5-amino-3-(2-(4-(4-(azetidin-3-iloxy)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	551.60
132		5-amino-3-(2-(4-(5-(5-(azetidin-3-iloxy)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	569.59
133		(S)-5-amino-3-(2-(4-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazol[5,4-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona	618.68

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la Tabla 1, el término “Cpd” significa compuesto.

Los compuestos de la Tabla 1 se nombraron usando ChemBioDraw® Ultra versión 12.0 (PerkinElmer).

- 5 Todas las referencias a compuestos de la Fórmula I y subfórmulas de los mismos incluyen referencias a enantiómeros, sales, solvatos, polimorfos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos.

- 10 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la Fórmula I y subfórmulas de los mismos y se definen de ahora en adelante, incluyendo polimorfos y cristales de los mismos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y los compuestos de la Fórmula I isotópicamente marcados y subfórmulas de los mismos.

- 15 Los compuestos de la Fórmula I y subfórmulas de los mismos pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como diferentes formas estereoisoméricas. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales y sus mezclas no racémicas. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero único, puede obtenerse por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente, o por métodos cromatográficos quirales como se conocen cada uno en la técnica. La resolución del producto final, un intermediario o un material de inicio puede realizarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica.

- 25 Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I y subfórmulas de los mismos incluyen la adición de ácido y las sales básicas de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodohidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, morfolina, 4-(2-hidroxietil) morfolina y zinc. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, bisulfato/sulfato, nitrato, citrato y acetato.

- 40 Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo ácido así como un grupo básico, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, y tales compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención. Cuando los compuestos de la invención contienen un heteroátomo donador de hidrógeno (e.g., NH), la invención también cubre sales y/o isómeros formados por transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo básico o átomo dentro de la molécula.

- 45 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I y subfórmulas de los mismos pueden prepararse por uno o más de estos métodos:

- 50 (i) haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula I con el ácido deseado;
(ii) haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula I con la base deseada;
(iii) eliminando un grupo de protección lábil a base de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula I o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido deseado; o
(iv) convirtiendo una sal del compuesto de la Fórmula I en otra por reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

- 55 Todas estas reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitarse de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse mediante evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

- 60 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable” pretende incluir todas las sales aceptables tales como acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio,

diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato(embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, hidrobromuro, tanato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isotionato, trietioduro, lactato, panoato, valerato y lo similar que pueden utilizarse como una forma de dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis o pueden utilizarse en formulaciones de liberación sostenida o profármacos. Dependiendo de la funcionalidad particular del compuesto de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las formadas a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, zinc y a partir de bases tales como amoníaco, etilendiamina, N-metil-glutamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfeniletilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano e hidróxido de tetrametilamonio.

Estas sales pueden prepararse mediante procedimientos estándar, e.g., haciendo reaccionar un ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando se encuentra presente un grupo básico, tal como amino, puede utilizarse como forma de dosificación una sal ácida, i.e., clorhidrato, bromhidrato, acetato, palmoato y lo similar.

Además, aunque en general, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, se debe tener en cuenta que la invención en su sentido más amplio también incluye sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden por ejemplo utilizarse, en el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos pueden utilizarse para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de los isómeros ópticamente activos de los compuestos de la Fórmula I anteriores.

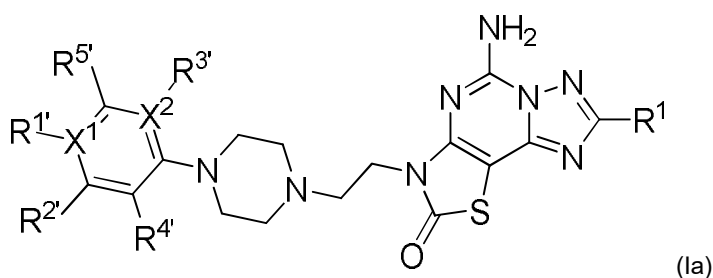
Los compuestos de la invención pueden estar en forma de solvatos farmacéuticamente aceptables. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I y subfórmulas de los mismos contienen cantidades estequiométricas o subestequiométricas de una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol o agua. El término "hidrato" se refiere a cuando dicho solvente es agua.

Además, en el caso de que se encuentre presente un grupo alcohol, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables, e.g., acetato, maleato, pivaloiloximetilo y lo similar, y los ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para utilizarse como formulaciones de liberación sostenida o profármaco.

Proceso de fabricación

Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse de diferentes maneras con reacciones conocidas por la persona experta en la materia.

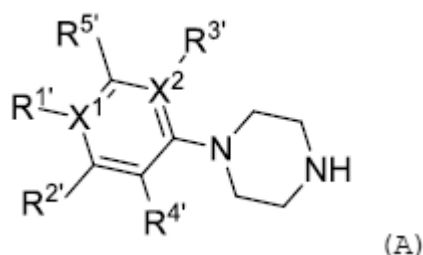
La invención se refiere además a un proceso para la fabricación de compuestos de la Fórmula (Ia):



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X¹, X², R¹, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} y R^{5'} son como se definen en la Fórmula (Ia);

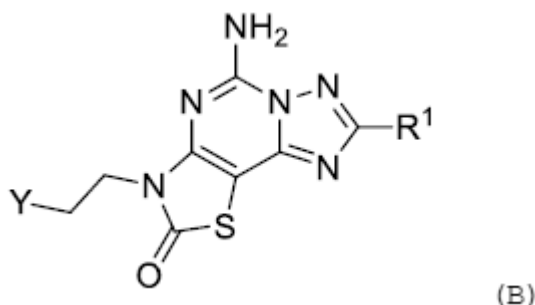
que comprende:

(a1) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (A)



en donde X¹, X², R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} y R^{5'} son como se definen en la Fórmula (Ia);

5 con un compuesto de la fórmula (B)



en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia);

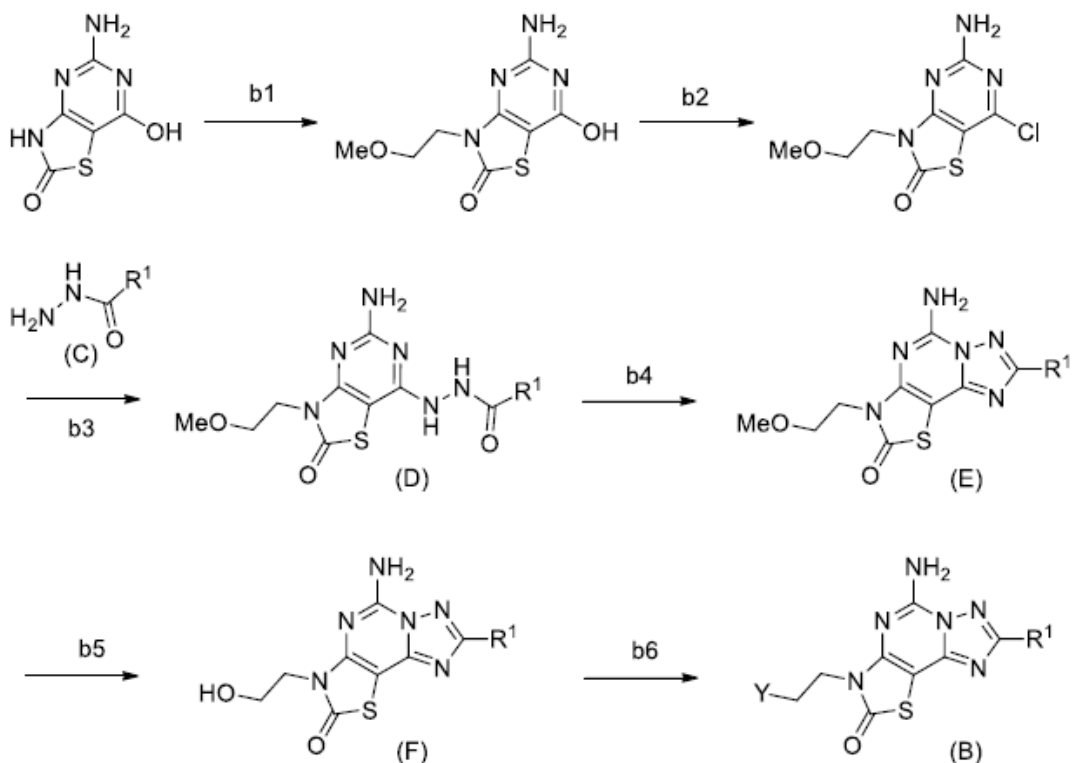
Y representa un halógeno (preferentemente yodo, bromo o cloro), un alquilsulfoniloxi que tiene 1-6 átomos de carbono (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluoro-metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene 6-10 átomos de carbono (preferentemente fenilo o p-tolilsulfoniloxi), o cualquier grupo saliente conocido por los de experiencia ordinaria en la técnica.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (a1) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de bases. En una modalidad específica, la etapa (a1) del proceso de la invención se realiza en presencia de bases seleccionadas del grupo que consiste de, pero no se limita a, TEA, DIPEA, Piridina, NaOH, K₃PO₄, K₂CO₃, Na₂CO₃, preferentemente DIPEA o TEA.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (a1) del proceso de la invención puede realizarse en presencia de un solvente adecuado tal como, pero no se limitan a, DMF, dioxano, THF, agua o mezclas de los mismos, preferentemente en DMF.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (a1) del proceso de la invención puede realizarse a una temperatura que varía de 20°C hasta aproximadamente 180°C, con o sin irradiación de microondas, durante un período que varía de 10 minutos hasta unas pocas horas, e.g. 10 minutos a 24 horas.

Los compuestos de la Fórmula (B) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema:



Etapa (b1): 5-Aminotiazol[4,5-d]pirimidina-2,7(3H,6H)-diona puede convertirse en 5-amino-7-hidroxi-3-(2-metoxietil)-2H,3H-[1,3]tiazol[4,5-d]pirimidin-2-ona.

5

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b1) puede realizarse mediante tratamiento con 1-bromo-2-metoxietano, 1-yodo-2-metoxietano, 1-mesil-2-metoxietano o 1-tosil-2-metoxietano, preferentemente 1-bromo-2-metoxietano.

10 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b1) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de bases. En una modalidad específica, la etapa (b1) se realiza en presencia de bases tales como, pero no se limitan a, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, NaH, CsOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , preferentemente ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio o NaH.

15 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b1) del proceso de la invención puede realizarse en presencia de un solvente adecuado tal como, pero no se limitan a, DMF, dioxano, THF, DMA, preferentemente en DMF.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b1) del proceso de la invención puede realizarse a una temperatura que varía de 20°C hasta aproximadamente 180°C , con o sin irradiación de microondas, durante un período que varía de 10 minutos hasta unas pocas horas, e.g. de 10 minutos hasta 24 horas.

20

Etapa (b2): 5-amino-7-hidroxi-3-(2-metoxietil)-2H, 3H-[1,3]tiazol[4,5-d]pirimidin-2-ona puede convertirse en 5-amino-7-cloro-3-(2-metoxietil)-2H,3H-[1,3]tiazol[4,5-d] pirimidin-2-ona.

25 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b2) puede realizarse en presencia de un agente de cloración, tal como, pero no se limitan a, POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , preferentemente POCl_3 .

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b2) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de un solvente adecuado, preferentemente en ausencia de solventes.

30

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b2) del proceso de la invención puede realizarse a una temperatura que varía de 20°C hasta aproximadamente 180°C , con o sin irradiación de microondas, durante un período que varía de 10 minutos hasta unas pocas horas, e.g. de 10 minutos hasta 24 horas.

Etapa (b3): 5-amino-7-cloro-3-(2-metoxietil)-2H,3H-[1,3]tiazol[4,5-d]pirimidin-2-ona puede convertirse a un compuesto de la Fórmula (D), en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia), al hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (C), en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia).

- 5 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b3) del proceso de la invención puede realizarse en presencia de una base adecuada.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b3) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de un solvente adecuado tal como etanol, propanol, metanol, THF, agua, dioxano o mezclas de los mismos, preferentemente en presencia de etanol.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b3) del proceso de la invención puede realizarse a una temperatura que varía de 20°C hasta aproximadamente 180°C, con o sin irradiación de microondas, durante un período que varía de 10 minutos hasta unas pocas horas, e.g. de 10 minutos hasta 24 horas.

15 Etapa (b4): el compuesto de la Fórmula (D), en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia), puede convertirse a un compuesto de la Fórmula (E), en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia).

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b4) del proceso de la invención puede realizarse en presencia de N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b4) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de hexametildisilazano.

25 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b4) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de un solvente adecuado, preferentemente en ausencia de solvente.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b4) del proceso de la invención puede realizarse a una temperatura que varía de 20°C hasta aproximadamente 180°C, con o sin irradiación de microondas, durante un período que varía de 1 hora hasta unas pocas horas, e.g. de 1 hora hasta 96 horas.

Etapa (b5): El compuesto de la Fórmula (E), en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia), puede convertirse a un compuesto de la Fórmula (F), en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia).

35 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b5) del proceso de la invención puede realizarse en presencia de BBr₃.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b5) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de un solvente adecuado tal como DCM, THF, preferentemente en presencia de DCM.

40 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b5) del proceso de la invención puede realizarse a una temperatura que varía de -20°C hasta aproximadamente 50°C, con o sin irradiación de microondas, durante un período que varía de 10 minutos hasta unas pocas horas, e.g. de 10 minutos hasta 24 horas.

45 Etapa (b6): El compuesto de la Fórmula (F), en donde R¹ es como se define en la Fórmula (Ia), puede convertirse a un compuesto de la Fórmula (B), en donde R¹ y Y son como se definen en la Fórmula (Ia).

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b6) del proceso de la invención puede realizarse utilizando cualquier reactivo conocido por los expertos en la técnica para la conversión de un alcohol en un haluro de alquilo, o en un éster alquil o aril sulfónico, dependiendo de la naturaleza de Y, tal como, pero no se limitan a, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, cloruro trifílico, anhídrido trifílico, SOCl₂, SO₂Cl₂, POCl₃, PCl₅, preferentemente cloruro de tosilo o cloruro de mesilo.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b6) del proceso de la invención puede realizarse en presencia de una base adecuada, tal como, pero no se limitan a TEA o DIPEA.

De acuerdo con una modalidad, la etapa (b6) del proceso de la invención puede realizarse en presencia o ausencia de un solvente adecuado tal como DMF, DCM, THF, preferentemente en presencia de DMF.

60 De acuerdo con una modalidad, la etapa (b6) del proceso de la invención puede realizarse a una temperatura que varía de -20°C hasta aproximadamente 50°C, con o sin irradiación de microondas, durante un período que varía de 10 minutos hasta unas pocas horas., e.g. de 10 minutos hasta 24 horas.

En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de la Fórmula I dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad inmediata de intermediarios necesarios; de nuevo, tales factores se aprecian por los de experiencia ordinaria en la técnica.

- 5 De acuerdo con un proceso general adicional, los compuestos de la Fórmula I pueden convertirse en compuestos alternativos de la Fórmula I, empleando técnicas de interconversión adecuadas muy conocidas por la persona experta en la materia.

- 10 Los compuestos de la Fórmula I y las fórmulas relacionadas pueden obtenerse además liberando los compuestos de la Fórmula I de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvolización o hidrogenólisis.

- 15 Los materiales de inicio preferidos para la solvolización o hidrogenólisis son los que se ajustan a la Fórmula I y fórmulas relacionadas, pero contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferentemente los que llevan un grupo de protección amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular los que llevan un grupo R*-N, en donde R* denota un grupo de protección amino, en lugar de un grupo HN, y/o los que llevan un grupo de protección hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo, los que se ajustan a la Fórmula I, pero llevan un grupo -COOR**, en donde R** denota un grupo de protección de hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.

- 20 También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos idénticos o diferentes estén presentes en la molécula del material de inicio. Si los grupos de protección presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden separarse selectivamente.

- 25 El término "grupo de protección amino" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino contra reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Típicos de tales grupos son, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Ya que los grupos de protección de amino se eliminan después de la reacción deseada (o
- 30 secuencia de reacciones), su tipo y tamaño además no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a los que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos o ácidos sulfónicos, y, en particular, grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y tolilo; ariloxialcanilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (ter-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbobenzoil"), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tal como Mtr. Los grupos de protección de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

- 40 El término "grupo de protección de hidroxilo" también se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo contra reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Típicos de tales grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, además
- 45 también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección de hidroxilo no son cruciales ya que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseadas; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos de protección de hidroxilo son, inter alia, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter-butilo y acetilo, en donde se prefieren particularmente bencilo y ter-butilo.

- 50 Los compuestos de la Fórmula I y las fórmulas relacionadas se liberan de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo de protección utilizado, por ejemplo, ácidos inorgánicos fuertes, tal como ácido clorhídrico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tal como ácido tricloroacético, TFA o ácidos sulfónicos, tal como el ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un
- 55 solvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesaria. Los solventes inertes adecuados son preferentemente orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, tal como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Las mezclas de los solventes antes mencionados son además adecuadas. El TFA se utiliza preferentemente en exceso sin la adición de un
- 60 solvente adicional, y el ácido perclórico se utiliza preferentemente en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión se encuentran ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C, preferentemente entre 15 y 30°C (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OtBu y Mtr pueden, por ejemplo, separarse preferentemente utilizando TFA en diclorometano o utilizando aproximadamente de 3 a 5N HCl en dioxano a 15-30°C, y el grupo FMOC puede separarse utilizando aproximadamente de 5 a 50% de solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°C.

Los grupos de protección que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado de oxadiazol del mismo) pueden separarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador metálico noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Los solventes adecuados en la presente son los indicados en lo anterior, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferentemente a 20-30°C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, con 5 a 10% de Pd/C en metanol o utilizando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°C.

Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter o etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetil-formamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Los ésteres pueden hidrolizarse, por ejemplo, utilizando HCl, H₂SO₄, o utilizando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas entre 0 y 100°C.

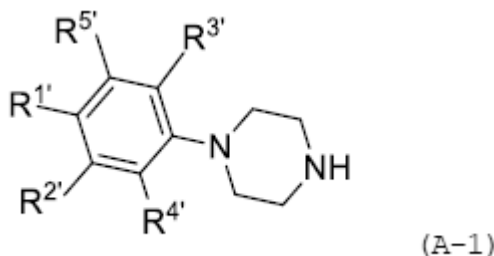
Además, los grupos amino libres pueden acilarse de manera convencional utilizando un cloruro o anhídrido de acilo o alquilarse utilizando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, ventajosamente en un solvente inerte, tal como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60°C y +30°C.

Para todos los métodos de protección y desprotección, ver Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups" ("Grupos de Protección"), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Grupos de Protección en Síntesis Orgánica"), Wiley Interscience, 3a edición, 1999.

Los esquemas de reacción descritos en la sección de ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

Intermediarios de Síntesis

La presente divulgación también se refiere a intermediarios de síntesis de la Fórmula (A)



y sales y solvatos de los mismos, en donde:

R^{1'} se encuentra ausente cuando X¹ es N; o cuando X¹ es C, R^{1'} representa H, halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclioxi, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterocicliilsulfonil alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino o alquilsulfonoalquilo;

dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxi, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil) amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;

R^{2'} representa H, halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonil carbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino o alquilsulfonoalquilo;

dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxi, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil) aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;

o R^{1'} y R^{2'} forman junto con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxi, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;

R^{3'} se encuentra ausente cuando X² es N; o cuando X² es C, R^{3'} representa H o halo, preferentemente H o F;

R^{4'} representa H o halo, preferentemente H o F; y

R^{5'} representa H o halo, preferentemente H o F,

Se describe que los intermediarios de síntesis de la Fórmula (A) utilizados en el proceso de la invención se seleccionan del grupo que consiste de:

- 1-(4-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-2-fluorofenil)piperazina;
- 1-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazina;
- 2-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)acetamida;
- (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil) piperazina;
- (R)-1-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil) piperazina;
- (R,S)-1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi) fenil)piperazina;
- (S)-1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi) fenil)piperazina; y
- (R)-1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi) fenil)piperazina.

Usos

La invención se dirige además a los compuestos de la invención o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como inhibidores de A2A.

Por consiguiente, en una modalidad particularmente preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula I y subfórmulas en particular las de la Tabla 1 anterior, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como inhibidores de A2A.

En la presente, también se describe un método para modular la actividad de A2A, en un paciente, preferentemente un animal de sangre caliente, y aún más preferentemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del compuesto, o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula I y subfórmulas en particular las de la Tabla 1 anterior, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso para aumentar el reconocimiento inmune y la destrucción de las células cancerosas.

Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles como medicamentos, en particular para la prevención y/o el tratamiento del cáncer.

La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en un método para el tratamiento o prevención del cáncer, que comprende administrar a una especie de mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente, también se describe el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir el cáncer.

En la presente, se describe además un método para retrasar en pacientes la aparición de cáncer que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.

Se conocen varios tipos de cáncer en la técnica. El cáncer puede ser metastásico o no metastásico. El cáncer puede ser familiar o esporádico. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: leucemia y mieloma múltiple. Los cánceres adicionales que pueden tratarse utilizando los métodos de la invención incluyen, por ejemplo, tumores sólidos benignos y malignos y tumores no sólidos benignos y malignos. En una modalidad específica, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, carcinoide, cervical, colorrectal, endometrial, glioma, cabeza y cuello, hígado, pulmón, melanoma, ovario, pancreático, próstata, renal, gástrico, tiroideo y urotelial. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de mama. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer carcinoide. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer cervical. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer colorrectal. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de endometrio. En una modalidad específica, el cáncer es el glioma. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de hígado. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de pulmón. En una modalidad específica, el cáncer es melanoma. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de ovario. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer pancreático. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de próstata. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer renal. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer gástrico. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer de tiroides. En una modalidad específica, el cáncer es cáncer urotelial.

Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a: cáncer del tracto biliar, cáncer cerebral (incluidos glioblastomas y meduloblastomas), cáncer de mama, carcinoide, cáncer cervical, coriocarcinoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer gástrico, glioma, cáncer de cabeza y cuello, neoplasmas intraepiteliales (incluidas la enfermedad de Bowen y la enfermedad de Paget), cáncer de hígado, cáncer de pulmón, neuroblastomas, cáncer oral (incluido el carcinoma de células escamosas), cáncer de ovario (incluidos los derivados de las células epiteliales, las células estromales y las células germinales y células mesenquimales), cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón (incluidos adenocarcinoma y tumor de Wilms), sarcomas (incluidos leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma y osteosarcoma), cáncer de piel (incluido melanoma, sarcoma de Kaposi, cáncer basocelular y cáncer de células escamosas), cáncer testicular que incluye tumores germinales (seminomas y no seminomas tales como teratomas y coriocarcinomas), tumores estromales, tumores de células germinales, cáncer de tiroides (incluyendo adenocarcinoma de tiroides y carcinoma medular) y cáncer urotelial.

Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a: cáncer de vías biliares, cáncer de cerebro (incluidos glioblastomas y meduloblastomas), cáncer de mama, cáncer cervical, coriocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico, neoplasmas intraepiteliales (incluidos la enfermedad de Bowen y la enfermedad de Paget), cáncer de hígado, cáncer de pulmón, neuroblastomas,

- cáncer oral (incluido el carcinoma de células escamosas), cáncer de ovario (incluidos los derivados de las células epiteliales, células estromales, células germinales y células mesenquimales), cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer renal (incluyendo adenocarcinoma y tumor de Wilms), sarcomas (incluido leiomioma, rhabdomioma, liposarcoma, fibrosarcoma y osteosarcoma), cáncer de piel (incluido melanoma, sarcoma de Kaposi, cáncer basocelular y cáncer de células escamosas), cáncer testicular que incluye tumores germinales (seminomas y no seminomas tales como teratomas y coriocarcinomas), tumores estromales, tumores de células germinales, y cáncer de tiroides (incluyendo adenocarcinoma de tiroides y carcinoma medular).
- 10 Los ejemplos de tumores no sólidos incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas hematológicos. Como se utiliza en la presente, un neoplasma hematológico es un término de la técnica que incluye trastornos linfoides, trastornos mieloides y leucemias asociadas al SIDA.
- 15 Los trastornos linfoides incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfocítica aguda y trastornos linfoproliferativos crónicos (e.g., linfomas, mielomas y leucemias linfoides crónicas). Los linfomas incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas de linfoma no de Hodgkin y los linfomas linfocíticos). Las leucemias linfoides crónicas incluyen, por ejemplo, leucemias linfoides crónicas de células T y leucemias linfoides crónicas de células B.
- 20 En la presente, se describe además el uso de los compuestos de la Fórmula I o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para la prevención y/o tratamiento de la fibrosis inducida por radiación, enfermedades del tejido conectivo (tales como, por ejemplo, síndrome de Sjögren, i.e., esclerodermia), infección crónica bacteriana (tal como, por ejemplo, *Helicobacter Pylori*), cicatrización anormal (queloides) y sepsis polimicrobiana.
- 25 En la presente, también se describe un método para retrasar en el paciente la aparición de fibrosis inducida por radiación, enfermedades del tejido conectivo (tal como por ejemplo el síndrome de Sjögren, i.e., esclerodermia), infección bacteriana crónica (tal como por ejemplo *Helicobacter Pylori*), cicatrización anormal (queloides) y sepsis polimicrobiana, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.
- 30

Formulaciones

- 35 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se indicó en lo anterior, la invención también cubre composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o
- 40 ingredientes activos. Otro objetivo de esta invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención, o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.
- 45 En la presente, también se describe el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para modular la actividad de A2A en un paciente, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención, o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 En general, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden formularse como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos compuestos.
- 55 Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), para administración por inhalación, por un parche cutáneo, por un implante, por un supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas, que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración, así como métodos y vehículos, diluyentes y excipientes para su uso en la preparación de los mismos, será claro
- 60 para la persona experta; haciéndose referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de tales preparaciones incluyen tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas,

- lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que generalmente se reconstituyen antes del uso) para administración como bolo y/o administración continua, que pueden formularse con vehículos, excipientes y diluyentes que son adecuados per se para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se utilizan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, rellenos, agentes conservadores, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del compuesto o compuestos activos contenidos en las mismas.
- 15 Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden empaquetarse adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blister, vial, botella, bolsita, ampolla o en cualquier otro portador o contenedor de dosis única o multidosis adecuado (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso.
- 20 Dependiendo de la afección a prevenirse o tratarse y la ruta de administración, el compuesto activo de la invención puede administrarse como una dosis diaria única, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de forma continua, e.g., utilizando una infusión por goteo.
- 25 Descripción de las Figuras de la Invención
- La Figura 1 es una gráfica que muestra el porcentaje de citocinas liberadas en linfocitos de sangre periférica, en presencia del agonista de A2a CGS24680, sobre la concentración del compuesto 7 de la presente invención. La Figura 1A se refiere a cultivos de células de sangre completa estimuladas con LPS y la Figura 1B se refiere a cultivos de células de sangre completa estimuladas con anti-CD3/CD28.
- 30 La Figura 2 es una gráfica que muestra el porcentaje de inhibición de pCREB en linfocitos de sangre periférica sobre la concentración del compuesto 4 de la presente invención.
- 35 La Figura 3 es una gráfica que muestra el porcentaje de citotoxicidad sobre la concentración excesiva de los compuestos 4 y 31 de la presente invención.
- Ejemplos
- 40 La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser representativos de modalidades específicas de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.
- Se utilizan las siguientes abreviaturas:
- 45 Boc: ter-Butoxicarbonilo,
BSA: Bis(trimetilsilil)acetamida o albúmina de suero bovino, dependiendo del contexto,
Comp: Compuesto,
DavePhos: 2-Diciclohexilfosfino-2'-bifenilo,
50 DCM: Diclorometano,
DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina,
DMF: Dimetilformamida,
DMSO: Dimetilsulfóxido,
eq.: Equivalente(s),
55 EtOAc: Acetato de etilo,
g: Gramo(s),
h: Hora(s),
HAS: Albúmina de suero humano,
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento,
60 HMDS: Hexametildisilazano,
l: Litro(s),
LCMS: Cromatografía líquida - espectrometría de masas
LHMDS: Bis(trimetilsilil)amida de litio,

- M: mol.L⁻¹,
 MeOH: Metanol,
 µg: Microgramo(s),
 µmol: Micromol(es),
 5 µl: Microlitro(s),
 mg: Miligramo(s),
 ml: Mililitro(s),
 mmol: Milimol(es),
 mM: mmol.L⁻¹,
 10 min: Minuto(s),
 mol: Mol(es),
 N: Normalidad,
 N₂: Nitrógeno,
 ng: Nanogramo(s),
 15 nM: nmol.L⁻¹,
 NMP: N-Metil-2-pirrolidona,
 NMR: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear,
 cuant.: Cuantitativo (rendimiento),
 SFC: Cromatografía de fluidos supercríticos,
 20 rt o RT: Temperatura ambiente,
 tBu: ter-Butilo,
 TEA: Trietilamina,
 TFA: Ácido trifluoroacético,
 THF: Tetrahidrofurano,
 25 TLC: Cromatografía en capa delgada,
 VTD: Secadora al vacío.

I. Ejemplos de química

- 30 Los datos de MS proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera:

Los LCMS se registraron utilizando Agilent 6130 o 6130B multimodo (ESI+APCI).

- 35 Métodos de LCMS:

Columna: XBridge C8 (50X4.6 mm) 5 µm; Método: A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en ACN, Velocidad de Flujo: 2.0 ml/min.

- 40 Columna: Zorbax extend C18 (50X4.6 mm) 5 µm; Método: A: NH₄OAc 10 mM en H₂O, B: ACN, Velocidad de Flujo: 1.2 ml/min.

Columna: Zorbax XDB C18 (50X4.6 mm) 3.5 µm; Método: A: 0.1% de HCOOH en H₂O, B: ACN, Velocidad de Flujo: 1.5 ml/min.

- 45 Columna: XBridge C8 (50X4.6 mm) 3.5 µm; Método: A: NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O, B: ACN, Velocidad de Flujo: 1.2 ml/min.

- 50 Los datos de NMR proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue: ¹H-NMR: Bruker DPX 400 MHz. Las abreviaturas para las multiplicidades observadas en los espectros de NMR son las siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), br (ancho).

La pureza por HPLC se evaluó con cualquiera de dos métodos:

- 55 Método XB0595TF; COLUMNA: XBridge C8 (50X4.6) mm, 3.5 µm; Gradiente de eluyentes de 0.1% TFA en H₂O a 0.1% TFA en ACN, Velocidad de Flujo: 2.0 ml/min.

Método: AM9010A3; COLUMNA: Phenomenex gemini NX - C18 (150X4.6), 3.0 µm; Gradiente de eluyentes de acetato de amonio 10 mM en agua para ACN, Velocidad de Flujo: 1.0 ml/min.

- 60 Método: XB0595NHC; COLUMNA: XBridge C8 (50X4.6) mm, 3.5 µm; Gradiente de eluyentes de bicarbonato de amonio 10 mM en agua para ACN, Velocidad de Flujo: 1.0 ml/min.

Los solventes, reactivos y materiales de inicio se adquirieron y utilizaron tal como se recibieron de los vendedores comerciales, a menos que se especifique de otro modo.

Los intermediarios y compuestos descritos a continuación se nombraron utilizando ChemBioDraw® Ultra versión 12.0 (PerkinElmer).

1.1 Síntesis de compuestos intermediarios

Intermediario 1: 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil metanosulfonato

Etapa 1: 2,6-diamino-5-tiocianatopirimidin-4-ol: A una solución agitada de Ácido acético (27500 ml) en un reactor a 25-30°C bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 2,6-diaminopirimidin-4-ol (500 g). Se agregó lentamente tiocianato de potasio (1586 g) y la temperatura se elevó a 90±5°C; hasta que la masa de reacción se convirtió en una solución transparente. Una vez que se convirtió en una solución transparente, la mezcla de reacción se enfrió a 15±5°C y se agregó bromo (633 g) en ácido acético (750 ml) gota a gota, se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó utilizando amoníaco acuoso (9000 ml) y se agitó durante 16 horas a 20±5°C. El precipitado formado se filtró y se enjuagó con agua (2500 ml) y metanol (1000 ml). El material húmedo se secó en VTD a 70°C durante 24 horas para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (206 g, cuant.). LCMS: 184.3 [M+1]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.64 (bs, 2H).

Etapa 2: 2,5-diaminotiazol[4,5-d]pirimidin-7-ol: A una solución agitada de 2,6-diamino-5-tiocianatopirimidin-4-ol (Etapa-1) (750 g, 4.09 mol) en THF (15 l) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 6750 ml) y la masa de reacción se calentó a 64±3°C durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 25±5°C durante 1 hora. El precipitado formado se filtró y se enjuagó con THF (2.25 l). El sólido húmedo se recogió en agua (6 l) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.5 l). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo sólido se lavó con agua (3.75 l) y se secó por succión durante 1 hora. El material húmedo se trató con agua (6 l) y se agregó bicarbonato de sodio (3 kg). La masa de reacción se agitó durante 4 horas, se filtró, se lavó con agua (3.75 l) y se secó en VTD durante 16 horas para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (580 g; 78%). LCMS: 184.2 [M+1]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.84 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 6.46 (s, 2H).

Etapa 3: 5-amino-7-hidroxitiazol[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona: Una mezcla caliente (80°C) de 2,5-diaminotiazol[4,5-d]pirimidin-7-ol (Etapa 2; 570 g, 3.11 mol) y NaNO₂ (570 g, 8.26 mol) en agua (5700 ml) se agregó lentamente a una solución caliente (80°C) de HCl Conc. (11400 ml, 15 vol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y la finalización de la reacción se controló por HPLC. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió a 15°C y se basificó a pH 12 con gránulos de NaOH. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, después se enfrió a 35°C y el pH se ajustó a 5-6 utilizando ácido clorhídrico concentrado. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (5 V) y se secó en VTD para proporcionar el producto como un sólido marrón pálido (286 g, 51%). LCMS: 185.6 [M+1]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 6.88 (s, 2H).

Etapa 4: 5-amino-3-(2-metoxietil)tiazol[4,5-d]pirimidin-2,7(3H, 4H)-diona: 5-amino-7-hidroxitiazol[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (36.2 g, 0.196 mol, 1 eq.) se tomó en DMF seco (600 ml) y se calentó a 90°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 90°C, después se enfrió a 30°C. A esta mezcla de reacción se agregó NaH al 60% (10.4 g, 1.1 eq.) lentamente y se agitó durante 30 minutos seguido de la adición de 1-bromo-2-metoxietano (32.83 g, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se calentó nuevamente a 100°C. La finalización de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró completamente y se purificó por cromatografía en columna utilizando DCM/Metanol (90:10) para proporcionar un sólido blanco (20 g, 41%). LCMS: 243.6 [M+1]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.10 (s, 1H), 6.92 (bs, 2H), 3.93 (t, J= 6 Hz, 2H), 3.57 (t, J= 6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H).

Etapa 5: 5-amino-7-cloro-3-(2-metoxietil)tiazol [4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona: 5-amino-7-hidroxi-3-(2-metoxietil)tiazol[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (10 g, 0.0412 mol) se trató con POCl₃ (100 ml) y se calentó a 90°C durante 18 horas en un tubo sellado. Después de la finalización de la reacción tal como se monitoreó por TLC, la mezcla de reacción se concentró y se agregó agua con hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7 utilizando NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido que se utilizó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (6.8 g, 63%). LCMS: 261.2 [M+1]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37 (s, 2H), 4.01 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.62 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H).

Etapa 6: N'-(5-amino-3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrotiazol[4,5-d]pirimidin-7-il)furan-2-carbohidrazida: 5-

amino-7-cloro-3-(2-metoxietil)tiazol[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (6.8 g, 0.026 mol) en etanol se agregó hidrazida de ácido furóico (4.9 g, 0.039 mol) y se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 19 horas. La reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró bajo presión reducida. A este residuo, se agregó Éter de Petróleo para producir un sólido que se filtró y se utilizó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (7.2 g, 79%). LCMS: 351.2 [M+1]⁺.

Etapa 7: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-metoxietil) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona: N'-(5-amino-3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrotiazol[4,5-d] pirimidin-7-il)furan-2-carbohidrazida (7.2 g, 0.20 mol) se trató con BSA (50.8 ml, 11 eq.) y HMDS (76 ml, 25 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 127°C durante 20 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó metanol (30 ml). El sólido que se precipitó se filtró y se lavó con éter de petróleo para producir un sólido blanquecino que se utilizó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (5.9 g, 87%). LCMS: 333.2 [M+1]⁺.

Etapa 8: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-hidroxietil) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona: A una solución de 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-metoxietil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (5.9 g, 0.017 mol) en DCM seco (100 ml) a -50°C, se agregó BBr₃ (11.5 g, 2.6 eq.) lentamente y se mantuvo durante 19 horas a 25-30°C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada (100 ml), después se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio al 10%, se filtró y se lavó con agua para producir un sólido amarillo pálido que se utilizó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (3.6 g, 65%). LCMS: 319.2 [M+1]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 2H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74-6.74 (m, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

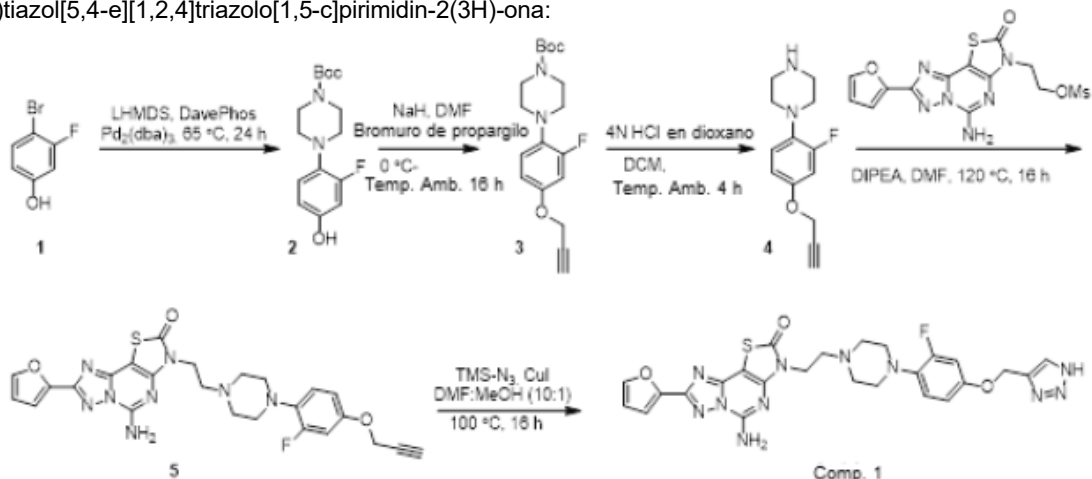
Etapa 9: 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil metano sulfonato: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-hidroxietil) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (3.6 g, 0.011 mol) se disolvió en DMF seco (95 ml) a 60°C hasta que la mezcla de reacción se volvió transparente. La masa de reacción se enfrió a 0°C y se agregó TEA (3 g, 3 eq.), seguido de cloruro de mesilo (1.6 g, 1.3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 horas. Una vez completada la reacción, se agregaron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) y se extrajeron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para producir el compuesto como un sólido amarillo que fué analíticamente puro para utilizarse en la siguiente etapa (3.0 g, 67%). LCMS: 397.2 [M+1]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.74-6.74 (m, 1H), 4.56 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H).

Intermediario 2: 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)-acetaldehído

A una solución agitada de 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-hidroxietil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el protocolo descrito para el Intermediario 1, Etapa 8, 3.6 g, 10.74 mmol) en THF (150 ml) se agregó una solución de IBX (15.04 g, 53.72 mmol) en DMSO(35 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de salmuera. Después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo (3.0 g, 75%) obtenido se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS 317 [M+1]⁺.

1.2 Síntesis de compuestos finales

Ejemplo 1: 3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-(8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona:



Etapa 1: ter-butil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una mezcla de 4-bromo-3-fluorofenol (10 g, 0.052 mol), ter-butil piperazin-1-carboxilato (11.70 g, 0.063 mol), DavePhos (0.515 g, 0.001 mol) y Pd2(dba)3 (0.958 g, 0.001 mol) se agregó LHMDS (115 ml de solución 1.0 M en THF, 0.115 mol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24 horas y se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción cruda se neutralizó con NH4Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (2.25 g, 14.5%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 296.15; observado: 297.2 (M+1).

Etapa 2: ter-butil 4-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (3): A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0.7 g, 0.0304 mol) en DMF (10 ml) se agregó ter-butil hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (2, 4.5 g, 0.0152 mol) en DMF (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y después se agregó bromuro de propargilo (2.71 g, 0.0228 mol) en DMF (10 ml) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se trató con NH4Cl saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera saturada, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 40%/Hexano como eluyente) para producir ter-butil 4-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazin-1-carboxilato como un líquido gomoso marrón (3.6 g, 70.8%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 334.17; observado: 335.2 (M+1).

Etapa 3: 1-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil) piperazina (4): A una solución agitada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (3, 3.6 g, 10.8 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C, se agregó a gotas HCl 4 N en dioxano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La sal se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo presión reducida para producir 1-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazina como un sólido marrón (2.5 g, 99.2%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 234.12; observado: 235.2 (M+1).

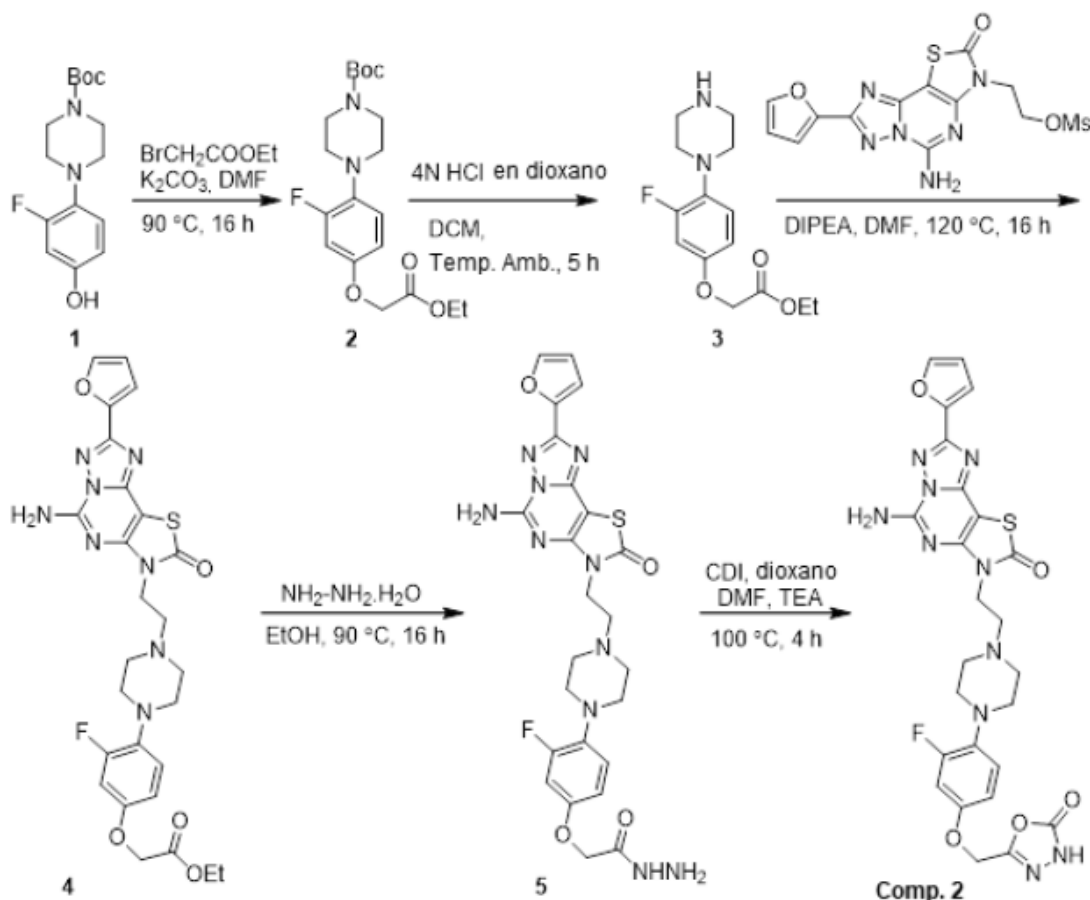
Etapa 4: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (5): A una mezcla de 1-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazina (4, 1 g, 4.3 mmol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metanosulfonato (0.9 g, 2.2 mmol) en N,N-Dimetilformamida (15 ml), se agregó DIPEA (0.6 ml, 68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC y LCMS), la masa de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con una mezcla de dietiléter y acetonitrilo para producir 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona como un sólido marrón (0.7 g, 57.8%); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.63%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 534.16; observado: 534.8 (M+1).

Etapa 5: 3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-(8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 1): A una solución agitada de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (5, 0.4 g, 0.7 moles) en DMF (4.5 ml) y MeOH (0.5 ml) se agregó yoduro de cobre (0.030 g, 0.014 mmol) a TA. A la mezcla de reacción se agregó a gotas trimetilsilil azida (0.2 ml, 1.4 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C y se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC), la mezcla de reacción se

extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto se enriqueció adicionalmente lavando con dietiléter y acetonitrilo (50:50) para producir el Compuesto 1: 3-(2-(4-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)-piperazin-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]

5 triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona como un sólido marrón (0.115 g, 26.6%). Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.08%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 577.18; observado: 578.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 15.12 (brs, 1H), 8.32 (brs, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.79-6.73 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 6H).

10 Ejemplo 2: 5-((4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



15 Etapa 1: ter-butil 4-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una solución agitada de ter-butil 4-(2-fluoro-4)-(hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 2 g, 6.75 mmol) y bromoacetato de etilo (1.67 g, 10.0 mmol) en N,N-Dimetilformamida (15 ml), se agregó K_2CO_3 (2.76 g, 20.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se

20 secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20%/Hexano como eluyente) para producir el producto como un líquido marrón (1.9 g, 73.6%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 382.19; observado: 383.0 (M+1).

25 Etapa 2: acetato de etil 2-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)(3): A una solución helada de ter-butil 4-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (2, 1.9 g, 5.0 mmol) en diclorometano, se agregó HCl 4 N en dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. Después de completar la reacción (TLC), la masa de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el producto como un líquido marrón (1.00 g, 71.4%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado:

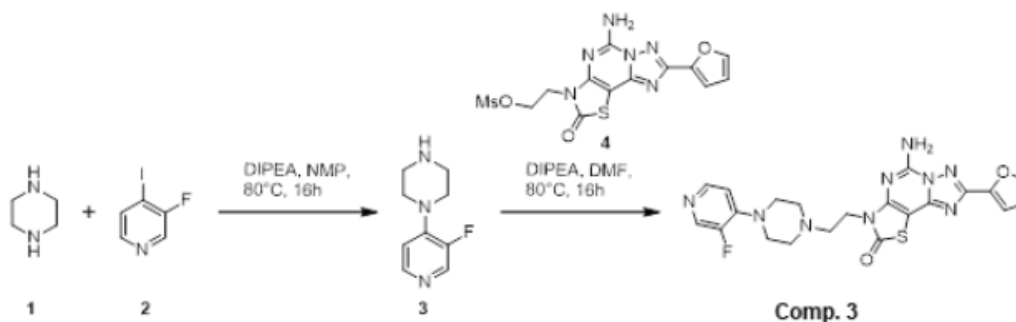
30 282.14; observado: 283.1 (M+1).

Etapa 3: acetato de etil 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi) (4): A una mezcla de acetato de etil 2-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi) (3, 1.0 g, 3.52 mmol) y metanosulfonato de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil (1.12 g, 2.82 mmol) en N,N-Dimetilformamida (15 ml), se agregó DIPEA (1.3 g, 11.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó por recristalización con una mezcla de dietiléter:acetonitrilo (1:1) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (0.70 g, 42.5%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 582.18; observado: 583.0 (M+1).

Etapa 4: 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)acetohidrazida (5): A una solución de acetato de etil 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi) (4, 0.2 g, 0.34 mmol) en etanol (20 ml), se agregó hidrato de hidrazina (50 mg, 1.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó por recristalización con una mezcla de dietiléter y acetonitrilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 76.9%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 568.18; observado: 569.0 (M+1).

Etapa 5: 5-((4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (Compuesto 2): A una suspensión del compuesto 5 (0.158 g, 0.27 mol) en 1,4-dioxano (10 ml) y DMF (1 ml), se agregó TEA (0.084 g, 0.83 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó por purificación de HPLC prep. para obtener el compuesto del título 2 como un sólido blanco (21 mg, 12.7%); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.33%; LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 594.16; observado: 595.1 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.52 (brs, 1H), 8.32 (brs, 2H), 7.96 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 2.0 y 8.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 6H).

Ejemplo 3: 5-amino-3-(2-(4-(3-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona

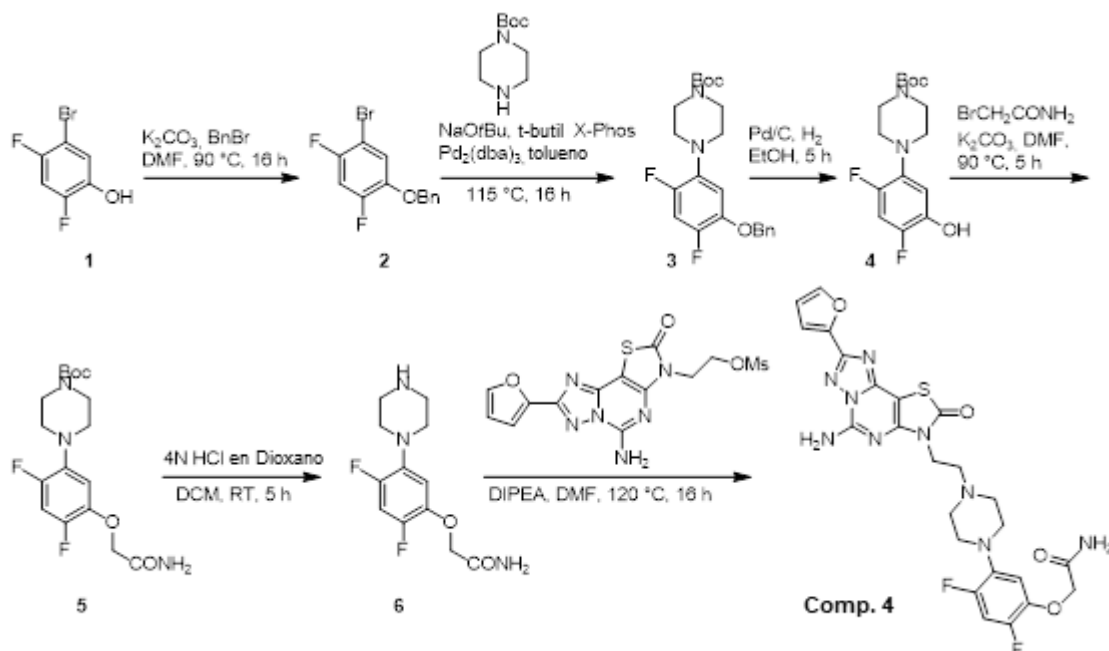


Etapa 1: 1-(3-fluoropiridin-4-il)piperazina (3): A una solución agitada de 3-fluoro-4-yodopiridina (2, 2 g, 4.48 mmol, 1 eq.) en NMP (20 ml), DIPEA (0.694 g, 5.38 mmol, 1.2 eq.) y piperazina (1, 0.484 g, 6.72 mmol, 1.5 eq.) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se colocó en agua y se liofilizó. El sólido gomoso obtenido se trituró con dietiléter y n-pentano para producir 1-(3-fluoropiridin-4-il)piperazina, 3 (0.750 g, 92%) como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 181.21; Observado: 182.2 (M+1).

Etapa 2: 5-amino-3-(2-(4-(3-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 3): A una solución de 1-(3-fluoropiridin-4-il)piperazina (3, 0.071 g, 0.392 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml), se agregaron a temperatura ambiente 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[4,5-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-1(2H)-il)etil metano sulfonato de etilo (4, 0.150 g, 0.392 mmol, 1.03 eq.) y DIPEA (0.100 g, 0.775 mmol, 2 eq.). La reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por HPLC preparativa de fase

inversa para producir el Compuesto 3 del título como un sólido de color marrón (0.013 g, 7%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 481.51; Observado; 482 (M+1). Pureza por HPLC (XB0595TF.M): 97.75%.

Ejemplo 4: 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetamida



Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)-5-bromo-2,4-difluorobenceno (2): A una solución de 5-bromo-2,4-difluorofenol (1, 20 g, 95.69 mmol) y bromuro de bencilo (18 g, 105.26 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se agregó K₂CO₃ (39.62 g, 287.08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (5% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (24 g, 85%). LCMS (ion negativo ESI); m/z: calculado: 297.98; Observado; 296.8 (M-1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.60-7.67 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 5H), y 5.20 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 4-(5-(benciloxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (3): A una solución de 1-(benciloxi)-5-bromo-2,4-difluorobenceno (2, 24 g, 80.08 mmol), N-Boc piperazina (16.55 g, 88.88 mmol) y ter-butoxido de sodio (17.06 g, 177.77 mmol) en tolueno (200 ml), se agregó t-Bu Xphos (3.43 g, 8.08 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se agregó Pd₂(dba)₃ (3.69 g, 4.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 16 horas y después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hexano al 12-15%) para obtener el compuesto del título como un aceite marrón claro (18 g, 55.14%); LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 404.19; Observado; 405 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34-7.38 (m, 5H), 7.26 (t, J = 11.60 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.90 (t, J = 4.8 Hz, 4H), y 1.42 (s, 9H).

Etapa 3: ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil) piperazin-1-carboxilato (4): A una solución transparente de ter-butil 4-(5-(benciloxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (3, 18 g, 44.55 mmol) en etanol (180 ml), se agregó Pd-C al 10% (2.7 g, 15% en peso) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se lavó con metanol (500 ml). El filtrado se concentró y se trituroó con dietiléter para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (13 g, 92.6%); LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 314.14; Observado; 315.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.91 (t, J = 4.80 Hz, 4H), y 1.49 (s, 9H).

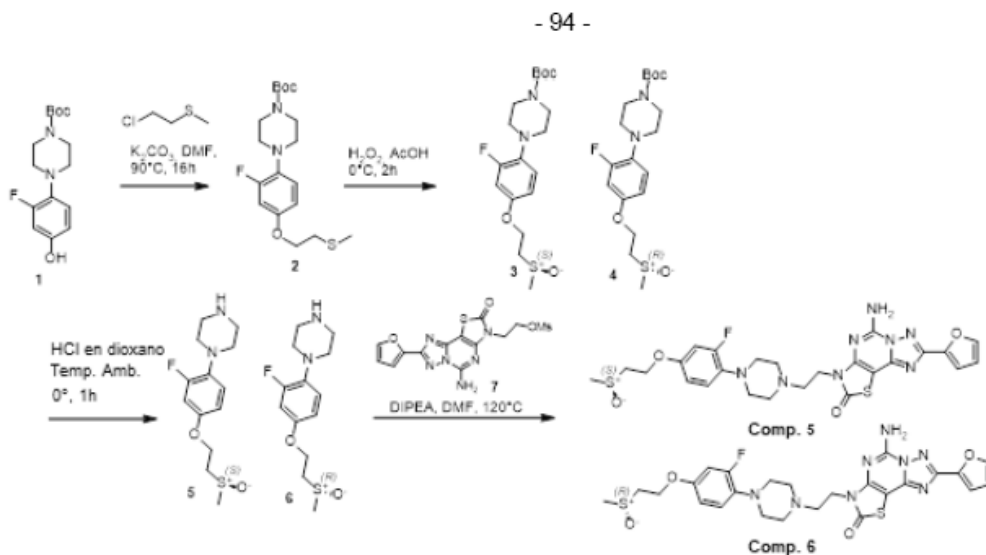
Etapa 4: ter-butil 4-(5-(2-amino-2-oxoetoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (5): A una suspensión de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (4, 10 g, 31.7 mmol) y bromoacetamida (5.25 g,

38.09 mmol) en N,N-Dimetilformamida (100 ml), se agregó K_2CO_3 (13.14 g, 95.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 5 horas y se monitoreó por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (9.5 g, 80.7%); LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 371.17; Observado: 372.2 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.92 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.66 (brs, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.61 (t, J = 5.20 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 4.40 Hz, 4H), y 1.51 (s, 9H).

Etapa 5: 2-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)acetamida (6): A una solución helada de ter-butil 4-(5-(2-amino-2-oxoetoxi)-2,4-difluorofenil)-piperazin-1-carboxilato (5, 8.0 g, 21.5 mmol) en DCM, se agregó HCl 4 N en dioxano (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. Después de completar la reacción (TLC), la sal de HCl se filtró. La sal se disolvió en metanol y se neutralizó utilizando resina depuradora de ácido Tosic para obtener la base libre como un sólido blanquecino (3.5 g, 59.9%); LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 271.11; Observado: 272.1 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.49 (brs, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.25 (t, J = 11.60 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), y 2.81-2.86 (m, 8H).

Etapa 6: 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetamida (Compuesto 4): A una mezcla de 2-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)acetamida (6, 3.5 g, 12.91 mmol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)-etil metano sulfonato (5.88 g, 14.84 mmol) en N,N-Dimetilformamida (70 ml), se agregó DIPEA (8.33 g, 64.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC y LCMS), la masa de reacción se concentró a la mitad del volumen bajo presión reducida y se enfrió a 0°C. El producto se precipitó como un sólido amarillo pálido. Se filtró y se secó. Como la pureza no era buena, se suspendió en DMSO (150 ml) y se calentó a 110°C durante 1 hora y se filtró bajo condiciones calientes. El filtrado se enfrió a 0°C, se diluyó con MeOH y después se agregó agua lentamente para facilitar la precipitación. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y se filtró. El sólido se lavó con agua y metanol para obtener el compuesto 4 como un sólido amarillo claro (2.5 g, 34%). Pureza por HPLC (XB_0595TF.M): 92.4%; LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 571.16; Observado: 572.0 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.00 Hz, 2H), y 2.63 (m, 4H).

Ejemplos 5 y 6: (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona y (R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona:



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una solución de ter-butil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil) piperazin-1-carboxilato (1, 0.3 g, 1.102 mmol, 1 eq.) y 1-cloro-2-metilsulfanil-etano (0.168 g, 1.519 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se agregó K_2CO_3 (0.419 g, 3.027 mmol, 2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la

mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (50% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (0.3 g, 53%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 370.48; Observado; 370.9 (M+). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.02 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 3.45 (d, J = 4.40 Hz, 4H), 2.80-2.86 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), y 1.42 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil) piperazin-1-carboxilato (3, 4): A una solución helada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (2, 0.3 g, 0.809 mmol, 1 eq.) en ácido acético (10 ml), se agregó a gotas peróxido de hidrógeno (0.187 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la reacción de finalización (TLC), la mezcla de reacción se vertió en solución de NaOH 4N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (80% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (0.29 g, 93%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 386.48; Observado; 387.9 (M+1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.02-7.04 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 2H), 3.45 (d, J = 4.52 Hz, 4H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), y 1.41 (s, 9H).

La mezcla racémica (0.29 g) se sometió a separación quiral mediante SFC (se disolvieron 0.29 g de la muestra en 3 ml de metanol), fase móvil columna Lux A1: 70:30 (A:B), A = CO_2 líquido, B = metanol, Velocidad de Flujo: 0.9 ml/min; longitud de onda: 220 nm) para producir 130 mg del pico 1 (3) y 130 mg del pico 2 (4) como un sólido blanquecino, respectivamente. Nota: El pico 1 de la purificación de SFC se consideró arbitrariamente como isómero (S) y el pico 2 se consideró como el isómero (R).

Síntesis del Compuesto 5:

Etapa 3: Síntesis de (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazina (5): A una solución helada de ter-butil (S)-4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil) etoxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato (3, 0.13 g) en diclorometano (1 ml), se agregó HCl 4 M en dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo obtenido se trituró con dietiléter. Después se disolvió en metanol, se pasó a través de resina de carbonato de Si para hacer la base 5 libre (0.094 g, 59%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 286.37; Observado; 287 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 5): Una mezcla de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (7, 0.11 g, 0.303 mmol, 1 eq.), (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)-etoxi)fenil)piperazina (5, 0.094 g, 0.33 mmol, 1.1 eq.) y diisopropil etil amina (0.195 g, 1.514 mmol, 5 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró. El residuo crudo obtenido se sometió a purificación por HPLC preparativa para producir el compuesto 5 como un sólido blanquecino (5 mg). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 586.66; Observado; 587.2 (M+1). Pureza por HPLC (XB0595TF.M): 91.67%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (s, 2H), 7.95-7.96 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.73-6.74 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.87 (m, 5H), y 2.63 (m, 8H).

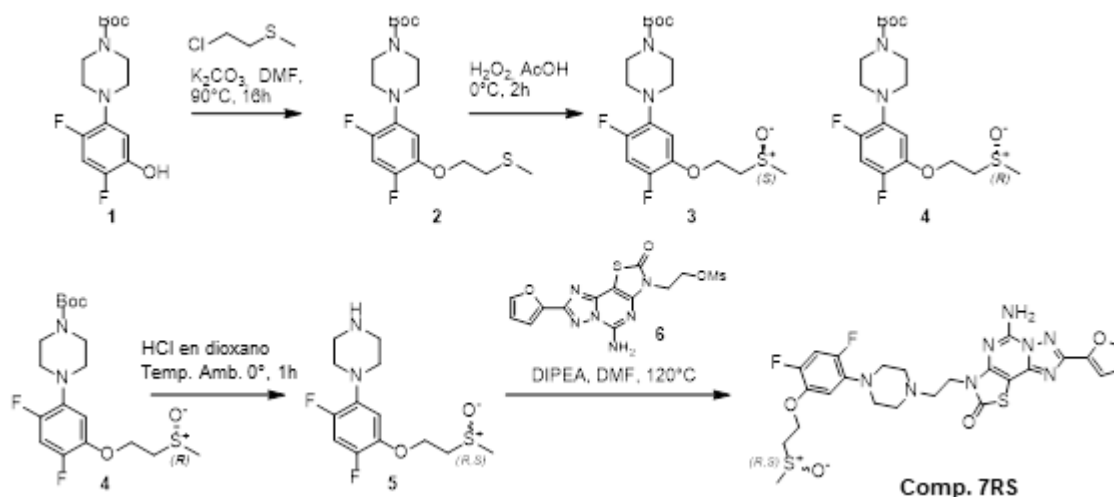
Síntesis del Compuesto 6:

Etapa 1: (R)-1-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi) fenil)piperazina (6): A una solución helada de ter-butil (R)-4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato (4, 0.13 g) en diclorometano (1 ml), se agregó HCl 4 M en dioxano (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo crudo obtenido se trituró con dietiléter. Después se disolvió en metanol, se pasó a través de resina de carbonato de Si para hacer la base libre 6 (0.094 g). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 286.37; Observado; 287 (M+1).

Etapa 2: (R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 6): Una mezcla de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil metanosulfonato (7, 0.11 g, 0.303 mmol, 1 eq.), (R)-1-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)-etoxi)fenil)piperazina (6, 0.094 g, 0.33 mmol, 1.1 eq.) y diisopropil etil amina (0.195 g, 1.514 mmol, 5 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró. El producto crudo obtenido se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto 6 como un sólido blanquecino (3 mg) LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 586.66; Observado; 587.2 (M+1). Pureza por HPLC (XB0595TF.M): 96.6%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (ancho s, 2H), 7.95-7.95 (s, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.86 (s, 4H), y 2.62-2.70 (m, 8H).

Ejemplos 7, 8a y 8b: (R,S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)-fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona, (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona y (-)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona.



Etap 1: Síntesis de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(2-(metiltio)etoxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una solución de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 0.5 g, 1.591 mmol, 1 eq.) y 1-cloro-2-metilsulfanil-etano (0.264 g, 2.386 mmol, 1.5 eq.) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agregó K₂CO₃ (0.439 g, 3.181 mmol, 2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (50% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (2, 0.5 g, 77%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 388.47; Observado; 389 (M+1).

Etap 2: Síntesis de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato (3, 4): A una solución helada de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(2-(metiltio)etoxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato (2, 0.5 g, 0.001 mmol, 1 eq.) en ácido acético (10 ml), se agregó a gotas peróxido de hidrógeno (0.312 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se vertió en solución de NaOH 4N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (80% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (0.38 g, 86%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 404.47; Observado; 348.9 (M-t-butilo). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.24-7.32 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 4.39-4.45 (m, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.64 (s, 3H), y 1.42 (s, 9H). El compuesto racémico anterior (0.38 g) se sometió a separación quiral por SFC (0.38 g de muestra se disolvió en 5 ml de metanol, columna Lux A1 fase móvil: 70:30 (A:B), A = CO₂ líquido, B = metanol, Velocidad de Flujo: 0.9 ml/min; longitud de onda: 220 nm) para producir 150 mg de pico 1 (3, [α]_D = +50.7°, c=1.1, MeOH) y 150 mg de pico 2 (4, [α]_D = -45.2°, c=1.1, MeOH) como sólidos blanquecinos respectivamente.

Etap 3: Síntesis de (R,S)-1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazina (5RS): A una solución helada de ter-butil (R,S)-4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato (mezcla racémica de 3 y 4, 0.15 g, 0.371 mmol, 1 eq.) en diclorometano (2 ml), se agregó HCl 4 M en dioxano (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo obtenido se trituró con dietiléter para producir el producto racémico. Después se disolvió en metanol, se pasó a través de resina de carbonato de Si para

producir una base libre (0.09 g). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 304.36; Observado; 305 (M+1).

Etapa 4 para el Compuesto 7: Síntesis de (R,S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)-fenil) -
 5 piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]-pirimidin-2(3H)-ona: A una solución de 2-(5-
 amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metanosulfonato (6, 105 mg,
 0.265 mmol, 1.0 eq.) en DMF (2 ml), se agregaron (R)-1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazina
 (5RS, 86.46 mg, 0.278 mmol) y DIPEA (170.85 mg, 0.001 mmol, 5 eq.). La masa de reacción se desgasificó
 con nitrógeno y se calentó a 120°C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante análisis
 10 LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo
 obtenido se purificó por cromatografía en columna de grace con metanol al 5% en DCM para producir el
 compuesto racémico requerido. Se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para producir el compuesto
 del título 7 (6 mg, pureza 96%). LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 604.65; Observado; 605.2 (M+1).
 Pureza por HPLC (XB0595TF.M): 96.68%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27-
 6.97 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.73-6.74 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.00-3.06
 15 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 2H), y 2.53-2.58 (m, 6H).

Etapa 3': Síntesis de (+)-1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazina: A una solución agitada helada
 de ter-butilo (+)-4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato (4, 500 mg, 1.23 mmol) en
 acetato de etilo (3 ml), se agregó SnCl₄ (644 mg, 2.47 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2
 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. El residuo obtenido se trituró con acetato de etilo
 frío (2 x 10 ml) para producir el producto crudo (580 mg), que se utilizó como tal para la siguiente etapa. LCMS
 (M+H) 305, 1. [α]_D = +24°, c=0.5, MeOH.

Etapa 4' para el Compuesto 8a: Síntesis de (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)-fenil) -
 25 piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]-pirimidin-2(3H)-ona se preparó de acuerdo con
 el mismo procedimiento descrito para el Compuesto 7, a partir de (+)-1-(2,4-difluoro-5-(2-
 (metilsulfinil)etoxi)fenil) piperazina. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27-6.97 (m,
 3H), 6.83 (m, 1H), 6.73-6.74 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H),
 2.94 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 2H), y 2.53-2.58 (m, 6H). [α]_D = +24°, c=0.1, AcOH. Se desconoce la estereoquímica
 30 absoluta del centro quiral.

Etapas 3" y 4" para el Compuesto 8b: (-)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin -
 1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona se preparó de acuerdo con el mismo
 procedimiento descrito para el Compuesto 7, a partir de (-)-4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)-
 35 piperazin-1-carboxilato (3) que se conduce por la etapa 3" al (-)-1-(2,4-difluoro-5-(2-
 (metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazina. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 604.65; Observado; 605.2 (M+1);
 Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.81%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.22-
 7.28 (m, 2H), 6.74-6.85 (m, 2H), 6.73-6.74 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.23-
 3.26 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 4H), 2.71-2.94 (m, 3H), y 2.64 (s, 6H). [α]_D = -39°, c=0.1, AcOH. Se desconoce la
 40 estereoquímica absoluta del centro quiral.

Ejemplo 77: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-
 il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona

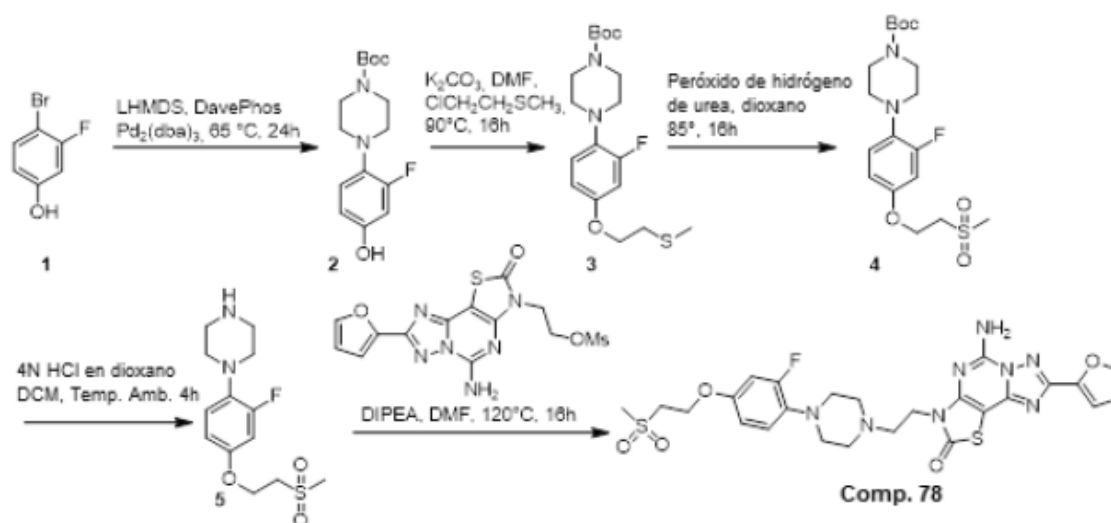
Etapa 1: Síntesis de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato: En un vial
 45 abierto ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(2-(metiltio)etoxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato (20 g, 51.48 mmol, preparado
 como se describe en el Ejemplo 7, Etapa 1) y peróxido de hidrógeno y urea (21.78 g, 231.68 mmol) se
 calentaron a 90°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente. Se agregaron
 aproximadamente 500 ml de acetato de etilo y se agitó durante 0.5 horas, después se filtró. La concentración
 50 del filtrado proporcionó el producto crudo. Se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo
 al 50% en éter de petróleo para producir el producto como un sólido blanquecino (9 gramos, 42%) LCMS (ion
 positivo ESI) m/z: 421.

Etapa 2: Síntesis de Clorhidrato de 1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)piperazina (7): A una solución
 55 helada de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (9 g, 21.40 mmol) en
 diclorometano (50 ml) se agregó una solución de HCl en dietiléter (50 ml). Después de agitar a 0°C durante 0.5
 horas, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se
 concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo obtenido se trituró con dietiléter para
 producir el producto puro (10 g). LCMS (ion positivo ESI) m/z: 321 (M+1).

Etapa 3: A una suspensión agitada de Clorhidrato de 1-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)piperazina (7
 g, 22.13 mmol) en dicloroetano seco (70 ml), se agregaron trietilamina (6.259 g, 61.97 mmol) y 2-(5-amino-8-
 (furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)-acetaldehído (7 g, 22.13 mmol) recién

preparado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (9.339 g, 44.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato y salmuera saturada. Después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, metanol al 5%/diclorometano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (3.2 g, 26%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: 621 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 2H), 7.95 (d, J = 0.92 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 6.82 (t, J = 8.60 Hz, 1H), 6.73-6.74 (m, 1H), 4.40 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.96 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.44 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.71 (t, J = 6.04 Hz, 2H), y 2.67-2.68 (m, 4H),

Ejemplo 78: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



Etapas 1: Síntesis de 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil) piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (2): A una mezcla de 4-bromo-3-fluorofenol (1, 10 g, 0.052 mol), ter-butyl piperazin-1-carboxilato (11.70 g, 0.063 mol), DavePhos (0.515 g, 0.001 mol) y Pd₂(dba)₃ (0.958 g, 0.001 mol) se agregó LHMDS (115 ml de solución 1.0 M en THF, 0.115 mol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 24 horas y se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción cruda se neutralizó con NH₄Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (2.25 g, 14.5%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 296.15; observado: 297.2 (M+1).

Etapas 2: Síntesis de 4-(2-fluoro-4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (3): A una mezcla de 4-(2-fluoro-4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (2, 0.3 g, 1.102 mmol) y 1-cloro-2-metilsulfanil-etano (0.168 g, 1.519 mmol) en N,N-Dimetilformamida (3 ml), se agregó carbonato de potasio (0.419 g, 3.027 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (50% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (0.3 g, 52.8%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 370.48; observado: 370.9 (M+). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.02 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 3.45 (d, J = 4.40 Hz, 4H), 2.80-2.86 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), y 1.42 (s, 9H).

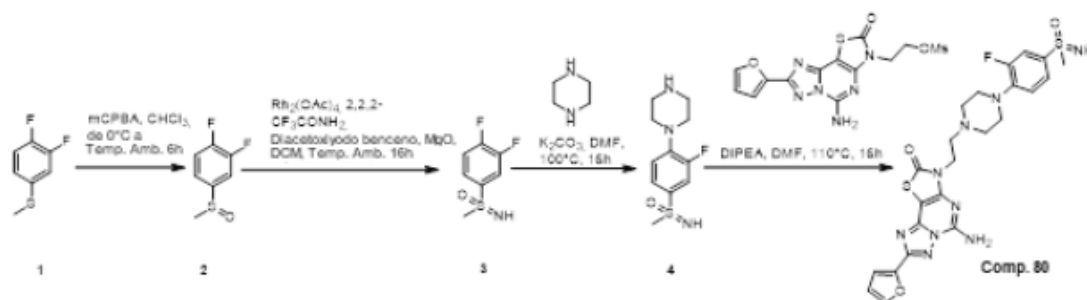
Etapas 3: Síntesis de 4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4): A una solución de 4-[2-fluoro-4-(2-metilsulfaniletoxi)fenil]piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (3, 0.5 g, 0.001 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó peróxido de hidrógeno de urea (507.49 g, 0.005 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, se concentró bajo presión reducida. El residuo se colocó en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna (metanol al 1% en una mezcla de solventes DCM como eluyente) para producir el producto de 4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonyl)etoxi)fenil) piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.22 g, 40%). LCMS (ion positivo ESI) m/z:

calculado: 402.48; observado: 403.3 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.02 (ancho s, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 4.41 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.44 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (s, 4H), y 1.50 (s, 9H).

- 5 Etapa 4: Síntesis de 1-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)piperazina (5): A una solución helada de 4-[2-fluoro-4-(2-metilsulfoniletoxi) fenil]piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4, 0.22 g, 0.547 mmol) en diclorometano (5 ml), se agregó HCl 2M en dietiléter (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo obtenido se trituró con dietiléter para producir el producto puro. Después se disolvió en metanol, se
10 pasó a través de resina de carbonato de Si para hacer una base libre (0.105 g de compuesto crudo) directamente utilizada para la siguiente etapa.

- Etapa 5: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 78): A una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(2-metilsulfoniletoxi)fenil]piperazina (5, 105 mg, 0.347 mmol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metanosulfonato (125 mg, 0.315 mmol) en N,N-Dimetilformamida (2 ml), se agregó DIPEA (204 mg, 1.577 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC y LCMS), la masa de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto
20 crudo se purificó por cromatografía en columna con metanol al 5% en DCM para producir el producto. Se purificó adicionalmente por HPLC preparativa RP para producir el compuesto del título. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 602.66; observado: 603 (M+1). Pureza por HPLC (PG_AM9010A3): 93.64%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (ancho s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.87-6.98 (m, 2H), 6.73-6.74 (m, 2H), 4.29 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), y 2.68-2.72 (m, 6H).

- 25 Ejemplo 80: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



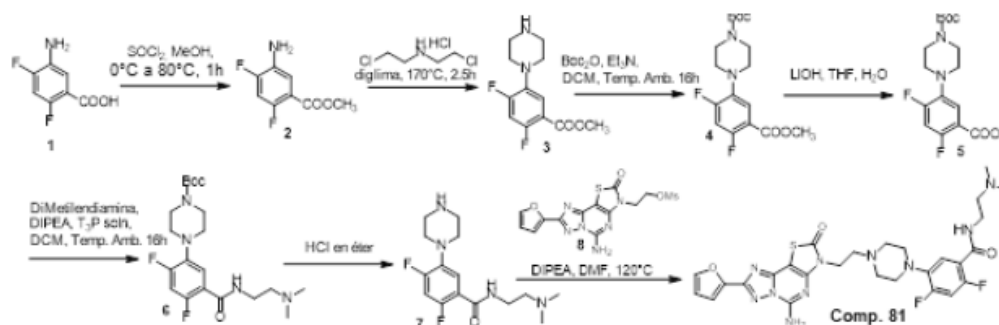
- 30 Etapa 1: Síntesis de 1,2-difluoro-4-(metilsulfonil) benceno (2): A una solución helada de (3,4-difluorofenil) (metil)sulfano (1, 3.0 g, 18.73 mmol) en DCM, se agregó ácido 3-cloroperbenzóico (6.78 g, 39.33 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (30 ml) y el producto crudo se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó
35 sucesivamente con tiosulfato de sodio acuoso, solución de salmuera al 10% de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50%/Hexano como eluyente) para producir el producto del título 2 como un sólido blanquecino (2.8 g, 85%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 176.18; Observado: 177.1 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.83-7.79 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 2.78 (s, 1H).

- 40 Etapa 2: Síntesis de (3,4-difluorofenil)(imino) (metil)-16-sulfanona (3): A una solución de 1,2-difluoro-4-(metilsulfonil)benceno (2, 2.8 g, 15.89 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó trifluoroacetamida (3.59 g, 31.79 mmol), óxido de magnesio (2.54 g, 63.57 mmol) y dímero de diacetato de rodio (0.172 g, 0.429 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 2 minutos. Se agregó diacetato de yodobenceno (10.23 g, 31.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de Celita, se concentró y se purificó por cromatografía en columna preparativa para producir el compuesto del título 3 como un sólido blanquecino (0.7 g, 23.0%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 191.20; Observado: 192.1 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07-8.02 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 3.28 (s, 3H).

- 50 Etapa 3: Síntesis de (3-fluoro-4-(piperazin-1-il) fenil)(imino)(metil)-16-sulfanona (4): A una solución de (3,4-difluorofenil)(imino)(metil)-16-sulfanona (0.7 g, 3.66 mmol) en N,N-Dimetilformamida (10 ml), se agregó

- Piperazina (0.32 g, 3.66 mmol), carbonato de potasio (1.51 g, 10.98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna preparativa para producir el producto deseado 4 como un sólido blanquecino. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 257.33; Observado; 258.1 (M+1).

- Etapa 4: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 80): Una mezcla de (3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)imino)(metil)-16-sulfanona (4, 0.14 g, 0.545 mmol), 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metanosulfonato (0.18 g, 0.45 mmol) y DIPEA (0.176 g, 1.36 mmol) en N,N-Dimetilformamida (2 ml), se agitó a 120°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 557.62; Observado; 558.1 (M+1). Pureza por HPLC (XB_0595TF.M): 93.12%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.67-2.65 (m, 4H).
- Ejemplo 81: 5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluorobenzamida



- Etapa 1: Síntesis de metil 5-amino-2,4-difluorobenzoato (2): A una solución helada de ácido 5-amino-2,4-difluorobenzoico (1, 0 g, 0.017 mol) en metanol (20.0 ml), se agregó cloruro de tionilo (2.514 ml, 0.035 mol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 hora. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. Se agregó DCM y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida para producir el producto metil 5-amino-2,4-difluorobenzoato (2.8 g, 86.0%). LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 187.15; Observado; 188.2 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.39 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), y 3.92 (s, 3H).

- Etapa 2: Síntesis de benzoato de metil 2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il) (3): Una mezcla de metil 5-amino-2,4-difluorobenzoato (2, 3.0 g, 0.016 mol) y Clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (3.719 g, 0.021 mol) en dietilenglicol monometil éter (12 ml) se calentó a 170°C durante 2.5 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica se descartó. Después se ajustó el pH de la parte acuosa con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para producir el producto (1.5 g, 29.9%). LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 256.25; Observado; 257.0 (M+1).

- Etapa 3: Síntesis de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato (4): A una solución helada de metil 2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)-benzoato (3, 1.0 g, 0.009 mol) en DCM (10 ml), se agregaron trietilamina (1.510 ml, 0.012 mol) y anhídrido de boc (1.278 ml, 0.006 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró bajo presión reducida para producir el producto (0.800 g, 58%). LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 356.37; Observado; 357.2 (M+1).

- Etapa 4: Síntesis de ácido 5-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2,4-difluorobenzoico (5): A una solución agitada de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato (4, 1.0 g, 0.003 mol) en THF: se agregó agua (20 ml, 3:1), hidróxido de litio (0.176 g, 0.004 mol) y la mezcla de reacción se agitó a

10

15

20

25

35



45

(ion positivo ESI); m/z: calculado: 127.12; Observado; 128.2 (M+1).

Etapas 2: Síntesis de Clorhidrato de 3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenol (3): A una solución agitada de 4-amino-3-fluorofenol (2, 6.9 g, 0.054 mol) en sulfolano (15 ml), se agregó Clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (13.56 g, 0.076 mol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA. Se agregaron aproximadamente 30 ml de acetona fría y se agitó a 0°C durante 0.5 horas. El sólido formado se filtró y se secó para producir el Clorhidrato de 3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenol como un sólido de color negro (10 g, 98%). LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 196.23; Observado; 197.1 (M+1).

Etapas 3: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (4): A una solución agitada helada de Clorhidrato de 3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenol (3, 3.0 g, 0.015 mol) en DMF (30 ml), se agregó trietilamina hasta que se volvió básica. Después se agregó anhídrido BOC (3.0 ml, 0.041 mol) y la reacción se mantuvo a 0°C durante 0.5 horas. Una vez completada la reacción, se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para producir ter-butil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1.5 g, 86%). LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 296.34; Observado; 297.1 (M+1).

Etapas 4: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-((4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato (5): A una solución agitada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (4, 1.5 g, 0.005 mol) en dioxano (25 ml), se agregaron 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (1.089 g, 0.013 mol) y carbonato de cesio (2.47 g, 0.008 mol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró bajo presión reducida para producir el ter-butil 4-(2-fluoro-4-((4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato como sólido color marrón (0.800 g, 98%). LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 382.43; Observado; 383.1 (M+1).

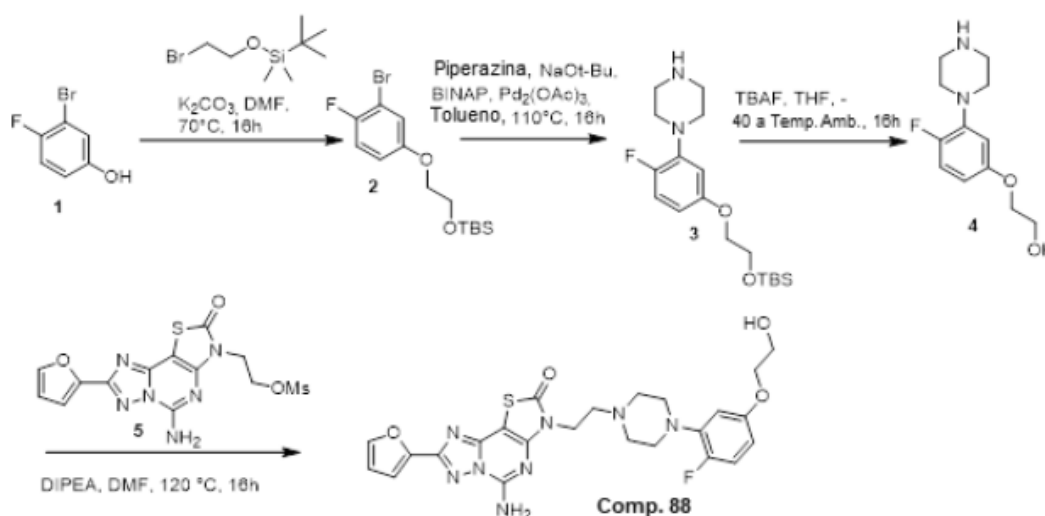
Etapas 5: Síntesis de 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahydrofuran-3-ol (6): A una solución helada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-((4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato (5, 0.500 g, 0.001 mol) en dioxano (10 ml), se agregó HCl en solución de dioxano (solución 4M, 1 ml). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con DCM. La concentración de la parte orgánica proporcionó 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahydrofuran-3-ol (0.250 g, 88%). LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 282.3; Observado; 283.2 (M+).

Etapas 6: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 83) y 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 84): A una solución agitada de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)-etil metano sulfonato (7, 0.320 g, 0.00080 mol) en DMF (8 ml), se agregó 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahydrofuran-3-ol (6, 0.273 g, 0.0009 mol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.218 ml, 0.002 mol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por purificación HPLC preparativa. El producto puro se purificó después mediante purificación de SFC quiral para producir dos isómeros 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (5.29 mg) y 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona.

Primer enantiómero de elución: LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 582.61; Observado; 583.2 (M+1). Pureza por HPLC (XB_0595TF): 96.23%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (bs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.23 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 5.48 (bs, 1H), 4.58 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.708 (m, 2H), y 2.67 (m, 4H).

Segundo enantiómero de elución: LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 582.61; Observado; 583.2 (M+1). Pureza por HPLC (XB_0595TF): 93.44%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (bs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.32 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9.36 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 5.46 (d, J = 3.84 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.40 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.24 Hz, 2H), 4.02-4.03 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.72 (d, J = 9.96 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 2.9277 (m, 4H), 2.9363 (m, 2H), y 2.7029 (s, 4H).

Ejemplo 88: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-e]pirimidin-2(3H)-ona



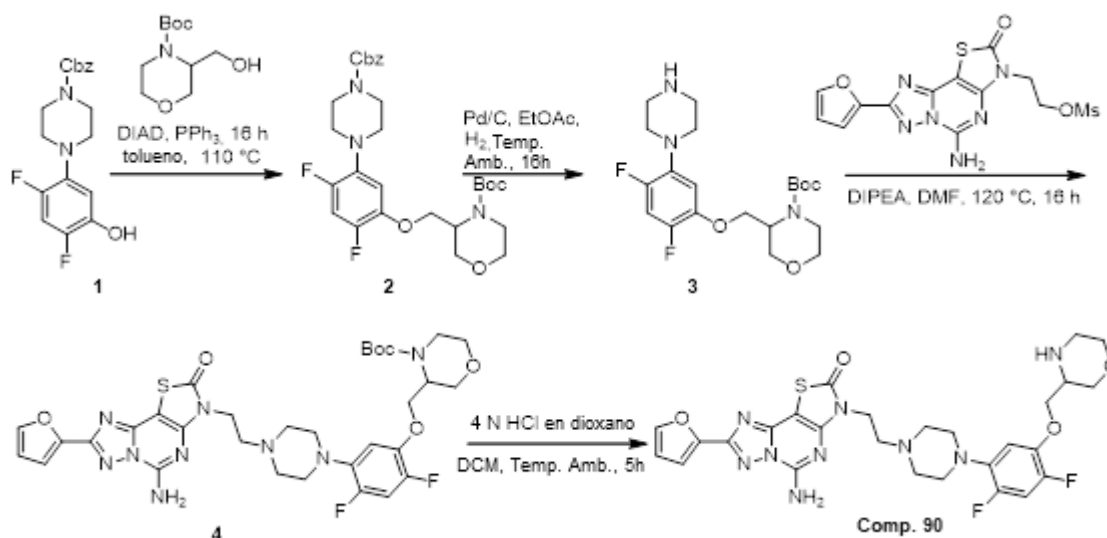
5 Etapa 1: Síntesis de (2-(3-bromo-4-fluorofenoxi)etoxi)(ter-butil)dimetilsilano (2): Una mezcla de 3-bromo-4-fluorofenol (1, 2.3 g, 0.012 mol), (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (3.74 g, 0.016 mol) en DMF (30 ml), K₂CO₃ (2.49 g, 0.018 mol) se calentó a 70°C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, se agregó agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). La parte orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (2 g, 29%), que se utilizó como tal para la siguiente etapa.

15 Etapa 2: Síntesis de 1-(5-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-fluorofenil)-piperazina (3): A una solución agitada de 2-(3-bromo-4-fluoro-fenoxi)etoxi-ter-butil-dimetil-silano (2, 1.0 g, 0.003 mol) y piperazina (499 mg, 0.006 mol) en tolueno (15 ml), se agregó NaOBu-t (412 mg). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno. Después se agregaron BINAP (107 mg, 0.00017 mol) y acetato de paladio (262 mg, 0.0003 mol) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.3 g, 29.5%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 354.54; observado: 355.3 (M+1).

25 Etapa 3: Síntesis de 2-(4-fluoro-3-(piperazin-1-il)fenoxi)etan-1-ol (4): A una solución helada de 1-(5-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-fluorofenil)-piperazina (3, 0.354 g, 0.0009 mol) en THF (10 ml), se agregó lentamente TBAF (0.499 ml, 4 M en THF). La mezcla resultante se dejó alcanzar a TA y se agitó allí durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.240 g, 98.99%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 240.28; observado: 241.2 (M+1).

30 Etapa 4: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 88): A una solución agitada de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (0.300 g, 0.0007 mol) en DMF (8 ml), se agregaron 2-(4-fluoro-3-(piperazin-1-il)fenoxi)etan-1-ol (4, 0.218 g, 0.0009 mol) y DIPEA (0.397 ml, 0.002 mol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino. Pureza por HPLC (XB_0595TF): 98.29%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 540.57; observado: 541.0 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.39-8.45 (bs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 4H), 3.68-3.70 (m, 2H), 3.63 (m, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H) y 3.69 (s, 2H).

40 Ejemplo 90: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-3-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



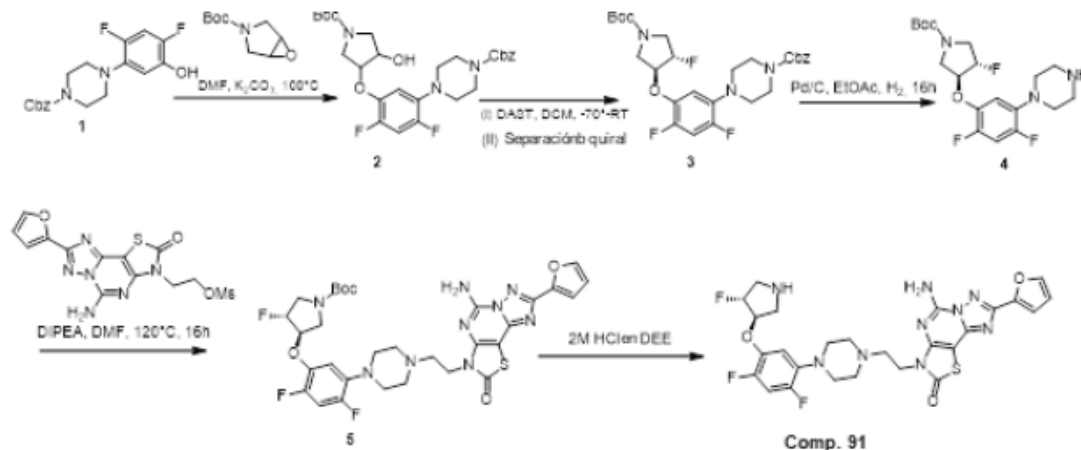
Etapa 1: Síntesis de ter-butil 3-((5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) metil)morfolina-4-carboxilato (2): A una solución agitada de bencil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 1.2 g, 2.9 mmol) y ter-butil 3-(hidroximetil) morfolina-4-carboxilato (1.1 g, 4.3 mmol) en tolueno (10 ml) se agregó trifenilfosfina (1.8 g, 6.9 mol) seguido de la adición a gotas de DIAD (1.39 g, 6.9 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (20% EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título como un líquido marrón (1.4 g, 63.8%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 547.25; observado: 548.1 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 3-((2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato (3): A una solución agitada de ter-butil 3-((5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) metil)morfolina-4-carboxilato (0.5 g, 0.91 mmol) en EtOAc (20 ml) se agregó 10% de Pd/C (0.2 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrogenación a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró utilizando Celita para eliminar el Pd/C. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido gomoso marrón (280 mg, 73.5%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 413.21; observado: 414.3 (M+1).

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 3-((5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) -metil)morfolina-4-carboxilato (4): A una solución agitada de ter-butil 3-((2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)-morfolina-4-carboxilato (3, 100 mg, 0.242 mmol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (86 mg, 0.218 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) en un tubo sellado de 50 ml se agregó DIPEA (94 mg, 0.726 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (25 mg, 14.4%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 713.26; observado: 714.1 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-3-ilmetoxi)-fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 90): A una solución agitada de ter-butil 3-((3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-4,5-difluorofenoxi)-metil)-morfolina-4-carboxilato (4, 25 mg, 0.035 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C, se agregó HCl 4 N en dioxano (1.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. Después de completar la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se lavó con acetonitrilo para producir el compuesto del título como un sólido marrón (16 mg, 73.3%); Pureza por HPLC (AM9010A3): 98.49%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 613.20; observado: 614.1 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.33 (brs, 1H), 9.53 (brs, 2H), 8.41 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (t, J = 11.20 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 4H), 4.02-3.93 (m, 4H), 3.69-3.62 (m, 6H), 3.27 (m, 3H), 2.98 (m, 4H).

Ejemplo 91: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



5

Etap 1: Síntesis de bencil 4-(5-((1-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una suspensión de bencil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (6.0 g, 17.22 mmol) y ter-butil 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (3.82 g, 20.67 mmol) en DMF seco (30 ml), se agregó K_2CO_3 (7.13 g, 51.67 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $100^\circ C$ durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título 2 como líquido incoloro (3.5 g, 36%); LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 533.57; Observado: 534.1 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.38-7.28 (m, 6H), 6.89-6.88 (m, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.10-4.65 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 6H), 2.96-2.88 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

10

15

Etap 2: Síntesis de bencil 4-(5-(((3S,4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (3): Una solución de bencil 4-(5-((1-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (3.5 g, 6.56 mmol) en diclorometano (60 ml) se enfrió a $-70^\circ C$ y se agregó lentamente DAST (2.11 g, 0.013 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto crudo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ al 10%, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir el producto crudo. Los diastereómeros formados se separaron mediante cromatografía en columna de sílice normal como pico 1 y pico 2. Los enantiómeros presentes en el pico 1 se separaron a través de una columna quiral SFC; Método: celulosa YMC SC_IPA; 70:30 (A:B), A = CO_2 líquido, B = IPA, Velocidad de Flujo: 0.9 ml/min; longitud de onda: 220 nm. El primer pico eluido de la columna quiral se concentró para producir el compuesto del título 3 como un sólido blanquecino (0.7 g, 19%); LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 535.56; Observado: 536.2 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.38-7.29 (m, 6H), 6.97-6.95 (m, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 7H), 3.22-3.16 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

20

25

30

Etap 3: Síntesis de ter-butil (3S,4S)-3-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (4): Una suspensión de bencil 4-(5-(((3S,4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (0.23 g, 0.429 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se cargó con paladio al 10% sobre carbono (0.049 g) y se agitó bajo presión de cámara de aire de hidrógeno durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (TLC), la masa de reacción se filtró a través de una capa de Celita y se concentró para producir el compuesto del título 4 como un sólido marrón pálido (0.16 g, 92.8%); LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 401.43; Observado: 402.2 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.91 (t, J = 4.80 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H).

35

40

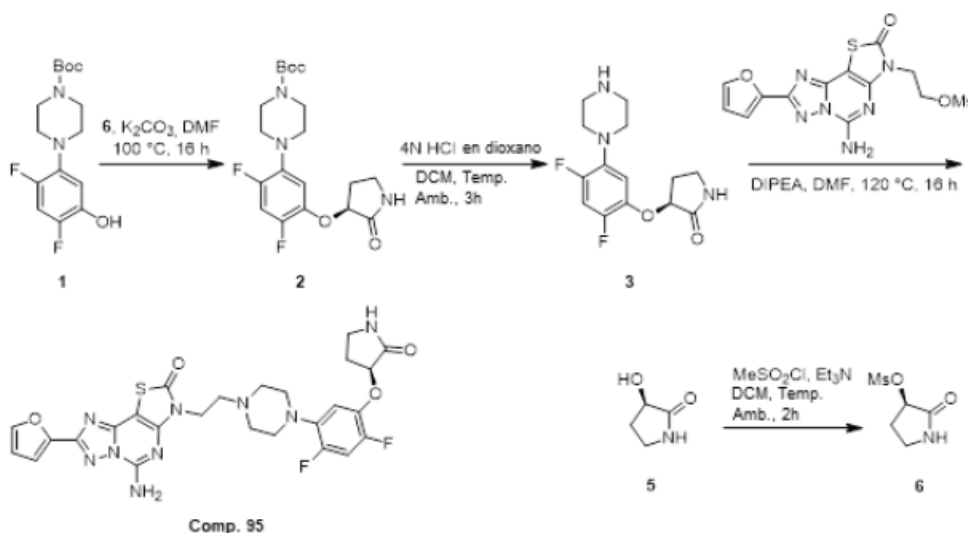
Etap 4: Síntesis de ter-butil (3R,4R)-3-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)-2,4-difluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (5): A una solución de ter-butil (3S,4S)-3-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (0.16 g, 0.399 mmol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)-etil metano sulfonato (0.15 g, 0.39 mmol) en DMF seco (3 ml), se agregó N,N-Di isopropil etilamina (0.13 g, 0.83 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a $120^\circ C$ durante 16 horas. Una vez completada la reacción (LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por HPLC preparatoria para producir el

45

compuesto del título 5 como un sólido blanquecino (0.06 g, 21.4%). LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 701.73; Observado; 702.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (s, 2H), 7.95 (t, J = 0.80 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.06 (t, J = 12 Hz, 2H), 3.60-3.49 (m, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.67-2.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

Etapa 5: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 91): A una solución enfriada con hielo de ter-butil (3R,4R)-3-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (0.06 g, 0.086 mmol) en diclorometano (3 ml), se agregó HCl 2 M en dietiléter (3 ml) bajo presión de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se trituró con dietiléter y se secó para producir el compuesto del título 91 como un sólido blanquecino (0.02 g, 38.9%). LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 601.61; Observado; 602.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB_0595TF): 97.51%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.26 (brs, 1H), 9.83 (brs, 2H), 8.41 (brs, 2H), 7.96 (d, J = 0.30 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 10H), 3.39-3.27 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H).

Ejemplo 95: (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



Etapa 1: Síntesis de metanosulfonato de (R)-2-oxopirrolidin-3-ilo (6): A una solución agitada de (3R)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (5, 1.0 g, 9.9 mmol) en DCM (15 ml) se agregó TEA (2.0 g, 19.8 mmol) y cloruro de mesilo (1.36 g, 11.9 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener un producto puro (1.2 g, 67.0%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.17 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil (S)-4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una solución agitada de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 900 mg, 2.86 mmol) en DMF (20 ml) se agregó K₂CO₃ (791 mg, 5.73 mmol) y (R)-2-oxopirrolidin-3-ilmetanosulfonato (6, 769 mg, 4.3 mmol) y se calentó a 80°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (900 mg, 78%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 397.18; observado: 398.1 (M+1).

Etapa 3: Síntesis de (S)-3-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona (3): A una solución agitada de ter-butil (S)-4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (2, 900 mg, 2.26 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C, se agregó HCl 4 N en dioxano (2.5 ml) a gotas y se agitó a TA durante 3 horas.

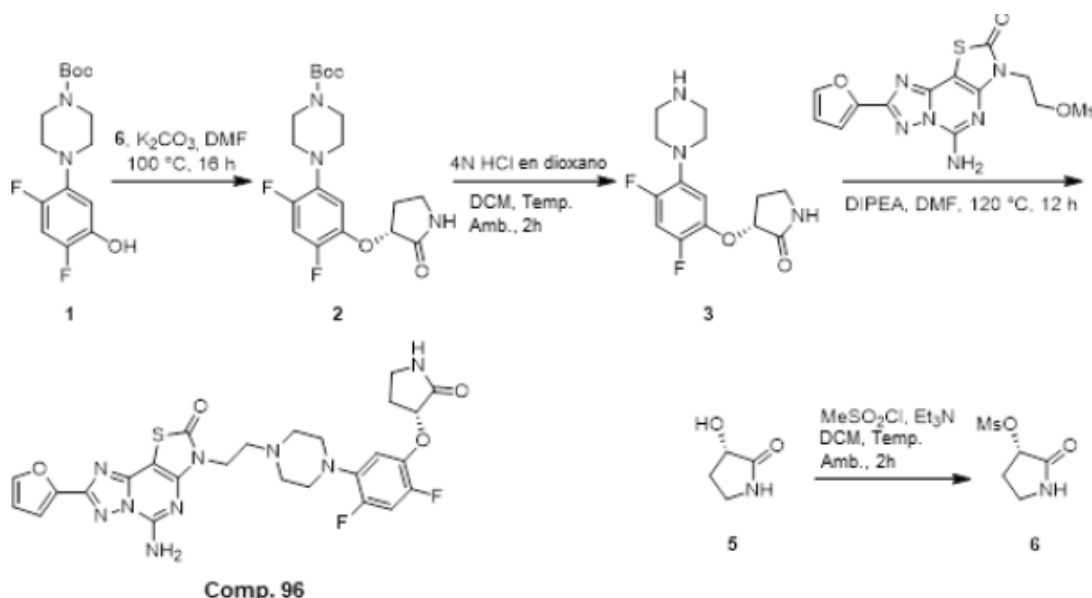
Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La sal se disolvió en metanol y se neutralizó utilizando resina depuradora de ácido tóxico para obtener la base libre como la goma blanquecina (400 mg, 58.2%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 297.13; observado: 298.1 (M+1).

5

Etapa 4: Síntesis de (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 95): A una solución agitada de (S)-3-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona (3, 350 mg, 1.18 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (608 mg, 4.71 mmol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (420 mg, 1.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida y la mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna rápida utilizando (3% de metanol/diclorometano) para producir el compuesto del título (250 mg, 34.1%); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.08%; LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 597.17; observado: 598.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.97 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 4.92 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 6H), 2.03-1.98 (m, 1H).

20

Ejemplo 96: (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona.



25

Etapa 1: Síntesis de (S)-2-oxopirrolidin-3-il metanosulfonato (6): A una solución de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (5, 2.0 g, 0.02 mol) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (4.0 g, 0.04 mol) y cloruro de mesilo (2.49 g, 0.022 mol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir metanosulfonato de (S)-2-oxopirrolidin-3-ilo como un líquido amarillo pálido (1.4 g, 39.5%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 179.03; observado: 180.1 (M+1).

30

35

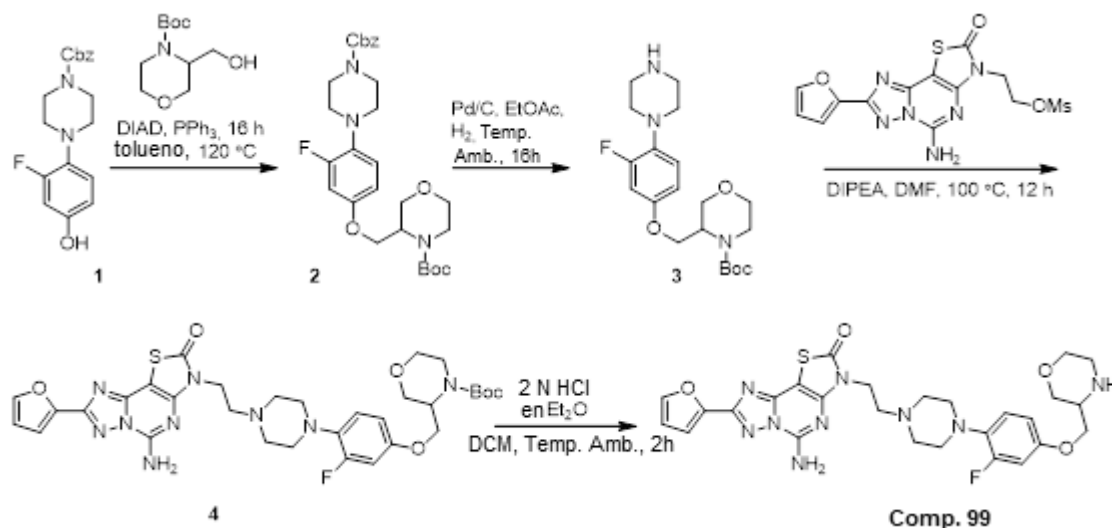
Etapa 2: Síntesis de ter-butil (R)-4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una solución de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 1.5 g, 4.8 mmol) en DMF (20 ml) se agregó (S)-2-oxopirrolidin-3-ilmetanosulfonato (6, 1.3 g, 7.2 mmol) y K₂CO₃ (1.32 g, 9.6 mmol) y se calentó a 90°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título como un sólido marrón pálido (1.0 g, 45.8%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 397.18; observado: 398.1 (M+1). Etapa 3: Síntesis de (R)-3-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona (3): A una solución agitada de ter-butil 4-[2,4-difluoro-5-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il]oxi]fenil)piperazin-1-carboxilato (2, 1.0 g, 2.5 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C, se agregó a gotas HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se agitó a TA durante 2 horas. Una vez

40

completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La sal se disolvió en metanol y se neutralizó utilizando resina depuradora de ácido Tósico para obtener la base libre como la goma blanquecina (600 mg 72.9%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 297.13; observado: 298.2 (M+1).

- 5 Etapa 4: Síntesis de (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 96): A una solución de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (300 mg, 0.76 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (0.49 g, 3.79 mmol) y (R)-3-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona (337 mg, 1.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Una vez completada la
 10 reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida y la mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida utilizando (metanol/diclorometano al 3%) para producir el compuesto del título. Pureza por HPLC (XB0595TF): 97.73%; LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 597.17; observado: 598.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 6.97 (t, J = 8.64 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.93 (t, J = 7.56 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.64-2.73 (m, 6H), 1.98-2.03 (m, 1H).

- 20 Ejemplo 99: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-3-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



- 25 Etapa 1: Síntesis de ter-butil 3-((4-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi) metil)morfolina-4-carboxilato (2): A una solución agitada de bencil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 2.0 g, 6.05 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó ter-butil 3-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato (2.63 g, 12.1 mmol), trifenilfosfina (4.76 g, 12.1 mmol) y DIAD (2.45 g, 12.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120°C en un tubo sellado durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica
 30 separada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para producir un producto crudo. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (20% EtOAc/Hexano) para producir ter-butil ter-butil 3-((4-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-metil) morfolina-4-carboxilato (1.0 g, 31.2%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 529.26; observado: 530.1 (M+1).

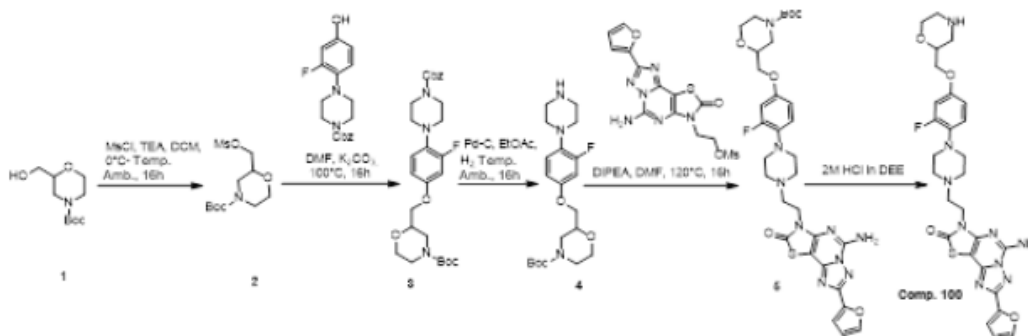
- 35 Etapa 2: Síntesis de ter-butil 3-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)-morfolina-4-carboxilato (3): A una solución agitada de ter-butil 3-((4-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil) morfolina-4-carboxilato (2, 600 mg, 1.1 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agregó 10% de Pd/C (120 mg) a TA y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró utilizando Celita para eliminar el Pd/C. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se
 40 concentró bajo presión reducida para producir ter-butil 3-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato como un sólido gomoso (350 mg, 61.7%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 395.22; observado: 396.1 (M+1).

- 45 Etapa 3: Síntesis de ter-butil 3-((4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-metil)-morfolina-4-carboxilato (4): A una solución agitada de 2-(5-

amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo [1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil metanosulfonato (200 mg, 0.631 mmol) y ter-butil ter-butil 3-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato (300 mg, 0.756 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (292 mg, 2.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC, la mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con solución de NaHCO₃, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener ter-butil 3-((4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato puro (80 mg, 21.4%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 695.26; observado: 696.1 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-3-ilmetoxi)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 99): A una solución agitada de ter-butil 3-((4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e]-[1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato (4, 80 mg, 0.11 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 2 N en dietil éter (2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo y se purificó por HPLC preparativa para obtener 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-3-ilmetoxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona puro como sólido blanquecino (15 mg, 22%); pureza por HPLC (XB0595TF): 95.90%; LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 595.21; observado: 596.1 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 0.80 Hz y 3.40 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 10.00 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.80 Hz y 14.00 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.00 Hz y 3.40 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 2.40 Hz y 8.80 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.81-3.74 (m, 3H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (t, J = 10.80 Hz, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.77-2.67 (m, 4H), 2.63 (m, 4H).

Ejemplo 100: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (2): A una suspensión enfriada de ter-butil 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato (1, 5.0 g, 23.01 mmol) en DCM seco (50 ml) se agregó a gotas cloruro de metano sulfonilo (3.42 g, 29.92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto crudo se extrajo con DCM, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hexano al 30% como un eluyente) para producir el compuesto del título 2 como goma amarilla clara (6.0 g, 87%). LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 295.35; Observado; 196.1 (M+1-100).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 2-((4-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil) morfolina-4-carboxilato (3): A una suspensión de bencil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato (2, 0.5 g, 1.51 mmol) y ter-butil 2-(((metilsulfonil)oxi)metil) morfolina-4-carboxilato (0.53 g, 1.81 mmol) en DMF seco (10 ml) se agregó K₂CO₃ (0.63 g, 4.54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se filtró a través de una capa de Celita y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hexano al 30% como un eluyente) para producir el compuesto del título 3 como un sólido blanquecino (0.35 g, 39%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 529.61; observado: 530.3 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.39-7.35 (m, 5H), 7.32-7.00 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 1H), 6.84-6.72 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.64-3.43 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.89 (m, 4H).

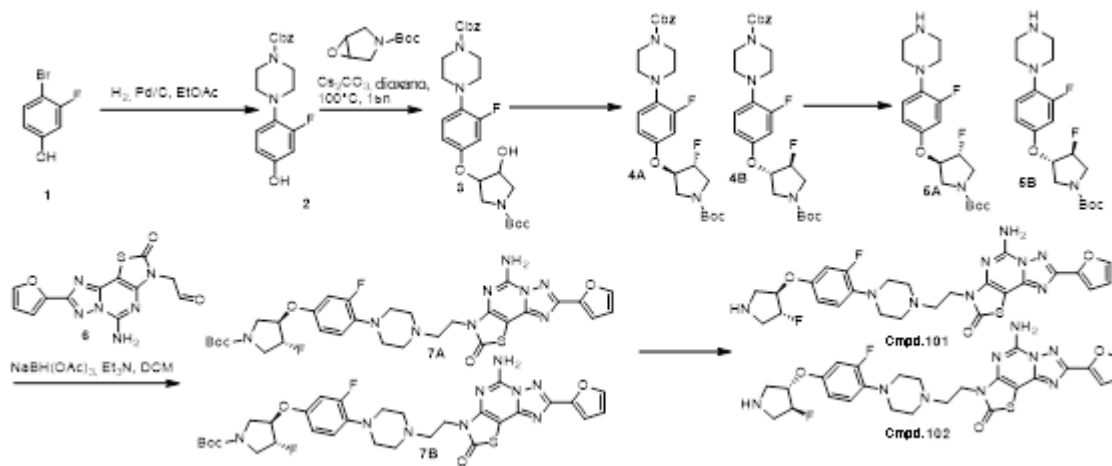
Etapa 3: Síntesis de ter-butil 2-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato (4): Una solución de ter-butil 2-((4-(4-((benciloxi)carbonil) piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato (3, 0.33 g, 0.62 mmol) en acetato de etilo (6 ml) se cargó con paladio al 10% sobre Carbono (0.060 g) y la mezcla de

reacción se agitó bajo presión de cámara de aire de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir ter-butilo el compuesto del título 4 como un sólido marrón claro (0.18 g, 65%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 395.48; observado: 396.3 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.95 (t, J = 10.00 Hz, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.33-2.99 (m, 9H), 1.42 (s, 9H).

Etapa 4: Síntesis de ter-butil 2-((4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-metil)-orfolina-4-carboxilato (5): Una mezcla de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (0.16 g, 0.40 mmol), ter-butil 2-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)metil) morfolina-4-carboxilato (4, 0.176 g, 0.444 mmol) y DIPEA (Se calentaron 0.26 g, 2.01 mmol) en DMF seco (3 ml) se calentó a 120°C durante 16 horas en un tubo sellado. Después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y el sólido crudo se filtró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hexano al 70% como un eluyente) para producir el compuesto del título 5 como un sólido blanquecino (0.05 g, 16.4%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 695.77; observado: 696.0 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (brs, 2H), 7.95 (brs, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.83-6.73 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.68-2.63 (m, 4H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

Etapa 5: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 100): A una solución enfriada con hielo de ter-butil 2-((4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)morfolina-4-carboxilato (5, 0.04 g, 0.057 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó HCl 2 M en dietiléter (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Después de completar la reacción (TLC), el sólido formado (sal de HCl) se filtró, se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del título 100 como un sólido blanquecino (0.014 g, 36%); Pureza por HPLC (XB_0595TF.M): 95.72%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 595.35; observado: 596.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.11 (brs, 1H), 9.39-9.41 (m, 2H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.64 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 2H), 4.14 (t, J = 3.32 Hz, 2H), 3.99-4.03 (m, 4H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.78 (t, J = 12.12 Hz, 1H), 3.60-3.61 (m, 2H), 3.30-3.48 (m, 3H), 3.271-3.198 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 4H).

Ejemplos 101 y 102: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona y 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



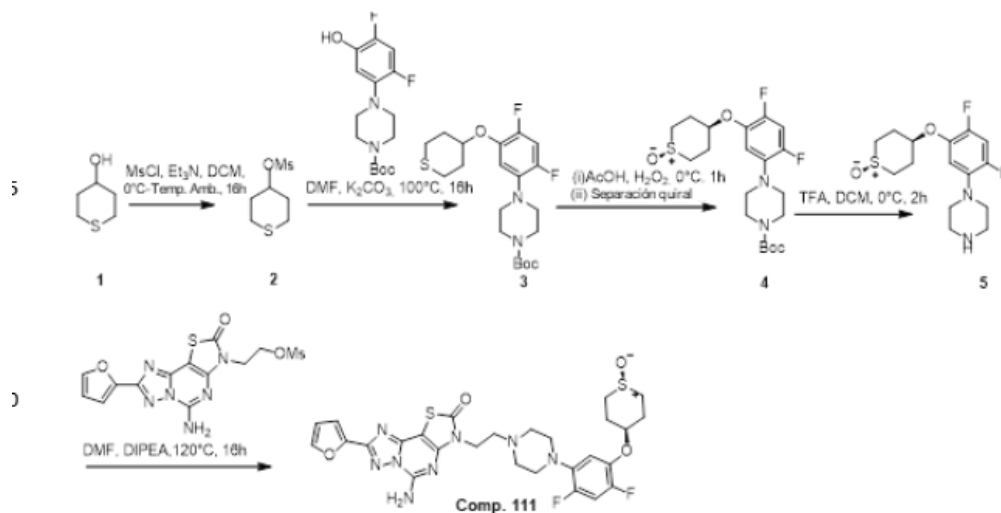
Etapa 1: Síntesis de bencil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una solución agitada helada de 4-bromo-3-fluorofenol (1, 15 g, 0.079 mol), se agregó bencil piperazin-1-carboxilato (20.76 g, 0.094 mol), DavePhos (3.704 g, 0.009 mol), Pd₂(dba)₃ (7.186 g, 0.008 mol) en THF (100 ml), LHMDS (100 ml). Después de la adición, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después se calentó a 65°C durante 24 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 (30% de EA/Pet éter como un eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (10.00 g, 30.1%). LCMS (ion positivo ESI) m/z : calculado: 330.36; observado: 331.1 (M+1).

- Etapa 2: Síntesis de bencil 4-(4-((1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-2-fluorofenil) piperazin-1-carboxilato (3): A una solución agitada de bencil 4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (6.8 g, 20.58 mmol), ter-butil 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0] hexano-3-carboxilato (4.986 g, 26.76 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se agregó Cs₂CO₃ (10.3 g, 30.88 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas. Después se filtró para eliminar el inorgánico. El residuo crudo obtenido en la concentración del filtrado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 (30% de EA/Pet éter como un eluyente) para producir un sólido blanquecino (6.00 g, 56.0%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 515.58; observado: 516.2 (M+1).
- Etapa 3: Síntesis de bencil 4-(4-((1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-2-fluorofenil) piperazin-1-carboxilato (4A y 4B): A una solución agitada helada de bencil 4-(4-((1-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (3, 6 g, 11.64 mmol) en DCM (30 ml), se agregó DAST (5.816 g, 34.91 mmol) a la mezcla de reacción a -20°C. La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 0.5 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 (30% de EA/hexano como un eluyente) para producir dos fracciones de producto. Fracción-1-1.4 g, Fracción-2-900 mg. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 517.57; observado: 518.2 (M+1).
- Las dos fracciones se purificaron adicionalmente mediante purificación de SFC quiral (0.5% de DEA en IPA, YMC Cellulosa-SC) para producir los enantiómeros 4A y 4B.
- Etapa 4: Síntesis de ter-butil (3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato (5A): A una solución agitada de bencil 4-(4-(((3R,4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-2-fluorofenil) piperazin-1-carboxilato (4A, 430 mg, 0.831 mmol), en acetato de etilo (10 ml), se agregó 10% de Pd/C (200 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA bajo atmósfera de hidrógeno durante 32 horas. Después se filtró a través de una almohadilla de Celita para eliminar el Pd/C. El residuo crudo se obtuvo en la concentración del filtrado para producir un material pegajoso. El material crudo se colocó en la siguiente etapa sin purificación (0.23 g, 69.3%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 383.44; observado: 384.3 (M+1).
- Etapa 5: Síntesis de ter-butil (3R,4R)-3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (7A): A una solución agitada de ter-butil (3R,4R)-3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (5A, 100 mg, 0.261 mmol) en DCM (10 ml), se agregaron 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)acetaldehído (82 mg, 0.261 mmol) y Et₃N (52 mg, 0.552 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se agregó NaBH(OAc)₃ (165 mg 0.522 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con DCM. La parte orgánica separada se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato, solución saturada de salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (230-400 de gel de sílice (5% de MeOH/DCM como un eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (0.025 g, 14.0%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 683.74; observado: 684.3 (M+1).
- Etapa 6: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 101): A una solución agitada helada de ter-butil (3R,4R)-3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (7A, 25 mg, 0.037 mmol) en DCM (1 ml), se agregó HCl en éter (0.073 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se trituró con éter para producir el producto como un sólido blanquecino (0.013 g, 52.75%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 583.62; observado: 584.0 (M+1). Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.31%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.86 (ancho s, 1H), 9.69 (ancho s, 1H), 9.47 (ancho s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.32 (brs, 2H), 3.72-3.92 (m, 2H) 3.62 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.20 Hz, 5H), y 3.02 (brs, 5H).
- Etapa 4: Síntesis de ter-butil (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato (5B): A una solución agitada de bencil 4-(4-(((3S,4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-2-fluorofenil) piperazin-1-carboxilato (4B, 380 mg, 0.734 mmol), en acetato de etilo (10 ml), se agregó 10% de Pd/C (200 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA bajo atmósfera de hidrógeno durante 32 horas. Después se filtró a través de una almohadilla de Celita para eliminar el Pd/C. El residuo crudo se obtuvo en la concentración del filtrado para producirse como material pegajoso. El material crudo se colocó en la

siguiente etapa sin purificación (0.2 g, 71.04%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 383.44; observado: 384.3 (M+1).

- Etapa 5: Síntesis de ter-butil (3S,4S)-3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol-[5,4-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (7B): A una solución agitada de ter-butil (3S,4S)-3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol-[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (5B, 70 mg, 0.187 mmol) en DCM (10 ml), se agregaron 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)-acetaldehído (57 mg, 0.187 mmol) y Et₃N (52 mg, 0.548 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se agregó NaBH(OAc)₃ (77 mg, 0.365 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con DCM. La parte orgánica separada se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato, solución saturada de salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 (5% de MeOH/DCM como un eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (0.027 g, 19.9%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 683.74; observado: 684.3 (M+1). Etapa 6: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)-fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 102): A una solución agitada helada de ter-butil (3S,4S)-3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (7B, 25 mg, 0.037 mmol) en DCM (1 ml), se agregó HCl en éter (0.073 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se trituró con éter para producir el producto como un sólido blanquecino (0.017 g, 69.7%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 583.62; observado: 584.4 (M+1). Pureza por HPLC (XB_0595TF): 93.18%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.27 (ancho s, 1H), 9.69-9.82 (m, 2H), 8.41 (ancho s, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.75 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.73-3.93 (m, 2H), 3.49-3.66 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 3H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 3H), y 3.07-3.10 (m, 2H).

- Ejemplo 111: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1s,4s)-1-oxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



- Etapa 1: Síntesis de tetrahydro-2H-tiopian-4-il metanosulfonato (2): A una solución helada de tetrahydro-2H-tiopian-4-ol (2.0 g, 16.94 mmol) y trietilamina (4.26 g, 42.2 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó a gotas, cloruro de metanosulfonilo (2.1 g, 18.62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto crudo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc/Hexano como un eluyente) para producir el compuesto del título 2 como un líquido marrón claro (3.1 g, 94%). El crudo se tomó directamente para la siguiente etapa como tal.

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(((tetrahydro-2H-tiopian-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (3): A una solución de tetrahydro-2H-tiopian-4-il metanosulfonato (2, 2.25 g, 11.45 mmol) y ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (3 g, 9.55 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se agregó K₂CO₃ (2.69

g, 19.04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (20% de EtOAc/Hexano como un eluyente) para producir el compuesto del título 3 como sólido blanquecino (1.7 g, 42.54%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 414.51; observado: 415.1 (M+1).

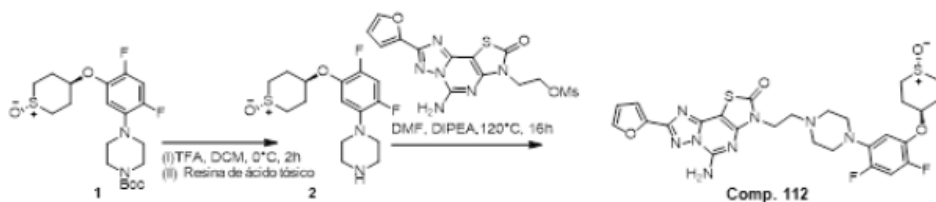
Etapa 3: Síntesis de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-((1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (4): Una solución de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (3, 1.7 g, 4.101 mmol) en ácido acético (20 ml), se enfrió a 0°C, se agregó H₂O₂ (30%, 2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se neutralizó con una solución enfriada de NaOH al 10% y el producto crudo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un producto racémico como un sólido blanquecino. Rendimiento: (1.62 g, 91.8%). Los isómeros presentes en la mezcla racémica se separaron mediante el método quiral SFC. El primer pico eluido (pico 1) se concentró para producir el compuesto del título 4 como un sólido blanquecino (0.65 g, 80%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 430.51; observado: 431.1 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.31 (t, J = 12 Hz, 1H), 6.97-6.93 (s, J = 8.8 Hz 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.46-3.16 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 6H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Etapa 4: Síntesis de 1-óxido de (1s,4s)-4-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahydro-2H-tiopirano1 (5): A una solución helada de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(((1s,4s)-1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)oxi)fenil) piperazin-1-carboxilato (4, 0.48 g, 1.11 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó ácido trifluoroacético (1.3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. Una vez completada la reacción (TLC), se eliminó el exceso de TFA mediante evaporación y la mezcla de reacción se neutralizó mediante tratamiento con resina de ácido tósico para producir el compuesto del título 5 como un sólido blanquecino (0.31 g, 84%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 330.39; observado: 331.0 (M+1).

Etapa 5: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1s,4s)-1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 111): Una mezcla de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil metano sulfonato (0.35 g, 0.88 mmol), 1-óxido de (1s,4s)-4-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahydro-2H-tiopirano (5, 0.32 g, 0.97 mmol) y DIPEA (0.34 g, 2.64 mmol) en DMF seco (3 ml) se calentó a 120°C durante 16 horas en un tubo sellado. Después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y el sólido crudo se filtró y se purificó por cromatografía en columna (70% de EtOAc/Hexano como un eluyente) para producir el compuesto del título 111 como un sólido blanquecino. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 630.39; observado: 631.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB_0595TF.M): 96.25%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.23 (t, J = 10.72 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.52 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 1.72 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 9.08 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.79 (d, J = 11.56 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 9.92 Hz, 4H), 2.14 (q, J = 10.68 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 12.84 Hz, 2H).

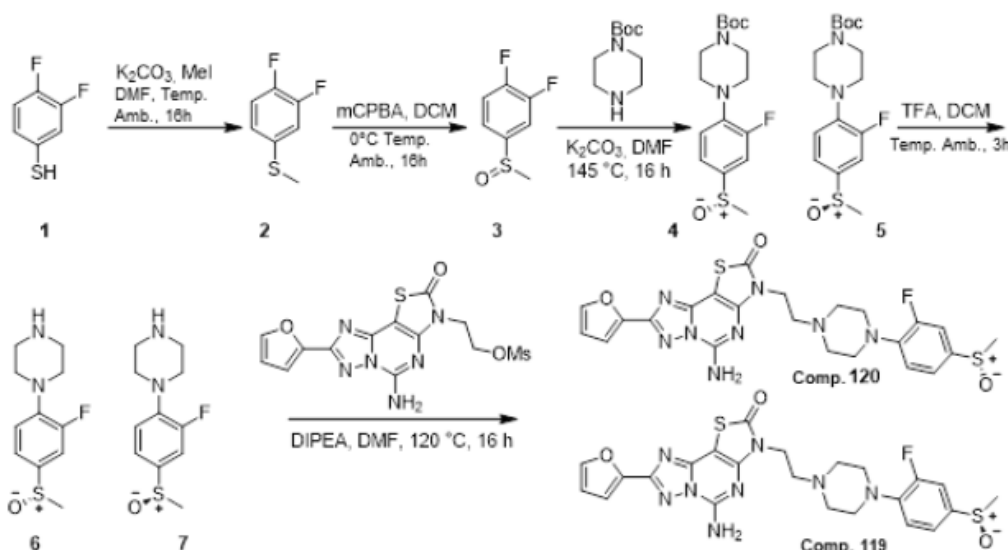
Ejemplo 112: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1r,4r)-1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



Etapa 1: Síntesis de 1-óxido de (1r,4r)-4-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahydro-2H-tiopirano (2): A una solución enfriada con hielo de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-(((1r,4r)-1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (1, 0.3 g, 0.697 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó ácido trifluoroacético (1.3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. Una vez completada la reacción (TLC), se eliminó el exceso de TFA mediante evaporación y la mezcla de reacción se neutralizó mediante tratamiento con resina de ácido tósico para producir el compuesto del título 2 como un sólido blanquecino (0.20 g, 85%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 330.39; observado: 331.0 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1*r*,4*r*)-1-oxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-*e*][1,2,4]-triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2(3*H*)-ona (Compuesto 112): Una mezcla de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-3(2*H*)-il) etil metano sulfonato (0.23 g, 0.58 mmol), 1-óxido de (1*r*,4*r*)-4-(2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopirano (2, 0.21 g, 0.63 mmol) y DIPEA (0.23 g, 1.74 mmol) en DMF seco (2.5 ml) se calentó a 120°C durante 16 horas en un tubo sellado. Después de completarse (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y el sólido crudo se filtró y se purificó por cromatografía en columna (70% de EtOAc/Hexano como un eluyente) para producir el compuesto del título 3 como un sólido blanquecino. LCMS (ion positivo ESI) *m/z*: calculado: 630.39; observado: 631.1 (*M*+1); Pureza por HPLC (XB_0595TF.M): 94.36%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.29 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 8.64 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 1.72 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 2.93 (brs, 6H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.62 (s, 6H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 12.84 Hz, 2H).

Ejemplos 119 y 120: (R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2(3*H*)-ona y (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2(3*H*)-ona



Etapa 1: Síntesis de (3,4-difluorofenil)(metil) sulfano (2): A una solución agitada de 3,4-difluorobenzenotiol (1, 8.0 g, 54.74 mmol) en DMF (25 ml) se agregó K₂CO₃ (9.08 g, 65.68 mmol) seguido por MeI (8.5 g, 60.21 mmol) a 0°C en tubo sellado y se agitó a TA durante 16 horas. Después de completarse (TLC), la masa de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. El producto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación (8.05 g, 88.1%).

Etapa 2: Síntesis de 1,2-difluoro-4-(metilsulfinil)benceno (3): A una solución agitada de (3,4-difluorofenil)(metil)sulfano (2, 8.0 g, 49.94 mmol) en DCM (120 ml) se agregó mCPBA (8.6 g, 49.94 mmol) a 0°C y se agitó a TA durante 16 horas. Después de completarse (TLC), la masa de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5.0 g, 55.6%); LCMS (ion positivo ESI) *m/z*: calculado: 176.01; observado: 177.0 (*M*+1).

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-carboxilato (4, 5): A una solución agitada de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (5.3 g, 28.38 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C se agregó K₂CO₃ (7.8 g, 56.76 mmol) seguido de 1,2-difluoro-4-(metilsulfinil)benceno (3, 5.0 g, 28.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 145°C durante 16 horas. Después de completarse (TLC), la masa de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2.2 g, 22.7%); LCMS (ion positivo ESI) *m/z*: calculado: 342.14; Observado: 343.0 (*M*+1).

La mezcla racémica (0.22 g) se sometió a separación quiral por SFC (se disolvieron 0.22 g de muestra en 3 ml

de metanol), columna - fase móvil Lux A1: 70:30 (A:B), A = CO₂ líquido, B = metanol, Velocidad de Flujo: 3.0 ml/min; longitud de onda: 220 nm) para producir 810 mg del pico 1 (4) y 820 mg del pico 2 (5) respectivamente.

Nota: El pico 1 de la purificación de SFC se consideró arbitrariamente como isómero (S) y el pico 2 se consideró como isómero (R).

Etapa 4: Síntesis de (S)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazina (6): A una solución agitada de ter-butil (S)-4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil) piperazin-1-carboxilato (4, 800 mg, 0.292 mmol) en DCM (18 ml) se agregó TFA (1.3 g, 11.68 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La sal se disolvió en metanol y se neutralizó utilizando resina depuradora de ácido Tósico para obtener el compuesto del título como base libre (510 mg, 88.2%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 242.09; observado: 243.1 (M+1).

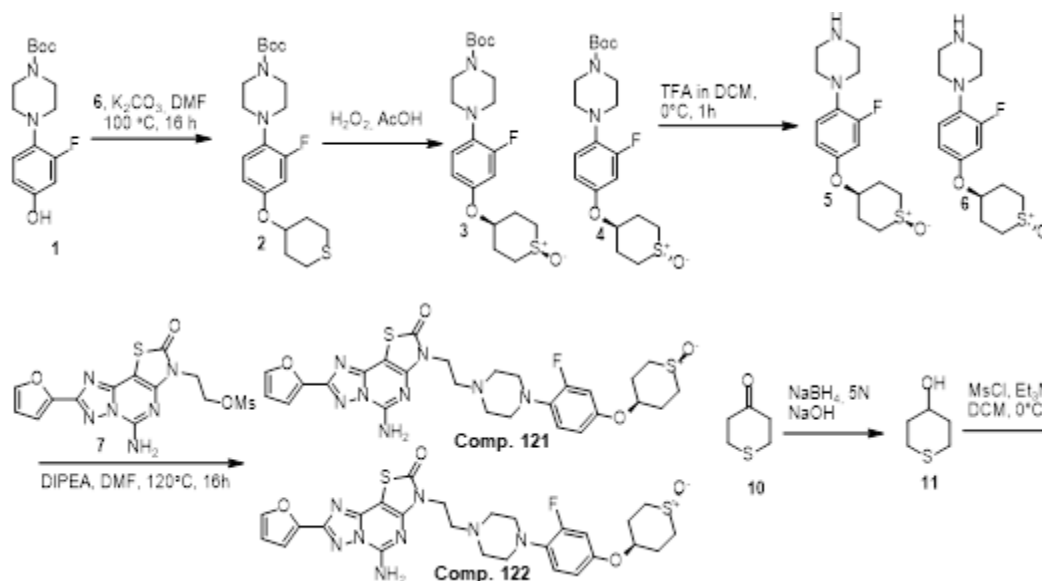
Etapa 5: Síntesis de (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 120): A una solución agitada de (S)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazina (6, 200 mg, 0.825 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (426.7 mg, 3.302 mmol) seguido de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (294 mg, 0.743 mmol) en tubo sellado y se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completarse (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (180 mg, 37.7%); Pureza por HPLC (XB0595TF): 94.08%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 542.13; observado: 543.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (brs, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.24 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.67 (m, 4H).

Ejemplo 119: (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona.

Etapa 1: Síntesis de (R)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazina (7): A una solución agitada de ter-butil (R)-4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil) piperazin-1-carboxilato (5, 800 mg, 0.292 mmol) en DCM (18 ml) se agregó TFA (1.3 g, 11.68 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La sal se disolvió en metanol y se neutralizó utilizando resina depuradora de ácido Tósico para obtener el compuesto del título como base libre (510 mg, 88.8%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 242.09; observado: 243.1 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de (R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 119): A una solución agitada de (R)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazina (7, 200 mg, 0.825 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (426.7 mg, 3.302 mmol) seguido por 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (294 mg, 0.743 mmol) en tubo sellado y se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completarse (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (120 mg, 25.1%); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.75%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 542.13; observado: 541.0 (M-1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.25 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.52 Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 9H).

Ejemplos 121 y 122: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1s,4s)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona y 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1r,4r)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



Etapa 1: Síntesis de tetrahydro-2H-tioplan-4-ol (11): A una solución helada de tetrahidrotioplan-4-ona (10, 5 g, 0.043 mol) en metanol (40 ml), se agregó lentamente solución de hidróxido de sodio 5N (10 ml). Después se agregó borohidruro de sodio (0.488 g, 0.013 mol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (~1 h), la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando metanol al 5% en DCM para producir el producto puro (4 g, 51.90%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.69 (d, J = 4.24 Hz, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 1H), 2.47 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), y 1.96-1.99 (m, 2H).

Etapa 2: Síntesis de metanosulfonato de tetrahydro-2H-tioplan-4-ilo (12): A una solución helada de tetrahidrotioplan-4-ol (11, 3.5 g, 0.030 mol) en diclorometano (40 ml), se agregaron trietilamina (5.982 g, 0.059 mol) y cloruro de metano sulfonilo (0.727 g, 0.006 mol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se sometió a cromatografía en columna utilizando metanol al 2% en DCM como eluyente para producir el producto (6 g, 98.07%).

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-((tetrahydro-2H-tioplan-4-ilo)oxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato (2): A una solución de ter-butil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 1.6 g, 5.399 mmol) y tetrahidrotioplan-4-ilo metanosulfonato (12, 1.272 g, 6.479 mmol) en DMF (20 ml), se agregó K₂CO₃ (1.490 g, 10.80 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (50% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (1.5 g, 69%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 396.52; Observado: 397.1 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-((1-oxidotetrahydro-2H-tioplan-4-ilo)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (3, 4): a una mezcla helada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-tetrahidrotioplan-4-ilo)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (1.650 g, 4.161 mmol, 1 equiv.) en ácido acético (25 ml), se agregó a gotas peróxido de hidrógeno (1 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se vertió en solución de hidróxido de sodio 4N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (80% EtOAc/Hexano como eluyente) para producir el producto como un sólido blanquecino (1.4 g, 80.7%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 412.52; Observado: 413.2 (M+1).

La mezcla racémica (1.4 g) se sometió a separación quiral mediante SFC (1.4 g de la muestra se disolvió en 10 ml de metanol), columna - fase móvil YMC Amylose-SA: 70:30 (A:B), A = CO₂ líquido, B = 0.5% DEA en metanol, velocidad de flujo: 3 ml/min; longitud de onda: 210 nm. Rendimiento 600 mg de pico 1 (3) y 500 mg

de pico 2 (4).

Etapa 5: Síntesis de 1-óxido de (1s,4s)-4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahidro-2H-tiopirano (5): A una solución helada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(((1s,4s)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)-piperazin-1-carboxilato (3, 0.5 g, 1.212 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó ácido trifluoroacético (0.207 g, 0.002 mol). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo obtenido se trituró con dietiléter. Después se disolvió en metanol, se pasó a través de resina de carbonato de Si para producir la base libre que se utilizó directamente para la siguiente etapa (0.38 g, 99.35%). 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.02 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.05 (t, J = 2.40 Hz, 4H), 2.93-2.99 (m, 4H), 2.85 (t, J = 11.20 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 2.40 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 10.00 Hz, 2H), y 1.96 (d, J = 12.40 Hz, 2H).

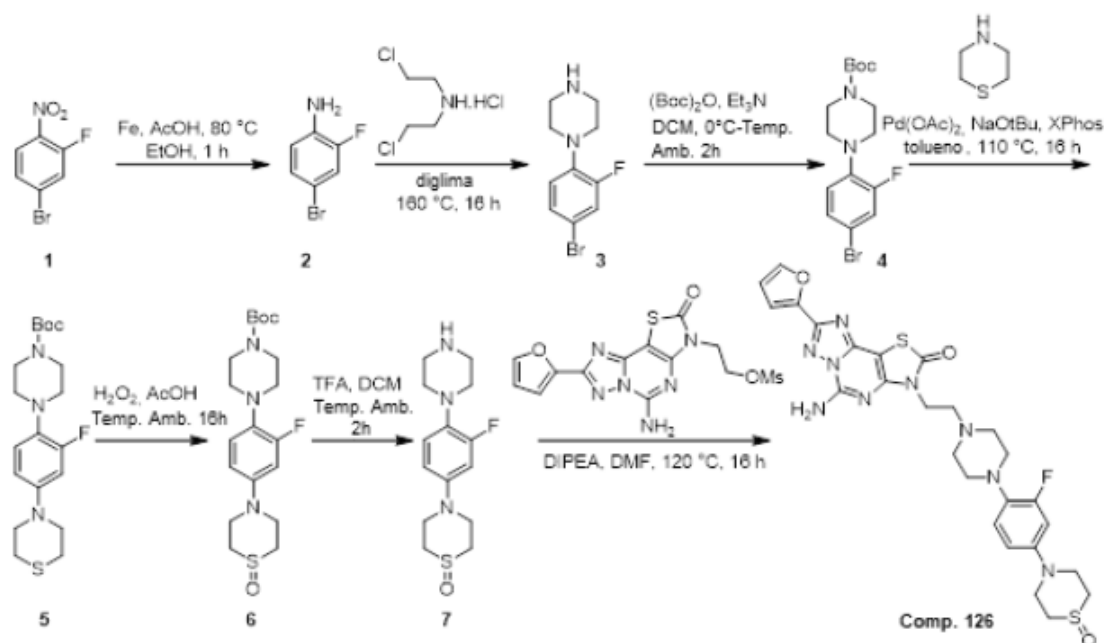
Etapa 6: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1s,4s)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 121): A una mezcla de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil metano sulfonato (7, 0.385 g, 0.971 mmol) y 1-óxido de (1s,4s)-4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahidro-2H-tiopirano (0.334 g, 1.068 mmol) en DMF (4 ml), se agregó DIPEA (0.626 g, 4.856 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el producto como un sólido blanquecino (0.045 g, 7.5%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 612.70; Observado; 613 (M+1). Pureza por HPLC (XB_0595TF): 99.21%. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (ancho s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.08 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 2.86-2.95 (m, 6H), 2.63-2.71 (m, 6H), 2.27-2.33 (m, 2H) y 1.80-1.83 (m, 2H).

Ejemplo 122: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1r,4r)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona

Etapa 5: Síntesis de 1-óxido de (1r,4r)-4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahidro-2H-tiopirano (6): A una solución helada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(((1r, 4r)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (4, 0.5 g, 1.212 mmol) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (0.207 g, 0.002 mol). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo obtenido se trituró con dietiléter. Después se disolvió en metanol, se pasó a través de resina de carbonato de Si para producir la base libre que se utilizó directamente para la siguiente etapa (0.375 g, 98.05%). 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.02 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.05 (t, J = 2.40 Hz, 4H), 2.93-2.99 (m, 4H), 2.85 (t, J = 11.20 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 2.40 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 10.00 Hz, 2H), y 1.96 (d, J = 12.40 Hz, 2H).

Etapa 6: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1r,4r)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 122): A una mezcla de 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil metano sulfonato (7, 0.235 g, 0.593 mmol) y 1-óxido de (1s,4s)-4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)tetrahidro-2H-tiopirano (0.204 g, 0.652 mmol) en DMF (2 ml), se agregó DIPEA (0.382 g, 2.964 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el producto como un sólido blanquecino (0.031 g, 8.4%). LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 612.70; Observado; 613.1 (M+1). Pureza por HPLC (XB_0595TF): 98.46%. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (ancho s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 2H), 4.39 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 12.40 Hz, 2H), 2.72-2.95 (m, 6H), 2.63-2.70 (m, 6H), 2.13-2.33 (m, 2H) y 1.85-1.99 (m, 2H).

Ejemplo 126: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolino)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



5 Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-2-fluoroanilina (2): A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzene (1, 9.0 g, 13.64 mmol) y ácido acético (11.5 g, 0.57 mol) en etanol (60 ml) se agregó polvo de hierro (15.9 g, 0.285 mol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de lecho de Celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo y se utilizó para la siguiente etapa directamente (6.0 g, 76.5%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 188.96; observado: 192.0 (M+1).

10 Etapa 2: Síntesis de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazina (3): A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoroanilina (2, 6.0 g, 31.58 mmol) en diglyme (4.8 ml) se agregó cloruro de bis(2-cloroetil)amina hidrógeno (6.7 g, 37.89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se trató con acetona fría. El sólido precipitado se filtró y se utilizó para la siguiente etapa directamente (5.0 g, 61%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 258.02; observado: 259.0 (M+1).

20 Etapa 3: Síntesis de ter-butil 4-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (4): A una solución agitada de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazina (3, 4.0 g, 15.4 mmol) y TEA (3.1 g, 30.9 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (5.04 g, 23.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Después de completar la reacción (TLC), la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se lavó con solución de NaHCO₃, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (4.0 g, 72.2%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 358.07; observado: 259.0 (M-99 + 1).

30 Etapa 4: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-tiomorfolinofenil)piperazin-1-carboxilato (5): A una solución agitada de ter-butil 4-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (4, 4.0 g, 11.1 mmol) y tiomorfolina (1.3 g, 12.3 mmol) en tolueno (30 ml) se agregó XPhos (530 mg, 1.11 mmol) seguido de NaOtBu (2.34 g, 24.4 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se purgó con gas N₂ y se agregó Pd(OAc)₂ (250 mg, 1.11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con solución de NaHCO₃, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1.53 g, 33.9%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 381.19; observado: 382.1 (M+1).

40 Etapa 5: Síntesis de ter-butil 4-(2-fluoro-4-tiomorfolinofenil)piperazin-1-carboxilato (6): A una solución agitada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-tiomorfolinofenil)piperazin-1-carboxilato (5, 1.8 g, 4.7 mmol) en ácido acético (20 ml) a 0 °C se agregó peróxido de hidrógeno (160.48 mg, 4.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC), la mezcla de reacción se trató con solución de NaOH al 10% (ac.) y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se lavó con solución de NaHCO₃, solución de salmuera,

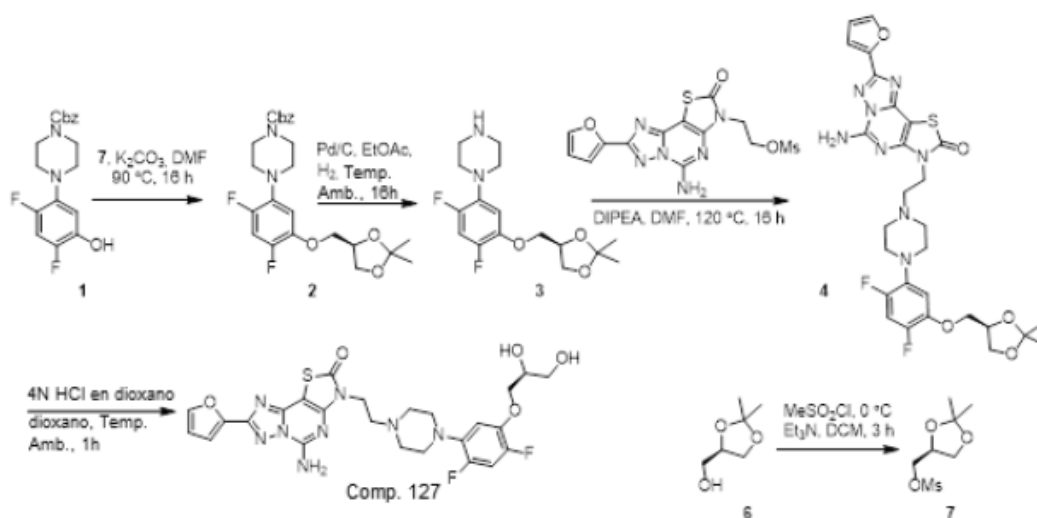
se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1.2 g, 62.6%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 397.18; observado: 398.1 (M+1).

- 5 Etapa 6: Síntesis de 1-óxido de 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)tiomorfolina (7): A una solución agitada de ter-butil 4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolino)fenil)piperazin-1-carboxilato (6, 1.2 g, 3.0 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C se agregó TFA (330 mg, 9.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se neutralizó utilizando resina depuradora de ácido Tóxico para obtener la base libre
10 (750 mg, 82.2%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 297.13; observado: 298.1 (M+1).

- Etapa 7: Síntesis de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolino)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 126): A una solución agitada de 1-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)piperidin-4-ona (350 mg, 1.26 mmol) en DMF (5 ml) se agregó 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[4,5-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-1(2H)-il)etil metano sulfonato (500 mg, 1.26 mmol) y DIPEA (815 mg, 6.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completarse, la masa de reacción se concentró bajo presión reducida y se recrystalizó con acetonitrilo y dietiléter para obtener el 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolino)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona puro
20

(Compuesto 126) (150 mg, 19%); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.08%; LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 597.17; observado: 598.2 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.73-6.71 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 7H), 2.74-2.63 (m, 7H).

- 25 Ejemplo 127: (S)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



- 30 Etapa 1: Síntesis de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilmetanosulfonato (7): A una solución agitada de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (6, 2.5 g, 19 mmol) en DCM (30 ml) se agregó trietilamina (9.6 g, 95 mmol) y cloruro de metano sulfonilo (4.33 g, 38 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas a 0°C. La reacción se monitoreó por TLC y, una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un líquido gomoso amarillo (3.0 g, 75.4%); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.39-4.43 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

- 40 Etapa 2: Síntesis de bencil (R)-4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (2): A una solución agitada de bencil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (1, 1 g, 2.9 mmol) y (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilmetano sulfonato (7, 1.15 g, 5.8 mmol) en DMF (20 ml) se agregó carbonato de potasio (1.19 g, 8.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas.

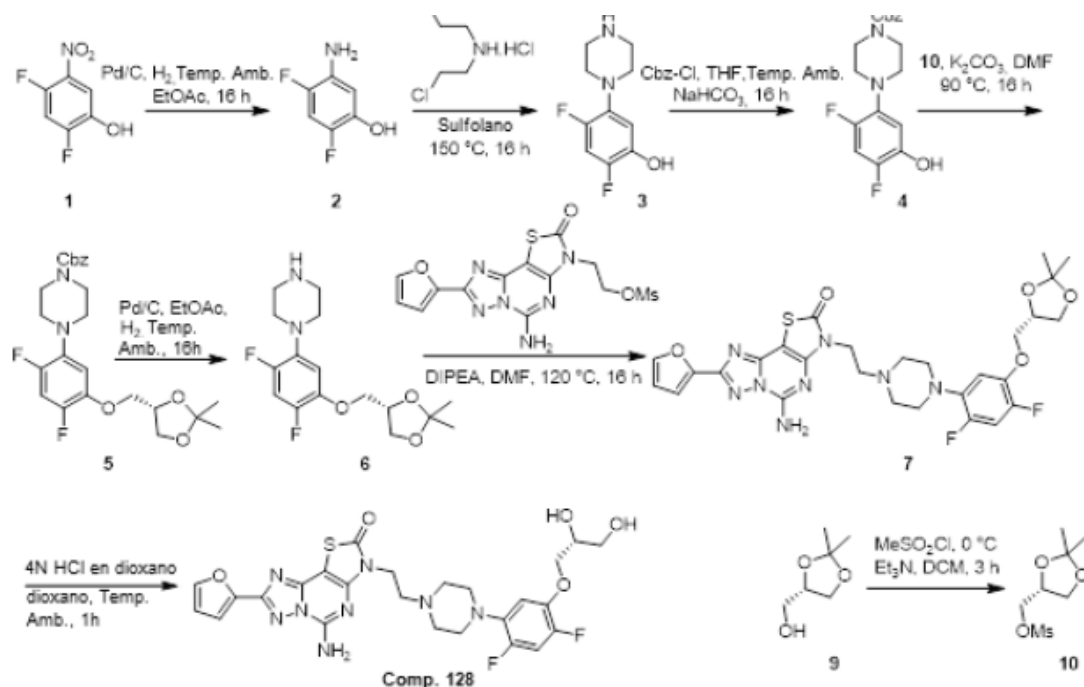
El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (30% de EtOAc/hexano) para producir bencil (R)-4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil) piperazin-1-carboxilato (2) como un sólido marrón claro (800 mg, 56.8%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 462.20; observado: 463.0 (M+1).

Etapa 3: Síntesis de (R)-1-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluoro-fenil)piperazina (3): A una solución agitada de bencil (R)-4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (2, 0.8 g, 1.73 mmol) en EtOAc (20 ml), se agregó 10% de Pd/C (0.2 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró utilizando Celita para eliminar el Pd/C. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener (R)-1-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazina (3) como material gomoso marrón (0.45 g, 76.2%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 328.16; observado: 329.1 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de (R)-5-amino-3-(2-(4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (4): A una solución agitada de (R)-1-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazina (3, 0.45 g, 1.4 mmol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (0.48 g, 1.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agregó DIPEA (0.71 g, 5.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (14-16% MeOH/DCM) y se enriqueció adicionalmente lavando con una mezcla de 50% de ACN/dietiléter para obtener (R)-5-amino-3-(2-(4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona compuesto (4) como un sólido amarillo claro (100 g, 13.1%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 628.20; Observado: 629.0 (M+1);

Etapa 5: Síntesis de (S)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2,4-difluorofenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 127): A una solución agitada de (R)-5-amino-3-(2-(4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (4, 50 mg, 0.08 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a 0°C, se agregó HCl 4 N en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El producto crudo se recrystalizó utilizando acetonitrilo para producir (S)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 127) como un sólido marrón claro (35 mg, 67.3%); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.58%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 588.17; observado: 589.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.67 (brs, 1H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.86 (t, J=8.40 Hz, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 3H), 3.77 (t, J=5.20 Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H).

Ejemplo 128: (R)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxiisopropoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona



5 Etapa 1: Síntesis de 5-amino-2,4-difluorofenol (2): A una solución agitada de 2,4-difluoro-5-nitrofenol (1, 25 g, 0.143 mol) en EtOAc (200 ml), se agregó 10% de Pd/C (4.55 g, 0.043 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ durante 16 horas. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró utilizando lecho de Celita, se lavó con EtOAc (1000 ml) y se concentró bajo presión reducida para producir 5-amino-2,4-difluorofenol (2) como un sólido marrón (20.10 g, 94.6%); LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 145.03; observado: 146.2 (M+1).

10 Etapa 2: Síntesis de 2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenol (3): A una solución agitada de 5-amino-2,4-difluorofenol (2, 20 g, 0.131 mol) en sulfolano (30 ml) se agregó cloruro de bis (2-cloroetil) amina hidrógeno (31 g, 0.170 mol). La mezcla resultante se agitó a 150°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió a TA y se agregó acetona a la mezcla de reacción cruda y se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de 1 h, el sólido precipitado se filtró y se lavó con acetona enfriada bajo atmósfera de nitrógeno. El material sólido se secó al vacío para producir 2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il)fenol (3) como un sólido blanquecino (23 g, 80.3%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 214.09; observado: 215.1 (M+1).

20 Etapa 3: Síntesis de bencil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (4): A una solución agitada de Clorhidrato de 2,4-difluoro-5-(piperazin-1-il) fenol (3, 25 g, 0.117 mol), en THF (250 ml) se agregó NaHCO₃ (14.7 g, 0.175 mol) y Cbz-Cl (16.66 ml, 0.117 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentraron bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hexano al 30% como eluyente) para producir bencil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato como un sólido blanco (20 g, 45.8%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 348.13; observado: 349.2 (M+1).

30 Etapa 4: Síntesis de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil metano sulfonato (10): A una solución agitada de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (9, 12 g, 0.091 mol) en DCM (100 ml) se agregó trietilamina (37.76 ml, 0.272 mol) y cloruro de metano sulfonilo (8.4 ml, 0.109 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 h a 0°C. La reacción se monitoreó por TLC y, una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un líquido gomoso amarillo (21.8 g, 77.8%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 210.06; observado: 211.0 (M+1).

35 Etapa 5: Síntesis de bencil (S)-4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (5): A una solución agitada de bencil 4-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (4, 10 g, 0.029 mol) y (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil metanosulfonato (10, 7.2 g, 0.034 mol) en DMF (70 ml) se

agregó carbonato de potasio (11.9 g, 0.086 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/hexano) para producir bencil (S)-4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (5) como un sólido marrón claro (13 g, 70.50%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 462.20; observado: 463.1 (M+1).

Etapa 6: Síntesis de (S)-1-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluoro-fenil)piperazina (6): A una solución agitada de bencil (S)-4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (5, 13 g, 0.028 mol) en EtOAc (100 ml), se agregó 10% de Pd/C (4 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró utilizando Celita para eliminar el Pd/C. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener (S)-1-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazina (6) como material gomoso marrón (8.55 g, 93.0%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 328.16; observado: 329.2 (M+1).

Etapa 7: Síntesis de (S)-5-amino-3-(2-(4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (7): A una solución agitada de (S)-1-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazina (6, 7 g, 0.021 mol) y 2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil metano sulfonato (7.6 g, 0.019 mol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó DIPEA (11.12 ml, 0.064 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de completar la reacción (TLC y LCMS), el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (14-16% MeOH/DCM) y se enriqueció adicionalmente lavando con una mezcla de 50% de ACN/dietiléter para obtener (S)-5-amino-3-(2-(4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona compuesto (7) como un sólido amarillo claro (2.6 g, 17.8%); LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 628.20; Observado: 629.2 (M+1).

Etapa 8: Síntesis de (R)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxypropoxy)-2,4-difluorofenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 128): A una solución agitada de (S)-5-amino-3-(2-(4-(5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (7, 1.4 g, 2.23 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 0°C, se agregó HCl 4 N en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El producto crudo se recrystalizó utilizando acetonitrilo para producir (R)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxypropoxy)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona (Compuesto 128) como un sólido blanco (1.2 g, 87%); Pureza por HPLC (AM9010A3): 95.05%; LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 588.17; observado: 589.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.34 (brs, 1H), 8.40 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los descritos para los Ejemplos anteriores:

Ejemplo 9: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 522.18; observado: 523.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 97.0%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.79 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.67 (m, 4H).

Ejemplo 10: Clorhidrato de ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)fenoxi)acético. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 536.16; observado: 536.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.00%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.92 (brs, 1H), 9.72 (brs, 1H), 8.44 (brs, 2H), 7.97 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 0.6 y 3.2 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.92 (m, 2H).

Ejemplo 11: 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)fenoxi)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 535.58; Observado 535.8 (M+);

Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.65%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 4.40 Hz, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.68 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 2.61 (m, 3H), y 2.30 (s, 2H).

5 Ejemplo 12: 5-amino-3-(2-(4-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 552.19; observado: 552.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 91.20%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.7 (brs, 1H), 9.0 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.98 (dd, J = 0.8 y 1.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 3H), 4.39 (m, 3H), 3.28 (m, 3H), 2.85 (m, 4H).

10

Ejemplo 13: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(4-(2-aminoetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 521.6; Observado: 522.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.52%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (brs, 2H), 8.23 (brs, 3H), 7.96 (dd, J = 2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.20 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.40 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), y 3.14-3.20 (m, 6H).

15

Ejemplo 14: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 505.56; Observado: 506.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.08%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.95 (brs, 1H), 7.73 (brs, 3H), 7.24 (brs, 1H), 6.91-7.01 (m, 3H), 6.73 (brs, 1H), 4.09 (brs, 2H), 3.19 (brs, 4H), y 2.69 (brs, 6H).

20

Ejemplo 15: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilbenzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 519.58; Observado: 520.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.07%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (brs, 2H), 8.13 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.32 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.16 Hz, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.72-2.74 (m, 5H), y 2.62-2.70 (m, 4H).

25

Ejemplo 16: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 591.24; observado: 592.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.39%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 4H), 6.73-6.72 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.94 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 8H), 2.46 (m, 4H).

30

Ejemplo 17: 5-amino-3-(2-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 549.22; observado: 549.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.54%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 4H), 6.73 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).

35

Ejemplo 18: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzenosulfonamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 541.13; observado: 542.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 90.64%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.94 (d, J = 0.40 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.72 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.70-2.61 (m, 6H).

40

45

Ejemplo 19: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilbenzenosulfonamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 555.15; observado: 556.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.45%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (q, J = 4.80 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (m, 1H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 6H), 2.34 (d, J = 5.20 Hz, 3H).

50

Ejemplo 20: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS: (ión positivo ESI) m/z: calculado: 540.62; Observado: 541.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.58%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.73 (q, J = 2.00 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.08 (m, 3H), 2.71 (t, J = 6.00 Hz, 2H), y 2.51 (m, 4H).

55

Ejemplo 21: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 524.14; observado: 525.1; Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.99%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.72-2.62 (m, 9H).

60

- Ejemplo 22: 3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 505.16; observado: 506.2 (M+1); pureza por HPLC (XB0595TF): 90.01%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.73-2.63 (m, 6H).
- Ejemplo 23: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(3-(2-hidroxi-etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 522.18; observado: 522.8 (M+1); pureza por HPLC (XB0595TF): 92.67%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.98 (brs, 1H), 8.43 (brs, 2H), 7.96 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 6.57-6.52 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 2.0 y 8.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97-3.85 (m, 6H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.03 (m, 2H).
- Ejemplo 24: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS: (ion positivo ESI) m/z: calculado: 622.68; Observado: 623.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.01%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.90 (brs, 2H), 8.41 (brs, 2H), 7.97 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 5.20 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 6.75-6.74 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 4.30 (b s, 2H), 3.94 (b s, 2H), 3.64 (t, J = 4.80 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.18 (brs, 2H), 3.1 (brs, 2H), y 2.94 (brs, 2H).
- Ejemplo 25: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 593.23; observado: 594.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.25%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (brs, 1H), 8.85 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.4 y 14.0 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.05 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).
- Ejemplo 26: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 592.21; observado: 592.9 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.39%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.30 (brs, 1H), 9.22 (brs, 2H), 8.42 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6 y 12.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 6H), 2.32 (m, 6H).
- Ejemplo 27: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 608.24; observado: 609.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 91.12%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.52 (brs, 1H), 9.71 (brs, 2H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.84-6.74 (m, 2H), 4.40 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.24 (m, 3H), 3.11 (m, 3H).
- Ejemplo 28: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 628.18; observado: 628.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 90.55%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.91 (brs, 1H), 9.26 (brs, 2H), 8.42 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.3 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.07 (m, 8H), 3.95 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.33 (m, 4H).
- Ejemplo 29: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS: (ión positivo ESI) m/z: calculado: 558.61; Observado: 559.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 97.88%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.12 (brs, 4H), y 2.73-2.65 (m, 6H).
- Ejemplo 30: Clorhidrato de 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-aminoetil)-3-fluorobenzamida. LCMS: (ión positivo ESI) m/z: calculado: 566.62; Observado: 567.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.16%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.92 (brs, 1H), 8.79 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.41 (brs, 2H), 8.10 (s, 3H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.16 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 6.74 (q, J = 1.60 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), y 2.97 (m, 2H).
- Ejemplo 31: Clorhidrato de 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilamino)etil)benzamida. LCMS: (ión positivo ESI) m/z: calculado: 580.21; Observado: 581.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.97%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.81 (b s, 1H), 8.94 (brs, 2H), 8.83 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 8.41 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.26

(d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.74 (q, J = 1.20 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.93 (d, J = 9.20 Hz, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.26 (t, J = 11.60 Hz, 4H), 3.09-3.08 (m, 2H), y 2.563 (t, J=4.8 Hz, 3H).

5 Ejemplo 32: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluorobenzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 594.23; observado: 595.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF.M): 96.47%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (m, 3H), 7.95 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.24 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.42 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).

10 Ejemplo 33: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-hidroxietil)benzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 567.18; observado: 567.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.37%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.48 (m, 6H), 3.03 (m, 4H).

15 Ejemplo 34: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluorobenzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 597.19; observado: 597.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.11%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36-8.31 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.65 (m, 4H).

20 Ejemplo 35: Ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)acético. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 554.15; observado: 555.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.30%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (brs, 1H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.8, 14.0 Hz, 1H), 6.75-6.74 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.28 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 12.00 Hz, 2H).

25 Ejemplo 36: Ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenoxi)acético. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 572.14; observado: 572.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.07%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.83 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.97 (dd, J = 0.8 y 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 0.80 y 3.2 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.25 (m, 4H).

30 Ejemplo 37: Ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 568.17; observado: 568.8 (M+1); HPLC (XB0595TF): 95.55%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 14.00 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 6.80 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.48 (t, J = 6.4 Hz, 3H);

35 Ejemplos 38 y 53: Ácido (S)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico y ácido(R)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico

40 La mezcla racémica de los productos, preparada como se describe para los Ejemplos anteriores (135 mg) se sometió a separación quiral (se disolvieron 0.08 g de la muestra en 10 ml de etanol), fase móvil Phenomenex Lux C4: 0.1% de TFA en n-hexano: etanol (30:70), Velocidad de Flujo: 1.0 ml/min; para producir 13 mg de pico 1 de ácido (S)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico y 13 mg de pico 2 de ácido ((R)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico respectivamente. Nota: Arbitrariamente el pico 1 se consideró como isómero (S) y el pico 2 se consideró como isómero (R).

45 Ácido (S)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 568.17; observado: 568.9 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.79%; Pureza quiral por HPLC: 100%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.03 (brs, 1H), 9.21 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.82 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.60 Hz, 3H).

Ácido (R)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-

il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 568.17; observado: 569.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.05%; Pureza quiral por HPLC: 95.46%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.03 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.82 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

Ejemplo 39: Clorhidrato de ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoico. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 582.61; Observado: 582.8 (M +); Pureza por HPLC (XB0595TF): 90.46%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.9 (br s, 1H), 8.40 (brs, 2H), 7.96 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J = 10.00 Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H), 4.32 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 11.20 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 4.00 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 9.60 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 11.60 Hz, 2H), y 1.48 (s, 6H).

Ejemplo 40: Ácido 3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)propanoico. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 553.18; observado: 552.9; Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.92%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.62 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.0 y 3.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.32 (m, 2H).

Ejemplo 41: Clorhidrato de ácido 4-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi) butanoico. LCMS: (ion positivo ESI); m/z: calculado: 582.61; Observado: 582.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.04%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 (br s, 1H) 8.41 (brs, 2H), 7.97 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 2.40 Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (d, J = 11.60 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 10.00 Hz, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.20 Hz, 2H), y 1.91 (t, J = 6.80 Hz, 2H).

Ejemplo 42: Clorhidrato de ácido 2-(3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,6-difluorofenoxi) acético. LCMS (ion positivo ESI); m/z: calculado: 572.55; Observado: 573.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.35%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.41 (brs, 1H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (t, J = 0.96 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 9.40 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.32 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.46 (d, J = 12.04 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 9.16 Hz, 2H), y 3.10 (t, J = 11.28 Hz, 2H).

Ejemplo 43: Clorhidrato de ácido 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) acético. LC-MS: (ion positivo ESI); m/z: calculado: 572.55; Observado: 573.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.60%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.06 (brs, 1H), 10.23 (brs, 1H), 8.40 (brs, 2H), 7.96-7.96 (m, 1H), 7.33 (t, J = 11.60 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), y 3.07 (t, J = 11.6 Hz, 2H).

Ejemplo 44: Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoico. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 524.14; observado: 525.0; Pureza por HPLC (XB0595TF): 89.07%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.80 (brs, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.95 (dd, J = 0.8 y 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.0 y 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 y 14.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 0.8 y 3.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.73-2.65 (m, 6H).

Ejemplo 45: Clorhidrato de 2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil) amino)acetamida. LCMS: (ion positivo ESI); m/z: calculado: 596.64; Observado: 597.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 94.28%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.62 (brs, 1H), 9.12 (brs, 2H), 7.96 (t, J = 0.80 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.80, 13.60 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 4.33-4.32 (m, 2H), 4.24 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.76-3.77 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 8H), y 3.118 (m, 2H).

Ejemplo 46: 2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)(metil)amino) acetamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 610.22; observado: 611.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.25%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (brs, 2H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8 y 14.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.75-2.63 (m, 8H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo 47: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 579.22;

observado: 580.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.3%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.29 (brs, 1H), 8.89 (brs, 2H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.81 (m, 2H).

5

Ejemplo 48: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 565.20; observado: 566.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 97.96%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.72 (brs, 1H), 9.72 (brs, 1H), 9.50 (brs, 1H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4 y 13.6 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.13 (m, 2H), 2.14 (m, 2H).

10

Ejemplo 49: 3-(2-(4-(4-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 577.17; observado: 578.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.44%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.09 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.31 (brs, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 6H).

15

Ejemplo 50: Clorhidrato de 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-(metilamino)etil)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 610.22; observado: 611.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.20%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (brs, 1H), 8.79 (brs, 2H), 8.42 (brs, 3H), 7.97 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.4 y 13.6 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).

20

25

Ejemplo 51: 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 624.24; observado: 625.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 97.22%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (brs, 3H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.20 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (m, 4H), 2.70-2.63 (m, 6H), 2.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H).

30

Ejemplo 52: Clorhidrato de 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-aminoetil)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 596.21; observado: 597.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.18%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.40 (brs, 1H), 8.39 (brs, 3H), 7.97 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 0.8 y 3.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4 y 13.6 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.28 (a, J = 10.00 Hz, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.90 (m, 2H).

35

Ejemplo 54: 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 553.16; observado: 554.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.07%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.05 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.96 (m, 4H).

40

45

Ejemplo 55: Clorhidrato de 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-metil-N-(2-(metilamino)etil)benzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 594.23; observado: 595.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.61%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.13 (brs, 1H), 8.63 (brs, 2H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 0.8 y 3.2 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.67 (m, 6H), 3.15 (m, 6H), 2.96 (s, 3H).

50

Ejemplo 56: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-N-metilbenzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 608.70; observado: 609.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.46%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.36 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.48 Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 4.09 (t, J = 12.60 Hz, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 8H), 2.22 (m, 3H), y 2.02 (m, 3H).

55

Ejemplo 57: (R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-fluorobenzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 608.24; observado: 609.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.79%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J =

60

8.8 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 3.04 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 6H), 2.15 (m, 6H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 58: Clorhidrato de 2-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)etil)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 624.24; observado: 625.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.37%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (brs, 1H), 8.63 (brs, 2H), 8.41 (brs, 1H), 7.96 (dd, J = 0.8 y 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06-6.90 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.91 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 3H).

Ejemplo 59: Clorhidrato de ácido 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) -2-metilpropanoico. LCMS: (ión positivo ESI); m/z: calculado: 600.60; Observado: 601.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 97.84%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.30 (brs, 1H), 8.40 (brs, 2H), 7.96 (brs, 1H), 7.34 (t, J = 11.20 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.03 (t, J = 11.20 Hz, 2H), y 1.45 (s, y 6H).

Ejemplos 60 y 61: Ácido (S)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi) propanoico y ácido (R)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)propanoico

La mezcla racémica de los productos, preparada como se describe para los Ejemplos anteriores (0.08 g) se sometió a separación quiral (se disolvieron 0.08 g de muestra en 10 ml de etanol), columna-quiralpapak AD-H y fase móvil: dietilamina al 0.1% en n-hexano: etanol (70:30), Velocidad de Flujo: 1.0 ml/min; para producir 10 mg del pico 1 de ácido ((S)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)propanoico y 13 mg de pico 2 de ácido ((R)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)propanoico, respectivamente. Nota: Arbitrariamente el pico 1 se atribuyó como isómero (S) y el pico 2 se consideró como isómero (R).

Ácido (S)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)propanoico. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 586.16; observado: 587.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.69%; Pureza quiral por HPLC: 100%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.03 (brs, 1H), 8.29 (brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (q, J = 6.80 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 6H), 1.47 (d, J = 6.80 Hz, 3H).

Ácido (R)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)propanoico. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 586.16; observado: 587.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 94.42%; Pureza quiral por HPLC: 98.71%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.98 (brs, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.91 (q, J = 6.40 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 6H), 1.48 (d, J = 6.40 Hz, 3H).

Ejemplo 62: Clorhidrato de 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-(metilamino)etil)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 628.21; observado: 629.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.15%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.40 (brs, 1H), 8.66 (brs, 2H), 8.42 (brs, 2H), 8.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 11.60 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.90 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.00 y 3.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).

Ejemplo 63: 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 642.23; observado: 643.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.98%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (brs, 2H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.67-6.74-6.67 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 6.40 Hz, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H).

Ejemplo 64: 5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluoro-N-metilbenzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 626.69; Observado: 627.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.93%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.97-2.56 (m, 13H), 2.34-2.29 (m, 5H), y 1.90 (s, 3H).

Ejemplo 65: Ácido 4-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)butanoico. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 600.17; observado:

601.0 (M+1); pureza por HPLC (XB0595TF): 90.64%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (brs, 1H), 8.42 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.84 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 1.6 y 3.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (t, J = 12.00 Hz, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.93 (t, J = 6.80 Hz, 2H).

5

Ejemplo 66: 3-(2-(4-(5-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 596.16; observado: 596.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.14%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.78-2.67 (m, 4H).

10

Ejemplo 67: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 591.63; observado: 592.8 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.87%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.01-6.73 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 4H), y 2.72-2.67 (m, 6H).

15

Ejemplo 68: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 609.62; observado: 610.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 90.03%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.70 (ancho s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32-7.07 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 5H), 3.69 (m, 4H), y 3.08 (m, 4H).

20

Ejemplo 69: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etil)benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 636.24; observado: 637.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 97.10%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.68 (m, 6H), 2.11 (s, 3H).

25

Ejemplo 70: Clorhidrato de 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-((2-hidroxi)etil)amino)etil)benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 610.22; observado: 611.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.51%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (brs, 1H), 8.72 (brs, 3H), 8.40 (brs, 2H), 7.95 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 5.26 (brs, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.68-3.56 (m, 8H), 3.16-3.03 (m, 6H).

30

35

Ejemplo 71: Clorhidrato de 2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)acetamida. LCMS: (ion positivo ESI); m/z: calculado: 596.64; observado: 597.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 94.31%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 0.40 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 0.80 Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 2.80, 14.00 Hz, 1H), 6.73-6.74 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.08 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.45 (q, J = 5.60 Hz, 2H), 3.24 (brs, 2H), 2.85 (brs, 4H), 2.70-2.67 (m, 2H), y 2.63 (m, 4H).

40

Ejemplo 72: Clorhidrato de (S)-2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)-3-metilbutanamida. LCMS: (ion positivo ESI); m/z: calculado: 638.72; observado: 639.1 (M+1); Pureza por HPLC (AM9010A3): 98.36%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (brs, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.23 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.41-3.40 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.71-2.671 (m, 3H), 2.62 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), y 0.894-0.853 (m, 6H).

45

50

Ejemplo 73: etil 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetato. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 600.17; observado: 601.2 (M+1); pureza por HPLC (XB0595TF): 96.15%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.16 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 6H), 1.19 (t, J = 6.80 Hz, 3H).

55

Ejemplo 74: 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetonitrilo. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 553.14; observado: 554.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.92%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 10.80 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 6H).

60

Ejemplo 75: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 463.15; observado: 464.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.77%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (brs, 2H), 8.13 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.58 (m, 4H).

Ejemplo 76: 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 464.15; observado: 465.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.02%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (s, 1H), 8.31 (brs, 2H), 8.16 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 0.8 y 6.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.6 y 3.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.69 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 2.55 (m, 4H).

Ejemplo 79: 5-amino-3-(2-(4-(6-fluoro-2-oxoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 535.16; observado: 536.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 82.71%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.73-6.74 (m, 1H), 6.60 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 6H).

Ejemplo 82: 5-amino-3-(2-(4-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 495.54; observado: 496.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.17%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (ancho s, 2H), 8.08 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (t, J = 2.40 Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.62 (s, 4H), y 2.33 (s, 3H).

Ejemplo 85: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 568.20; observado: 569.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.42%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.70-2.63 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).

Ejemplo 86: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 538.60; observado: 539.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 94.02%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (bs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.92 (ancho s, 4H), 2.64-2.71 (m, 6H), y 1.38 (s, 6H).

Ejemplo 87: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 608.16; observado: 609.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.69%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (brs, 2H), 7.95 (dd, J = 0.8 Hz y 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 0.8 Hz y 3.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.80 Hz y 14.00 Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 2.63 (m, 4H).

Ejemplo 89: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 613.64; Observado 614.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB_0595TF): 96.82%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.95 (brs, 1H), 9.71 (m, 1H), 9.51-9.49 (m, 1H), 8.40 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (t, J = 11.6Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.89 (t, J = 8.4Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 4H), 3.15-2.96 (m, 6H), 2.95-2.93 (m, 2H).

Ejemplo 92: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 601.61; observado: 602.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB_0595TF): 96.09% ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.50 (s, 1H), 9.92 (s, 2H), 8.40 (s, 2H), 7.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.33(m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.70-3.54 (m,8H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H).

Ejemplo 93: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 601.61; Observado; 602.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB_0595TF): 95.74%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.60 (s, 1H), 9.83-9.75 (m, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (t, J = 11.60 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.74 (q, J = 1.60 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.16 (d, J = 8.80 Hz, 2H).

Ejemplo 94: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 601.61; Observado: 602.2 (M+1); Pureza por HPLC (PG_AM9010.M): 91.76%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6):
 5 δ 8.31 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.73-4.71(m, 1H), 4.09 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.91 (m, 5H), 2.73-2.63(m, 8H), 1.92 (s, 4H),

Ejemplo 97: 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-morfolinoetil) acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 684.24; observado: 685.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 90.92%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ
 10 8.30 (brs, 2H), 7.95 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.23 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.35 (m, 6H).

Ejemplo 98: Clorhidrato de 5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(morfolin-3-ilmetil)benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 640.67; Observado: 641.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB_0595TF): 95.86%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ
 15 10.57 (s, 1H), 9.50 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 1.60 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.49-3.57 (m, 8H),
 20 3.11-3.33 (m, 7H).

Ejemplo 103: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 583.62; observado: 584.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 90.29%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.27
 25 (ancho s, 1H), 9.69-9.82 (m, 2H), 8.41 (ancho s, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.75 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.73-3.93 (m, 2H), 3.49-3.66 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 3H), 3.30-3.39 (m, 3H), 3.25-3.30 (m, 3H), 3.07-3.10 (m, 2H).

Ejemplo 104: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 583.62; observado: 584.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.80%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.40
 30 (ancho s, 1H), δ 9.94 (m, 2H), 8.42 (ancho s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 5.49 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.62 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.39 (m, 6H), y 3.02-3.33 (brs, 4H).

Ejemplo 105: 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-morfolinoetil) acetamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 666.25; observado: 667.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.35%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ
 40 8.30 (brs, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 0.8 Hz y 3.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 10.00 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 6H), 2.37-2.34 (m, 6H).

Ejemplo 106: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-morfolinoetil) benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 636.71; observado: 637.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.87%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.29-8.32
 45 (ancho s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.55-3.57 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.67-2.68 (m, 4H), y 2.51 (m, 6H).

Ejemplo 107: 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(morfolin-3-ilmetil) benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 622.68; observado: 623.3 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.43%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.58 (ancho
 50 s, 1H), 9.52 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 9.33 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.42 (ancho s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.74-6.75 (m, 1H), 4.33 (ancho s, 2H), 3.86-3.96 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.58 (t, J = 11.60 Hz, 2H), 3.46-3.51 (m, 4H), 3.44 (d, J = 5.60 Hz, 1H),
 55 3.41 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 3.18-3.32 (m, 6H), y 3.05-3.08 (m, 1H).

Ejemplo 108: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(4-(azetidín-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 533.20; observado: 534.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 88.50%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.17 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 9.09 (brs, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.25 (d, J = 3.56 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.92 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 1.64 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 4H), 3.94-3.90 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.97 (m, 2H).

Ejemplo 109: (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 560.12; observado: 561.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.33%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz y 12.0 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 1.6 Hz y 3.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 6H).

Ejemplo 110: (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 560.12; observado: 561.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 98.18%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.47-7.42 (dd, J = 9.2 Hz y 12.0 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.74-6.73 (dd, J = 1.6 Hz y 3.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99-2.98 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 6H).

Ejemplo 113: (S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil) benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 631.68; observado: 632.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.04%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.52 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.32 (ancho s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 6.73-6.74 (m, 1H), 4.07 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 4H), y 2.60 (s, 3H).

Ejemplo 114: (R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 631.68; observado: 632.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 96.65%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.32 (ancho s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 6.73-6.74 (m, 1H), 4.07 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 4H), 2.60 (s, 3H).

Ejemplo 115: (S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 645.70; observado: 646.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 99.10%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.37 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 3H), 6.64-6.66 (m, 1H), 4.17 (t, J = 9.08 Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.39-3.66 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 10H), 2.89-3.01 (m, 2H), y 2.60-2.67 (m, 3H).

Ejemplo 116: (R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamida. LCMS (ión positivo ESI) m/z: calculado: 645.7; observado: 646.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 93.418%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (br s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.92 Hz, 2H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.06-3.11 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 4H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), y 2.47-2.50 (m, 2H).

Ejemplo 117: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oxidotiomorfolina-4-carbonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 643.69; observado: 644.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 92.78%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85-7.88 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.65-6.71 (m, 1H), 4.35 (ancho s, 1H), 4.16 (t, J = 9.20 Hz, 2H), 3.79-4.01 (m, 1H), 3.51-3.77 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 4H), 3.17-3.39 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 4H), y 2.75-2.90 (m, 3H).

Ejemplo 118: 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oxidotiomorfolino)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 615.68; observado: 616.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595NHC): 93.08%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (ancho s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 6H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), y 2.50-2.63 (m, 4H).

Ejemplo 123: (S)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil) benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 613.17; observado: 612.0 (M-1); Pureza por HPLC (XB0595NHC): 99.46%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 3H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.60 (m, 7H).

Ejemplo 124: (R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil) benzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 613.17; observado: 614.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595NHC): 98.08%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs,

2H), 8.09 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.79-6.70 (m, 3H). 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.60 (m, 7H).

- 5 Ejemplo 125: 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolina-4-carbonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 625.17; observado: 626.0 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 95.09%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 3H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.04 Hz, 2H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.83 (m, 3H), 2.71-2.66 (m, 3H), 2.59 (m, 4H).

- 10 Ejemplo 129: (S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2,4-difluorobenzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 615.62; observado: 616.1 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595NHC): 97.60%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): se observaron picos amplios en ¹H NMR.

- 15 Ejemplo 130: (R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2,4-difluorobenzamida. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 615.62; observado: 616.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595NHC): 95.00%; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (ancho m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24-7.42 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.56 (t, J = 2.80 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.04 Hz, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.65-2.71 (m, 6H).

- 20 Ejemplo 131: Clorhidrato de 5-amino-3-(2-(4-(4-(azetidín-3-iloxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 551.19; observado: 552.2 (M+1); Pureza por HPLC (XB0595NHC): 90.50%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.33 (brs, 1H), 9.33 (brs, 1H), 9.21 (brs, 1H), 8.42 (brs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.44-4.32 (m, 4H), 3.93 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.43-3.06 (m, 6H).

- 30 Ejemplo 132: 5-amino-3-(2-(4-(5-(azetidín-3-iloxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 569.18; observado: 570.0 (M-1); Pureza por HPLC (XB0595TF): 94.68%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.07 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 6H).

- 35 Ejemplo 133: (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(3-(metilsulfinil)propoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona. LCMS (ion positivo ESI) m/z: calculado: 618.16; observado: 617.2 (M-1); Pureza por HPLC (XB0595NHC): 97.91%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 4H), 2.89 (m, 5H), 2.77-2.55 (m, 10H), 2.05 (m, 2H).

40 II Ejemplos de biología

II.1. Ensayos para actividades funcionales de a2a

- 45 Los dos ensayos siguientes tienen como objetivo mostrar que los compuestos de la invención inhiben de manera efectiva el receptor A2A al mostrar que inhiben sus actividades funcionales.

II. 7.A. Inhibición de la producción de AMPc en células HEK

- 50 Propósito. Cuando se activa el receptor A2A, se induce la producción de AMPc. El presente ensayo tiene como objetivo mostrar que la producción de AMPc se inhibe en las células HEK en respuesta a su exposición a los compuestos de la invención.

- 55 Método. Las células HEK-293 con una transfección estable del receptor A2A se adquirieron de PerkinElmer® (#ES-011-C). Las células se cultivaron en un medio EMEM (Lonza, #BE12-611F) suplementado con FBS al 10% (Lonza, #DE14-801F) y 200 µg/ml de G418 (Tocris, #4131) a 37°C y 5% de CO₂. Se agregó medio fresco sin el marcador de selección el día inmediatamente anterior al experimento para detener la presión de selección.

- 60 Se accedió a la inhibición de AMPc y la determinación del antagonista IC₅₀ utilizando el equipo LANCE® Ultra AMPc de PerkinElmer® (#TRF0262) en placas de media área blanca de 96 pocillos (PerkinElmer®, #6005560). Los ensayos se realizaron en dos diferentes amortiguadores de estimulación:

a) normal con 1X HBSS (Gibco®, #141750-95), HEPES 5 mM (Lonza, #BE17-737E), BSA al 0.1% y Rolipram 25 µM y

- 5 b) HSA con 1X HBSS (Gibco®, #141750-95), HEPES 5 mM (Lonza, #BE17-737E), albúmina de suero humano al 2% (Sigma-Aldrich®-A1653), 30 µM de EHNA (Tocris-#1261) y Rolipram 100 µM. El amortiguador de estimulación b) imita la situación humana al aumentar la cantidad de albúmina presente en el ensayo.

10 Los compuestos de la presente invención se diluyeron 100X en cualquiera de los amortiguadores dependiendo del ensayo realizado. Se pre-incubó un total de 1000 células por pocillo durante 10 minutos con los compuestos de la presente invención antes de agregar el EC80 correspondiente del agonista de A2A (3 nM de NECA en amortiguador normal y 5 nM de NECA en amortiguador HSA) o 5 µM de adenosina para un tiempo de reacción total de 30 minutos. El volumen total de la reacción fue de 20 µl (10 µl de células, 5 µl del antagonista y 5 µl del agonista). La reacción se finalizó agregando 10 µl de solución de trabajo 4X EU-AMPC tracer y 10 µl de solución de trabajo 4X ULight-anti-AMPC. La señal TR-FRET se midió después de 1 hora utilizando un

15 Spectramax Paradigm (Molecular Devices).

Resultados. Como se evidencia en la Tabla 2 a continuación, los compuestos de la presente invención inhiben la producción de AMPC en respuesta a la estimulación de células HEK que sobre-expresan A2A con un agonista de A2A o con adenosina, en diferentes condiciones.

20

TABLA 2

Compuesto	IC ₅₀ (nM) (3 nM NECA como agonista, 0.1% BSA)	IC ₅₀ (nM) (5 nM NECA como agonista, 2% HSA)	IC ₅₀ (nM) (5 µM Adenosine como agonista, 2.0% HSA)
1	0.6	9	511
2	0.3	17	708
4	0.5	2	49
5	0.4	8	241
6	0.5	8	179
7	0.8	2	35
8a	0.6	2	25
8b	0.6	3	28
9	3.4	-	-
10	2.3	14	607
11	2.0	-	-
12	14.2	-	-
13	0.6	2	63
14	0.7	11	567
15	2.6	-	-
16	3.2	14	0
17	1.0	-	-
18	1.7	85	2170
19	2.6	-	-
20	1.9	352	-
21	1.6	52	1306
22	1.4	6	352
23	0.6	-	-
24	0.8	2	137
25	1.2	6	300
27	0.3	2	112
28	0.2	4	115
29	0.4	11	350
30	0.4	1	42
31	0.4	1	42
32	4.3	7	356

ES 2 926 158 T3

34	0.3	6	207
35	0.7	13	378
36	0.7	8	260
37	0.8	9	398
38	0.3	9	552
39	0.8	15	719
40	0.7	7	261
41	0.8	14	423
42	0.4	19	332
43	0.2	1	36
44	0.5	11	127
45	0.8	3	100
47	1.8	1	43
48	0.1	0	9
49	0.5	16	465
50	0.3	0	13
51	0.3	0	16
52	0.3	1	26
53	-	4	127
54	0.8	3	138
55	1.0	2	141
56	0.2	1	25
57	0.2	2	56
58	0.3	1	41
59	0.9	21	1066
60	0.8	4	240
61	0.9	15	810
62	0.5	1	21
63	0.3	1	12
64	0.6	1	36
65	0.6	27	494
66	0.8	13	543
67	0.6	9	378
68	14.0	123	2697
69	0.5	5	211
70	0.6	3	124
71	0.4	3	79
72	1.0	3	86
73	3.4	8	304
74	1.2	20	495
75	24	100	-
76	5	151	-
77	0.5	3	158
78	0.6	-	130
79	0.3	-	77
80	0.4	-	146
81	117	-	-
82	0.2	-	15
83	0.4	-	212
84	0.1	-	71
85	0.4	-	220
86	0.6	-	747

87	1.1	-	432
88	0.2	-	22
89	0.6	-	9
90	5.7	-	24
91	0.8	-	168
92	0.7	-	388
93	0.4	-	33
95	0.7	-	37
96	0.4	-	19
97	1.1	-	30
98	0.1	-	7
99	0.5	-	64
100	0.1	-	10
101	0.7	-	124
102	0.7	-	185
103	1.1	-	-
104	0.5	-	45
105	0.7	-	95
106	0.3	-	205
107	0.1	-	35
108	0.7	-	172
111	0.6	-	91
112	0.8	-	53
113	0.4	-	37
114	0.3	-	80
116	1.2	-	245
117	329	-	3162
119	0.4	-	183
120	0.4	-	123
121	0.8	-	232
122	0.8	-	187
123	1.5	-	1443
124	2.3	-	2045
125	2.6	-	3620
126	0.6	-	78
127	0.5	-	35
128	0.4	-	46

II.1.B. Restauración de la producción de citocinas proinflamatorias mediante las células T humanas.

5 Propósito. Cuando las células T se activan, producen citocinas proinflamatorias. Cuando el receptor A2A se activa en las células T, se reduce la cantidad de citocinas producidas en respuesta a la estimulación de las células T. Por lo tanto, el presente ensayo tiene como objetivo mostrar que la producción de citocinas proinflamatorias por las células T puede restaurarse mediante la exposición a los compuestos de la invención.

10 PBMC y aislamiento de células T CD3+. Se obtuvo sangre venosa de voluntarios sanos, todos los cuales firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética (FOR-UIC-BV-050-01-01 ICF_HBS_HD Versión 5.0), a través de ImmuneHealth (Centre Hospitalier Universitaire Tivoli, La Louvière, Bélgica). Las células mononucleares se recolectaron por centrifugación en gradiente de densidad, utilizando tubos SepMate-50 (StemCell Technologies, Grenoble, Francia) y Lymphoprep (Axis-shield, Oslo, Noruega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células T CD3+ se aislaron mediante selección inmunomagnética negativa,

15 utilizando el equipo de aislamiento de células T humanas EasySep (StemCell Technologies) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células T CD3+ se almacenaron en suero bovino fetal inactivado por calor (hiFBS; Gibco, ThermoFisher Scientific, Merelbeke, Bélgica) que contenía DMSO al 10% en nitrógeno líquido.

Ensayo de células T humanas IL-2. Las células T CD3⁺ purificadas en humanos se descongelaron y lavaron dos veces con medio RPMI1640 (con UltraGlutamine; Lonza, Verviers, Bélgica) suplementado con 1x de aminoácidos no esenciales (Lonza), 2% Pen/Strep (Lonza) y 1 mM de piruvato de sodio (Gibco) (medio completo), conteniendo 10% de hiFBS. Las células se suspendieron en medios completos que contenían hiFBS al 20% o en suero humano inactivado por calor al 100% (hiHS; Sigma-Aldrich, Diegem, Bélgica). Las células se activaron mediante la adición de microperlas recubiertas con anti-CD3 y anti-CD28 (Dynabeads human T-activator CD3/CD28; Life Technologies, Paisley, Reino Unido), suspendidas en medios completos que contenían 20% de hiFBS o en 100% de hiHS. El agonista selectivo A_{2A} R CGS-21680 (Sigma-Aldrich; solución madre de 10 mM en DMSO) se agregó a una concentración de ensayo final de 0.5 o 5 μ M. Se prepararon diluciones en serie de los compuestos de la presente invención y se agregaron a los pocillos. Las células se colocaron en una incubadora de cultivo de tejido humidificado a 37°C con 5% de CO₂ durante 72 horas. Después de 72 horas, se tomaron muestras de los sobrenadantes y se cuantificó utilizando el equipo de detección IL-2(humano) libre de biotina AlphaLISA (AL333F; Perkin-Elmer, Zaventem, Bélgica), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Resultados. La adición del agonista selectivo A_{2A} CGS-21680 a las células T CD3⁺ disminuye la cantidad de citocinas producidas en respuesta a la estimulación con microperlas recubiertas con anti-CD3 y anti-CD28. Los compuestos de la presente invención restauran de forma dependiente de la dosis la producción de citocinas proinflamatorias IL2 en células T humanas tratadas con CGS-21680, con las potencias indicadas en la Tabla 3 a continuación

TABLA 3

Compuesto	IC ₅₀ (nM) (500 nM CGS-21680 como agonista, 10% FBS)	IC ₅₀ (nM) (500 nM CGS- 21680 como agonista, 50% HSA)	IC ₅₀ (nM) (5000 nM CGS -21680 Como agonista, 10% FBS)	IC ₅₀ (nM) (5000 nM CGS-21680 como agonista, 50% HSA)
31	2.1	5.4	8.3	14
35	0.6	0.5	3.9	84
39	1.0	12	5.3	150
50	1.0	2.2	4.3	28
32	-	-	-	28
43	-	-	-	51
1	-	-	-	120
44	-	-	-	33
49	-	-	-	61
4	0.3	-	-	63
2	0.9	-	-	18

II.1.C. Restauración de la producción de citocinas proinflamatorias en sangre humana completa.

Preparación de tubos de ensayo. Los tubos que contienen los estimulantes seleccionados (SEB, LPS, zymosan, anti-CD3/CD28) y el medio TruCulture se adquirieron de Myriad RBM (números de catálogo respectivamente 782-001124, 782-001087, 782-001259 y 782-001125) y agonistas de A_{2A} (CGS-21680 y NECA) y se agregaron, y los tubos se congelaron directamente a -20°C hasta su uso en los experimentos de cultivo celular.

El compuesto 7 se disolvió en DMSO a 10 mM y después se hicieron diluciones con el medio TC. Las soluciones se inspeccionaron microscópicamente para descartar la presencia de partículas. Se agregaron soluciones que contenían el Compuesto 7 recién preparado a tubos TC descongelados que contenían estimulantes y CGS-21680 1 μ M, según fuera apropiado.

Cultivo de células. Se extrajo sangre de donantes sanos del grupo de donantes previamente probado de HOT

Screen GmbH (edad: 20-65 años, ambos sexos). Se agregó sangre entera periférica fresca heparinizada (1 ml) de 3 donantes sanos a tubos TC descongelados y se incubó en un bloque de calentamiento a 37°C durante 24 horas (estimulaciones con LPS y zymosan), o 48 horas (estimulación SEB y anti-CD3/CD28). Al final del período de cultivo, se insertaron filtros serapas para la recolección de los sobrenadantes. Los sobrenadantes

se recolectaron cuidadosamente, se mezclaron, se dividieron en alícuotas y se congelaron a -20°C.

Cuantificación de mediadores. Las citocinas y quimiocinas liberadas en los sobrenadantes de TC se midieron utilizando el panel de Cytokine MAP A humano para los ensayos Luminex. Se analizaron los siguientes mediadores: GM-CSF, IFN γ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, TNF-a, TNF-b.

Análisis de datos. Para evaluar la actividad biológica de CGS-21680 y NECA, se analizaron las alteraciones de la secreción de citocinas y quimiocinas en los sobrenadantes de TC inducidos por el aumento de las dosis de agonistas de A2A. El cambio porcentual de las concentraciones de mediadores solubles (SM) se calculó para cada condición de estimulación de la siguiente manera:

$$\% \text{ de cambio} = 100 \times [\text{agonista de SMTC} + \text{A2A}] / [\text{agonista de SMTC-A2A}].$$

Para evaluar la actividad biológica del Compuesto 7, se analizó la restauración inducida por el Compuesto 7 de la secreción de citocinas y quimiocinas en TC suplementado con CGS-21680 a niveles basales (i.e., estimulación TC sin suplementación de CGS-21680).

El rescate de la secreción de citoquinas se estimó calculando el porcentaje de control para cada condición de estimulación de TC de sangre completa de la siguiente manera:

$$\% \text{ de control} = 100 \times [\text{SMTC} + \text{CGS} + \text{Compuesto 7}] / [\text{SMTC-CGS- Compuesto 7}].$$

Resultados. LPS, zymosan, SEB y anti-CD3/CD28 inducen la secreción de varias citocinas y quimiocinas en cultivos de células de sangre completa. Se evaluó la actividad biológica de dos agonistas de A2A (CGS-21680 y NECA) en cultivos de células de sangre completa estimuladas con LPS, zymosan, SEB o anti-CD3/CD28. Ambos agonistas alteraron de forma dependiente de la dosis la secreción de varias citocinas y quimiocinas. El efecto fue reproducible entre los tres donantes probados, aunque el alcance de las alteraciones difería entre los individuos. Cuando se agregaron 1 μ M de CGS-21680 o NECA a cultivos de sangre completa estimulados con LPS o zymosan, el efecto sobre la liberación de citocinas pro y anti-inflamatorias alcanzó una meseta. En particular, los niveles de citocinas proinflamatorias IFN γ y TNF α se redujeron en más del 50%, mientras que los niveles de citocinas anti-inflamatorias IL-8 e IL-10 se duplicaron.

Se evaluó la capacidad del Compuesto 7 para revertir las alteraciones de la secreción de citocinas y quimiocinas inducidas por CGS-21680 en cultivos de células de sangre completa estimuladas con LPS, zymosan o anti-CD3/CD28. Como se muestra en la Figura 1A y 1B, el Compuesto 7 restauró de forma dependiente de la dosis las alteraciones de la secreción de citocinas y quimiocinas inducidas por CGS-21680, con un rescate completo logrado con concentraciones de 100-1000 nM del compuesto, dependiendo de las condiciones probadas. El efecto fue reproducible entre los tres donantes probados, aunque el alcance de las alteraciones difería entre los individuos.

La secreción de IFN γ , TNF α , IL-8 e IL-10 en TC de sangre completa estimulada por LPS y zymosan se vio afectada principalmente por el tratamiento con CGS-21680, y fue rescatada por completo por el Compuesto 7 40-100nM.

II.2. Modulación de crebp

II.2.A. Modulación de CREBp en células inmunes humanas

Propósito. Se sabe que el receptor A2A media la fosforilación de CREB. El presente ensayo tiene como objetivo mostrar que los compuestos de la invención inhiben de manera efectiva el receptor A2A al mostrar que la fosforilación de CREB puede inhibirse exponiendo las células inmunes humanas a los compuestos de la invención.

Método. Se obtuvo sangre venosa de voluntarios sanos, todos los cuales firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética (FOR-UIC-BV-050-01-01 ICF_HBS_HD Versión 5.0), a través de ImmuneHealth (Centre Hospitalier Universitaire Tivoli, La Louviere, Bélgica). Las células de sangre periférica se trataron con agonistas A2AR CGS-21680 o NECA (Sigma-Aldrich, Diegem, Bélgica), y una dilución en serie de compuestos de la presente invención (todas las soluciones madre utilizadas a 10 mM en DMSO). Todas las

diluciones se prepararon en medio RPMI1640 (con UltraGlutamine; Lonza, Verviers, Bélgica), y las células se incubaron con compuestos en una incubadora de cultivo de tejidos humidificada a 37°C con 5% de CO₂. Después de la estimulación, las células se fijaron y se permeabilizaron, seguido de tinción intracelular utilizando anticuerpos anti-CREBp de ratón (Clon J151-21; BD Biosciences) a temperatura ambiente. Los datos se obtuvieron utilizando un citómetro de flujo LSRFortessa (BD Biosciences) y se analizaron utilizando el software FlowJo (FlowJo, LLC, Ashland, Oregon).

Resultados. Se encontró que los compuestos de la presente invención inhiben la fosforilación de CREB mediada por A2A. Por ejemplo, el compuesto 4 exhibe una IC₅₀ de 20 nM en linfocitos de sangre periférica activados por NECA, como se muestra en la Figura 2.

II.2.B. Modulación de CREBp ex vivo en ratones

Propósito. Se sabe que el receptor A2A media la fosforilación de CREB. El presente ensayo tiene como objetivo mostrar que los compuestos de la invención inhiben de manera efectiva el receptor A2A al mostrar que la fosforilación de CREB puede inhibirse en ratones dosificando los compuestos de la invención en ratones.

Método. El compuesto 7 se formuló en DMSO al 10%, solutol al 10%, agua al 80%, pH 3 para obtener una solución homogénea. El volumen se calculó para administrar la dosis final en 100 µl por vía oral (PO). Se adquirieron ratones hembra BALB/cAnNCrl de Charles River Laboratories. Los ratones se trataron por vía oral con una dosis única del antagonista del receptor A2A. En el momento específico, los animales se anestesiaron con una inyección IP de 200 µl de cetamina al 10%/xilazina al 0.1% en PBS y se recolectó sangre mediante sangrado retroorbital en tubos de EDTA. Se suministraron 45 µl de sangre/pozo en un bloque maestro. El agonista del receptor A2A NECA (Tocris) se preparó a una concentración de 3 µM en RPMI 1640 (Lonza) suplementado con un medio de penicilina/estreptomicina (Lonza) al 2% y 50 µM de 2-Mercaptoetanol (Sigma), y se agregaron 50 µl a los pozos y se incubaron durante 45 minutos en una incubadora de cultivo celular humidificada a 37°C con 5% de CO₂. La concentración final de DMSO en el ensayo fue de 0.125%. Las células se fijaron agregando 1 ml de amortiguador Lyse/Fix precalentado (BD Biosciences) en cada pocillo, se mezclaron cuidadosamente y se incubaron durante 10 minutos en una incubadora de cultivo celular humidificada a 37°C con 5% de CO₂. Las células se aglomeraron por centrifugación a 600xg durante 5 minutos. Después de un lavado con 1 ml de DPBS con Ca²⁺/Mg²⁺ (Lonza), las células se permeabilizaron con 200 µl de Perm Buffer II helado (BD Biosciences) y se incubaron durante 30 minutos en hielo. Durante la permeabilización, las células se transfirieron a una placa de fondo en U de 96 pocillos. Las células se aglomeraron y se lavaron dos veces con amortiguador FACS compuesto por PBS (Lonza), BSA al 0.1% (VWR), EDTA 2 mM (Ambion). La tinción con FACS se realizó re-suspendiendo las células en amortiguador FACS que contenía el bloque Fc (Anticuerpo Monoclonal CD16/CD32 (93), eBioscience); Después de 5 minutos de incubación a temperatura ambiente, se agregó la mezcla de anticuerpos y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las células se lavaron con amortiguador FACS y se re-suspendieron en el mismo para adquisición en BD Fortessa (BD Biosciences).

Los datos obtenidos con citometría de flujo se analizaron con el software FlowJo 10.4. MFI (media de intensidad de fluorescencia) de nuestro marcador de interés, CREBp, se evaluó, se normalizó por el respectivo control DMSO (proporción) y se reportó en la gráfica. Los datos de la respuesta a la dosis se analizaron con el software GraphPad Prism 7.0 utilizando regresión no lineal aplicada a un modelo sigmoidal de respuesta de dosis. Los datos se obtuvieron utilizando un citómetro de flujo LSRFortessa (BD Biosciences) y se analizaron utilizando el software FlowJo (FlowJo, LLC, Ashland, Oregon).

Resultados. El compuesto 8a demuestra la inhibición completa de la vía de señalización de A2A en las células T CD4+ 30 minutos después de p.o. a una dosis de 0.1 mg/Kg (Tabla 4). Más del 70% de la inhibición de la vía de señalización de A2A aún se observa a la dosis de 1 mg/kg 12 horas después de la dosificación. Se obtienen datos similares para las células T CD8+ (Tabla 5).

Tabla 4. Actividad del Compuesto 8a 30 minutos después de la administración oral. Fosforilación de CREB evaluada en células T CD4+

	Tratamiento	% De inhibición media	Valor P vs Grupo-1
Grupo-1	Vehículo	0.0	-
Grupo-2	Compuesto 8a(0.01 mg/kg)	28.3	0.0005
Grupo-3	Compuesto 8a(0.03 mg/kg)	84.0	<0.0001
Grupo-4	Compuesto 8a (0.1 mg/kg)	100.7	<0.0001

	mg/kg)		
Grupo-5	Compuesto 8a (0.3 mg/kg)	102.1	<0.0001
Grupo-6	Compuesto 8a (1 mg/kg)	101.0	<0.0001

Tabla 5. Actividad del compuesto 8a 12 horas después de la administración oral. Fosforilación de CREB evaluada en células T CD4+

	Tratamiento	% De inhibición media	Valor P vs Grupo-1
Grupo-1	Vehículo	0.0	-
Grupo-2	Compuesto 8a (0.1 mg/kg)	40.0	0.0003
Grupo-3	Compuesto 8a (0.3 mg/kg)	43.2	0.0001
Grupo-4	Compuesto 8a (1 mg/kg)	72.9	<0.0001
Grupo-5	Compuesto 8a (3 mg/kg)	75.2	<0.0001

5

II.3. Ensayo de citotoxicidad

Propósito. La activación del receptor A2A proporciona una señal inmunosupresora que inhibe la citotoxicidad. El presente ensayo tiene como objetivo mostrar que los compuestos de la invención inhiben de manera efectiva el receptor A2A al mostrar que la citotoxicidad puede incrementarse por la exposición a los compuestos de la invención.

10

Método. Se realizó un ensayo de citotoxicidad para evaluar la actividad citotóxica específica de antígeno de las células OT-I CD8 hacia las células objetivo pulsadas con OVA y el efecto de los compuestos de la presente invención para aliviar la inhibición de la citotoxicidad mediada por A2AR: las células OT1 se aislaron de los bazo de ratones C57BL/6-Tg (TcrαTcrβ) 1100Mjb/Crl (Charles River). Las células OT1 se cebaron con péptido OVA de 1 µg/ml (Ovalbúmina (257-264) pollo (S7951-1MG), Sigma Aldrich), en presencia de 5 µM de CGS-21680 (Sigma-Aldrich) y concentraciones crecientes de compuestos de la presente invención, durante 3 días en una incubadora de cultivo de tejido humidificada a 37°C con 5% de CO₂. En el día 3, todas las células se agruparon y contaron. Para el ensayo de citotoxicidad en el día 3, se pulsaron Panc02 (células objetivo) con 1 µg/ml de OVA. Las células objetivo y las células Panc02 no pulsadas (elemento presente no objetivo) se etiquetaron con CFSE (C1157 (ThermoFisher)) y el Equipo de Proliferación de Células Far Red CellTrace™ (C34564, ThermoFisher) respectivamente, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células OT-1 estimuladas se agregaron como células efectoras en una proporción de efector a objetivo de 10:1. La reacción de cocultivo se incubó a 37°C en una incubadora de cultivo de tejidos humidificada con 5% de CO₂. Después de 24 horas, las células se lavaron y se tiñeron con el equipo de tinción de células muertas violetas fijable Live/dead (Molecular Probes, L34955). La destrucción citotóxica de las células objetivo se midió después monitoreando el cambio en la proporción de células objetivo vivas a células no objetivo por citometría de flujo (MACSQuant® Analyzer 10 - Miltenyi Biotec).

30

El % de citotoxicidad se calcula de la siguiente manera: % de citotoxicidad = $(1-R1/R2)*100$ en donde R1 = (% de células objetivo)/(%) de células no objetivo)*100 en presencia de células efectoras y R2 = (% de células objetivo)/(%) de células no objetivo)*100 en ausencia de células efectoras.

35

Resultados. La adición a los medios del agonista de A2A CGS-21680 conduce a una disminución de la citotoxicidad, que puede reducirse de forma dependiente de la dosis por los compuestos de la presente invención (Tabla 6). Esto se ilustra, por ejemplo, en la Figura 3 para los compuestos 4 y 31 de la invención.

40

TABLA 6

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Compuesto 31	12.6
Compuesto 4	25.7

Compuesto 7	108.5
Compuesto 8a	107.4
Compuesto 77	663.9

III. Ejemplos de farmacocinética

III.1. Determinación de permeabilidad y eflujo en células Caco-2

5

Propósito. Como se menciona en la introducción, los compuestos de la invención tienen que exhibir una penetración limitada de SNC, si la hay, para evitar efectos secundarios nocivos que pueden ocurrir si estos compuestos penetran significativamente en el cerebro.

10 El presente ensayo tiene como objetivo mostrar que los compuestos de la invención no tienen penetración significativa en el SNC al mostrar que son sustratos de transportadores que los expulsan del cerebro.

De hecho, es muy sabido en la técnica que los xenobióticos que son sustratos de transportadores como la glicoproteína P no son eficientes para penetrar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, son menos efectivos en el sistema nervioso central (Alfred H. Schinkel, "P-Glicoproteína, un guardián en la barrera hematoencefálica", *Advanced Drug Delivery Reviews* 36 (1999) 179–194).

El presente ensayo, por lo tanto, tiene como objetivo mostrar que los compuestos de la presente invención son sustratos de dichos transportadores presentes en la línea celular Caco-2 y, por lo tanto, no cruzan la barrera hematoencefálica.

Material. El amortiguador de transporte (TB, pH 7.4) utilizado en el estudio es la solución salina amortiguada de Hank (HBSS, Gibco, Cat #14025-076) con HEPES 10 mM a pH 7.4. Suero bovino fetal (FBS) (Corning, Cat #Corning-35-076-CV u otros proveedores), medios esenciales mínimos (MEM) (Gibco, Cat #41500-034), así como sus suplementos, se adquirieron de Invitrogen (Carlsbad, CA, E.U.A.). La línea celular Caco-2 (Cat #HTB-37) se adquiere de ATCC (Rockville, MD, E.U.A.). Los solventes orgánicos utilizados en el estudio se adquirieron de Sigma Aldrich (St. Louis, MO, E.U.A.).

Preparación de Soluciones de Trabajo. Para compuestos de referencia (fenoterol, propranolol y digoxina) y los compuestos de prueba, se prepararon soluciones intermedias 0.4 mM diluyendo 10 mM u otras concentraciones apropiadas de soluciones madre de DMSO con DMSO. Las soluciones de dosificación de 2 µM para los compuestos de referencia y los compuestos de prueba se prepararon agregando el volumen apropiado de solución intermedia a TB con y sin 1 µM de Zosuquidar. La concentración final de DMSO no es más del 1% (v/v).

35

Cultivo Celular Caco-2. Las células Caco-2 se cultivaron en MEM suplementado con L-glutamina 2 mM, 10% de FBS, 100 U/ml de penicilina G y 100 µg/ml de estreptomina. Las células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ y humedad relativamente saturada. Después de alcanzar el 80-90% de confluencia, las células se separaron suavemente con una solución de tripsina-EDTA al 0.05%. Las células en el pasaje 30-50 se sembraron en el sistema de inserción BD de 96 pocillos (Cat #359274) a la densidad de 1 x 10⁵ células/cm² y se cultivaron durante 21-28 días con el medio cambiando cada 4-5 días.

Procedimientos de Transporte. La TB y las soluciones de dosificación se precalentaron a 37°C antes del ensayo de transporte. La monocapa celular se lavó dos veces con HBSS que contenía HEPES 10 mM. Para el ensayo de transporte direccional A-B (de apical a basolateral), se agregaron 75 µl de solución de dosificación al pocillo apical. Se llenó cada pocillo basolateral con 250 µl de TB. Para el ensayo de transporte direccional B-A (de basolateral a apical), se agregaron 250 µl de solución de dosificación al pocillo basolateral después de llenar cada pocillo apical con 75 µl de TB. El(los) compuesto(s) de prueba y digoxina se probaron a 2 µM en presencia o ausencia de zosuquidar 1 µM bidireccionalmente por duplicado. Atenolol y propranolol se probaron a 2 µM en ausencia de zosuquidar en la dirección de A a B por duplicado. Las placas se incubaron durante 120 minutos a 37°C con 5% de CO₂ y humedad saturada. Las muestras de tiempo cero se generaron al mezclar 50 µl de solución de dosificación inicial del compuesto de prueba o del compuesto de referencia con 100 µl de TB y 250 µl de solución de enfriamiento (acetronitrilo (ACN) u otro solvente apropiado con estándares internos, en base al desarrollo del método bioanalítico). A los 120 minutos, se recolectaron 150 µl de solución de cada pocillo del receptor A-B seguido de la adición de 250 µl de solución de enfriamiento para obtener la muestra del receptor A-B. Y para otras muestras (donante A-B, donante B-A y receptor), se recolectaron 50 µl de solución de cada pocillo correspondiente seguido de la adición de 250 µl de solución de enfriamiento y 100 µl de TB. Todas las muestras se mezclaron por vórtice y se centrifugaron a 3220 g durante 20 minutos.

55

Posteriormente, el sobrenadante se diluyó con agua ultra pura para análisis LC-MS/MS. Las concentraciones del compuesto de prueba en todas las muestras se determinaron por LC-MS/MS y se expresaron como proporción del área de pico del analito al estándar interno.

- 5 La concentración de las muestras se expresó utilizando la proporción del área de pico del analito al estándar interno (Analito/IS).

El coeficiente de permeabilidad aparente (P_{app}) se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$10 \quad P_{app} = V_R / (\text{Área} \cdot \text{Tiempo}) \cdot (C_R / C_0)$$

en donde V_R es el volumen de la solución en la cámara del receptor (0.075 ml en el lado apical, 0.25 ml en el lado basolateral); el área es el área de superficie para el transporte, i.e., 0.0804 cm² para el área de la monocapa; el tiempo es el tiempo de incubación, expresado en segundos, 2 h = 2 × 3600 s; C_0 es la concentración inicial en la cámara de donador; C_R son las concentraciones finales en la cámara del receptor.

La proporción de eflujo se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$20 \quad \text{Proporción Eflujo} = P_{app}(A-B) / P_{app}(B-A)$$

en donde $P_{app}(A-B)$ y $P_{app}(B-A)$ son los valores de P_{app} del compuesto en transporte direccional de apical a basolateral y de basolateral a apical, respectivamente.

- 25 Resultados. Generalmente, se considera que los compuestos son sustratos de glicoproteína P cuando el valor de la proporción del eflujo es >3. Los compuestos de la presente invención típicamente tienen proporciones de eflujo >3, como se evidencia en la Tabla 7 a continuación.

TABLA 7

Compuestos	Proporción de eflujo
1	48
2	28
3	4
4	123
5	67
6	59
7	1871
8a	207
8b	300
9	8
10	24
24	117
25	472
27	187
30	3
31	28
32	329
34	192
35	26
39	110
40	25
43	164
44	69
45	41
46	30
47	329
48	166

ES 2 926 158 T3

Compuestos	Proporción de eflujo
49	97
50	38
51	469
52	34
54	24
55	205
56	1751
57	2196
62	23
63	264
64	60
66	1012
67	15
68	108
69	201
70	53
71	28
72	21
74	4
77	43
78	45
79	47
80	149
82	3
83	29
84	24
85	5
86	5
87	7
88	19
89	456
90	86
91	195
92	101
94	173
95	137
96	118
98	53
99	13
100	66
101	81
102	91
103	20
104	20
107	680
108	191
111	583
112	605
113	374

Compuestos	Proporción de eflujo
114	403
116	421
117	12
119	31
120	33
121	90
122	349
123	120
124	54
125	127
126	83
128	419

III.2. Determinación de los antagonistas de la concentración α_2 en fluido cerebral y cerebrospinal en comparación con el plasma

- 5 Propósito. El presente ensayo tiene como objetivo mostrar que los compuestos de la invención no tienen penetración significativa en el SNC al determinar la concentración de estos compuestos en el cerebro y el fluido cerebroespinal (CSF) en comparación con el plasma.

10 Método. Se administraron por vía oral dosis de 10 mg/kg a ratones hembra Balb-c de 7-9 semanas de edad (obtenidos de SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Shanghai, China o SIPPR-B & K Laboratory Animal Co. Ltd., Shanghai, China), como una suspensión de 1,00 mg/ml en DMSO al 10% + solutol al 10% + agua al 80%, ajustada a pH 3-4 (suspensión opaca homogénea).

15 Los animales estuvieron en ayunas al menos 12 horas antes de la administración. Todos los animales tuvieron acceso a la dieta certificada para roedores (Catálogo #M01-F, SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Shanghai, China) ad libitum 4 horas después de la dosificación. Se realizó sangrado en serie (aproximadamente 30 μ l de sangre por punto de tiempo) de la vena submandibular o safena. Estas muestras se transfirieron a tubos de microcentrífuga pre-enfriados que contenían 2 μ l de K2EDTA (0.5 M) como anticoagulante y se colocaron en hielo húmedo para su posterior tratamiento. Inmediatamente después de la recolección de sangre, se recolectó todo el cerebro inmediatamente en los puntos de tiempo diseñados. En los puntos de tiempo seleccionados después de la dosis, se recolectó CSF de cisterna magna.

25 Las muestras sanguíneas se procesaron para plasma por centrifugación a aproximadamente 4°C, 3000 g 15 minutos dentro de la media hora de la recolección. Las muestras de plasma se almacenaron en tubos de polipropileno, se congelaron rápidamente sobre hielo seco y se mantuvieron a -70°C hasta el análisis LC/MS/MS. Se pesaron las muestras de cerebro, se enjuagaron en agua destilada fría para eliminar la sangre y se homogeneizaron utilizando agua pre-enfriada en una proporción de 1:4 (1 g de cerebro utilizó 4 ml de agua). Y la homogeneización del cerebro se mantuvo a -70°C hasta el análisis LC/MS/MS. El CSF se congeló rápidamente sobre hielo seco y se mantuvo a -70°C hasta el análisis LC/MS/MS.

30 Resultados. Por ejemplo, para el compuesto 4 de la invención, no se pudo encontrar una cantidad medible en el cerebro o el LCR de ratones en estas condiciones.

35 La concentración individual y media del ejemplo 4 después de la administración de PO (10 mg/kg) se proporciona en la Tabla 8 a continuación.

TABLA 8

Concentración de plasma (ng/ml)				
Tiempo (h)	Ratón 1	Ratón 2	Ratón 3	Mean
0.500	576	995	765	779

Concentración cerebral (ng/g)				
Time (h)	Ratón 1	Ratón 2	Ratón 3	Mean
0.500	<15	16.9	<15	<16
Concentración de LCR (ng/ml)				
Time (h)	Ratón 1	Ratón 2	Ratón 3	Mean
0.500	<3	<3	<3	<3
Relación cerebro/plasma				
Tiempo (h)	Ratón 1	Ratón 2	Ratón 3	Mean
0.500	<0.026	0.0169	<0.020	<0.021
Relación CSF/Plasma				
Tiempo (h)	Ratón 1	Ratón 2	Ratón 3	Mean
0.500	<0.005	<0.003	<0.004	<0.004

III.3. Determinación de la actividad de snc mediante un ensayo de locomoción

Propósito. Además de los efectos inmunosupresores de adenosinas, también se ha establecido que la adenosina modula las funciones neuronales a través de su interacción con A2AR en el sistema nervioso central. Esta interacción media parte de la vía de la dopamina que se involucra en el movimiento. Se ha demostrado que la prevención de esta señalización en el cerebro mediante compuestos antagonistas A2AR altamente penetrantes en el cerebro, tal como el Preladenant (sintetizado originalmente para la prevención de la enfermedad de Parkinson), induce la hiperlocomoción en animales. Esto puede plantear potencialmente un problema con los compuestos destinados a la terapia de Parkinson (como el Preladenant) que se están reutilizando para la inmunoterapia contra el cáncer.

El presente ensayo tiene como objetivo mostrar que los compuestos de la invención no tienen actividad SNC significativa mediante el uso de un método publicado por Hodgson et al. (J. Pharma. & Exp. Thera. 2009). El principio de este ensayo es que CGS21680, un análogo de adenosina específico de A2AR penetrante en el cerebro, induce la inmovilidad (hipolocomoción) minutos después de la inyección subcutánea (s.c.) en ratones. Por lo tanto, un ratón tratado con un antagonista de A2aR penetrante cerebral antes del tratamiento con CGS21680 evitará la hipolocomoción. El Preladenant, un compuesto penetrante cerebral de referencia, se comparó con los compuestos de la presente invención a diversas concentraciones per os (PO) por su efecto sobre la inmovilidad inducida por CGS21680.

Métodos. Los compuestos se administraron 30 minutos antes de CGS21680 y la locomoción se monitoreó durante un período de 30 minutos. Se registraron los ratones (Tabla 9) para determinar la inmovilidad, utilizando el rango de puntuaciones descrito en la Tabla 10.

Resultados. CGS21680, después de 30 minutos, indujo una inmovilidad completa cuando se administró solo a 1 mg/kg (s.c.). El Preladenant inhibió la inmovilidad inducida por CGS21680 cuando se administró P.O. a 10 mg/kg, mientras que los compuestos de la presente invención no pudieron evitar completamente la inmovilidad cuando se administraron a dosis equivalentes. Estos datos respaldan los datos de PK del cerebro y el fluido cerebroespinal, lo que confirma que los compuestos de la presente invención tienen una penetración cerebral y actividad de SNC disminuidas en comparación con el Preladenant.

Tabla 9. Los compuestos de la presente invención tienen una actividad penetrante cerebral disminuida

Compuesto	Dosis (PO)	Puntuación*
Vehículo	n/a	++++
Compuesto 4	10 mg/kg	+++
Compuesto 7	10 mg/kg	+++

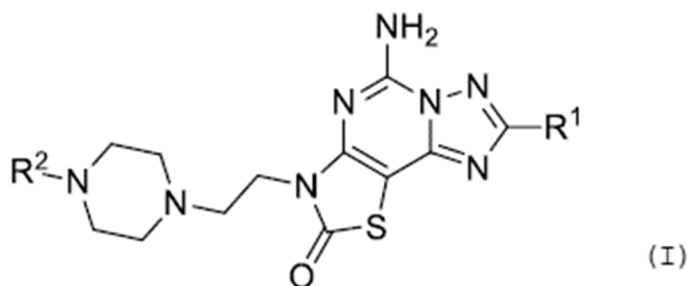
Compuesto	Dosis (PO)	Puntuación*
Preladenant	1 mg/kg	+
Preladenant	10 mg/kg	0
* Puntuación observada en al menos 60-100% de ratones durante 30 minutos, n = 3-5 ratones por grupo		

TABLA 10. Registro de locomoción

Puntuación	Descripción
0	Completamente activo - alerta, correr el perímetro de la jaula, alzarse, estirarse, trepar, cavar, roer, alimentarse
+	Activo - alerta, carrera localizada, excavación, levantamiento, estiramiento, roer
++	Actividad limitada - caminata localizada intermitente, roer, letárgico, algunas corazonadas
+++	Actividad severamente abrogada/sueño - crianza intermitente y roer, no caminar, letárgico, ojos parcialmente cerrados, encorvados
++++	Sin actividad/sueño profundo: sin movimiento, ojos cerrados, temblores

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6 (preferentemente metilo) y halo (preferentemente fluoro o cloro); preferentemente R¹ representa heteroarilo de 5 miembros; más preferentemente R¹ representa furilo;

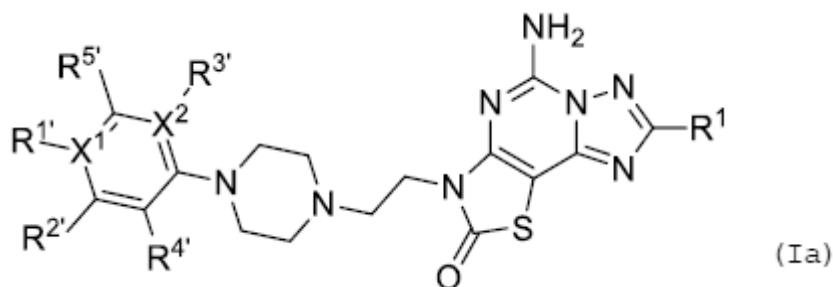
R² representa arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros,

en donde los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclioxi, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino y alquilsulfonoalquilo;

dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxi, ciano, alquilo, alquenoilo, aldehído, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenalcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterocicilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquenalcarbonilo, alquilnilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo;

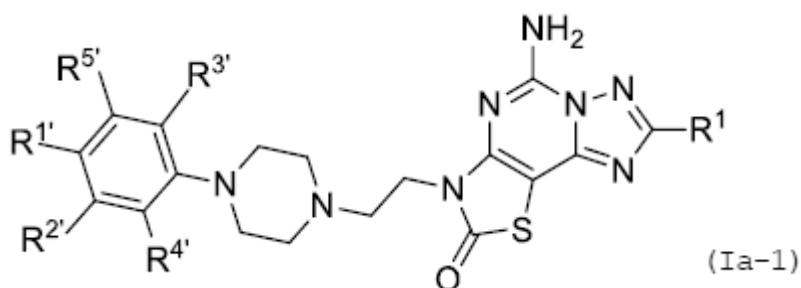
o los grupos heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente con dos sustituyentes que forman junto con los átomos a los que se unen, un anillo de arilo de 5 o 6 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, hidroxi, ciano, alquilo, alquenoilo, aldehído, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterocicil)(alquil)aminoalquilo, heterocicilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenalcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterocicilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquenalcarbonilo, alquilnilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula (Ia)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

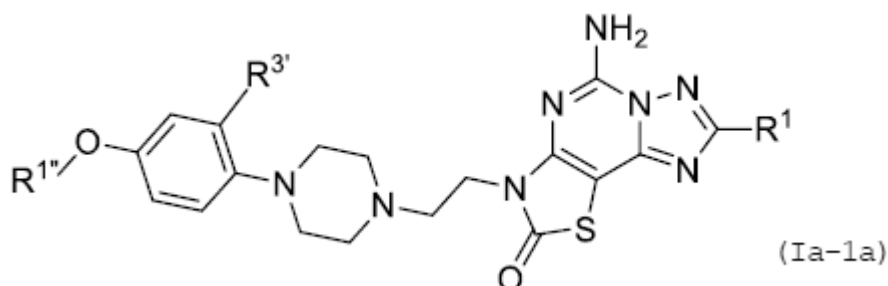
- 5 R¹ es como se define en la reivindicación 1;
 X¹ y X² representan cada uno independientemente C o N;
 R¹ se encuentra ausente cuando X¹ es N; o cuando X¹ es C, R¹ representa H, halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi,
 cicloalquilo, heterociclilo, carbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterociclilcarbonilo,
 alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino,
 10 sulfonilamino o alquilsulfonoalquilo;
 dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo,
 hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo,
 hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo,
 (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino,
 15 dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino,
 alquilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo,
 alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo,
 (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo,
 heterociclilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y
 20 alquilsulfonoalquilo;
 R² representa H, halo, alquilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, carbonilo, alquilcarbonilo,
 aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo,
 heterociclilsulfonilo, alquilsulfonimidoilo, carbonilamino, sulfonilamino, o alquilsulfonoalquilo;
 dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo,
 25 hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo,
 hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo,
 (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino,
 dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino,
 alquilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo,
 30 alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo,
 (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo,
 heterociclilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y
 alquilsulfonoalquilo; o R¹ y R² forman junto con los átomos a los que se unen un anillo de arilo de 5 o 6
 35 miembros, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un anillo
 de heterociclilo de 5 o 6 miembros; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
 oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo,
 hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo,
 (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino,
 40 dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino,
 alquilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo,
 alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo,
 (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo,
 heterociclilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y
 alquilsulfonoalquilo;
 45 R³ se encuentra ausente cuando X² es N; o cuando X² es C, R³ representa H o halo, preferentemente, cuando
 X² es C, R³ representa H o F;
 R⁴ representa H o halo, preferentemente, R⁴ representa H o F; y
 R⁵ representa H o halo, preferentemente, R⁵ representa H o F.
- 50 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de la Fórmula (Ia-1)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la reivindicación 2.

5

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de la Fórmula (Ia-1a)



10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^3 son como se definen en la reivindicación 2; y

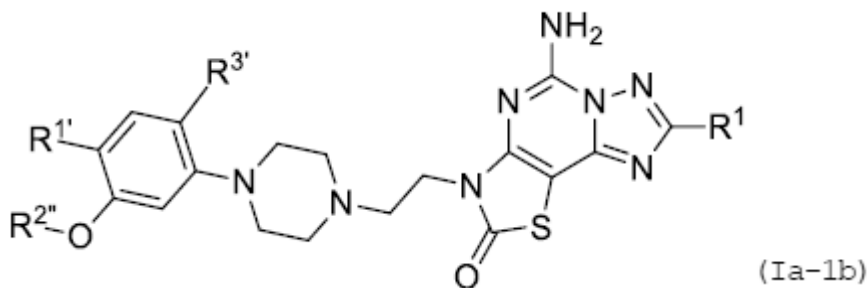
$R^{1'}$ representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

15

20

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de la Fórmula (Ia-1b)

25



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

30

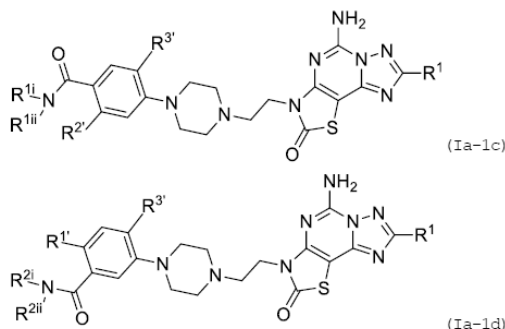
R^1 y R^3 son como se definen en la reivindicación 2;

$R^{1'}$ representa H o halo, preferentemente, $R^{1'}$ representa H o F; y

$R^{2''}$ representa un grupo alquilo o heterociclilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, aldehído, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo,

(heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquino, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxido, alquilsulfóxidoalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonoalquilo.

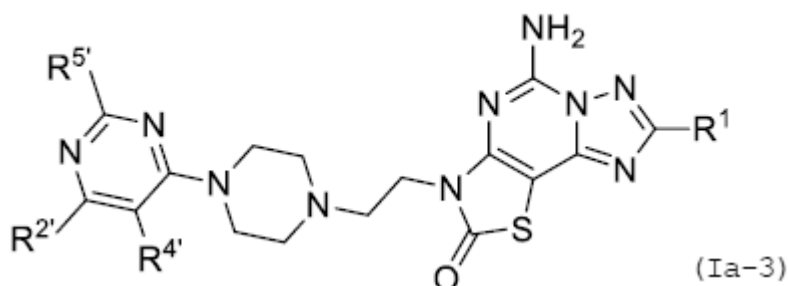
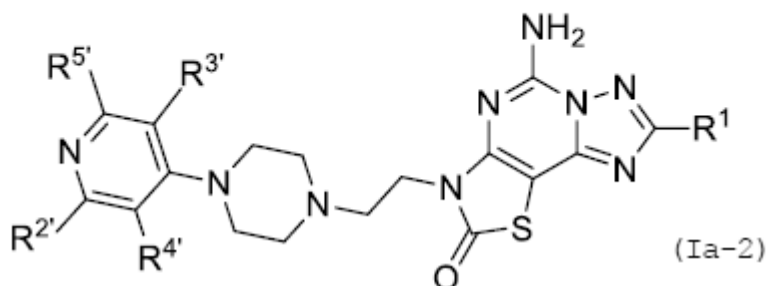
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de la Fórmula (Ia-1c) o (Ia-1d)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 R¹ y R³ son como se definen en la reivindicación 2;
 R¹ representa H o halo, preferentemente. R¹ representa H o F;
 R² representa H o halo, preferentemente, R² representa H o F;
 R¹ⁱ y R¹ⁱⁱ representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo,
 20 (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo; y
 R²ⁱ y R²ⁱⁱ representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo,
 25 (heterociclil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alquinoalquilo, alcoxi, amino, dialquilamino, aminoalquilcarbonilamino, aminocarbonilalquilamino, (aminocarbonilalquil)(alquil)amino, alquenilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, (alquilaminoalquil)(alquil) aminocarbonilo, alquilaminoalquilcarbonilo, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilsulfóxidoalquilo o alquilsulfonoalquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de la Fórmulas (Ia-2) o (Ia-3)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 2.

5

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado del grupo que consiste de:

3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-triazolo-4-il)metoxi-2-fluorofenil)piperazina-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-2(3H)-ona;
 5-((4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(3-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetamida;
 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (R,S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-hidroxietoxi) fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)fenoxi)acético;
 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)fenoxi)acetamida;
 5-amino-3-(2-(4-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(4-(2-aminoetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzamida;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilbenzamida;

- 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)bencenosulfonamida;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilbencenosulfonamida;
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(metilsulfonil) fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 10 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(metilsulfinil) fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzamida;
 15 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(3-(2-hidroxietoxi) fenil)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 20 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperazina-1-carbonil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(piperazin-1-il) etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 25 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-aminoetil)-3-fluorobenzamida;
 30 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilamino)etil)benzamida;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluorobenzamida;
 35 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il) -3-fluoro-N-(2-hidroxietil)benzamida;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3-fluorobenzamida;
 Ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)acético;
 40 Ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenoxi)acético;
 Ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico;
 45 Ácido (S)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico;
 Ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoico;
 Ácido 3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)propanoico;
 50 Ácido 4-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)butanoico;
 Ácido 2-(3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,6-difluorofenoxi)acético;
 55 Ácido 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acético;
 Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoico;
 2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)amino)acetamida;
 60 2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)(metil)amino)acetamida;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e]

- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(pirrolidin-3-iloxi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e]
- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
3-(2-(4-(4-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e]
- 5 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-(metilamino)etil) acetamida;
2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil) acetamida;
- 10 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-aminoetil)acetamida;
Ácido (R)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)propanoico;
2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)acetamida;
- 15 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-metil-N-(2-(metilamino)etil)benzamida;
4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-N-metilbenzamida;
- 20 (R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-fluorobenzamida;
2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-metil-N-(2-(metilamino) etil)acetamida;
- 25 Ácido 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-2-metilpropanoico;
Ácido (S)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)propanoico;
Ácido (R)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)propanoico;
- 30 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-(metilamino)etil) acetamida;
2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil) acetamida;
- 35 5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il) -N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluoro-N-metilbenzamida;
Ácido 4-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)butanoico;
3-(2-(4-(5-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
- 40 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
- 45 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etil)benzamida;
4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-((2-hidroxietil)amino)etil)benzamida;
2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)acetamida;
- 50 (S)-2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)etil)-3-metilbutanamida;
etil 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetato;
- 55 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)acetonitrilo;
5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(piridin-4-il) piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona;
5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etil)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
- 60 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;

- 5-amino-3-(2-(4-(6-fluoro-2-oxoindolin-5-il) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(S-metilsulfonimidoil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluorobenzamida;
 5-amino-3-(2-(4-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-idroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-idroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-idroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-idroxiopropan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il) tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-5-(2-idroxi-etoxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-3-ilmetoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 2-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoxi)-N-(2-morfolinoetil) acetamida;
 5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il) -2,4-difluoro-N-(morfolin-3-ilmetil)benzamida;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-3-ilmetoxi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-2-ilmetoxi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 2-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil) piperazin-1-il)-3-fluorofenoxi)-N-(2-morfolinoetil)acetamida;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il) -3-fluoro-N-(2-morfolinoetil)benzamida;
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il) -3-fluoro-N-(morfolin-3-ilmetil)benzamida;
 5-amino-3-(2-(4-(4-(azetid-3-iloxi)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfinil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfinil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;

- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1s,4s)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1r,4r)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il) etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona;ç
 5 (S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil) benzamida;
 (R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil) benzamida;
 10 (S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfinil) etil)benzamida;
 (R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfinil) etil)benzamida;
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oxidotiomorfolina-4-carbonilo)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 15 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oxidotiomorfolino)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 20 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1s,4s)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il) etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1r,4r)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)fenil)piperazin-1-il) etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2(3H)-ona;
 25 (S)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamida;
 (R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamida;
 30 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolina-4-carbonilo)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oxidotiomorfolino) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (S)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 35 (R)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 (S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4-difluorobenzamida;
 40 (R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oxotiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4-difluorobenzamida;
 5-amino-3-(2-(4-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 5-amino-3-(2-(4-(5-(azetidin-3-iloxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 45 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(3-(metilsulfinil)propoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;
 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona.
- 60 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-

e[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-
5 e[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona a o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-
10 e[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-
15 e[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (R,S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoxi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazol[5,4-
20 e[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

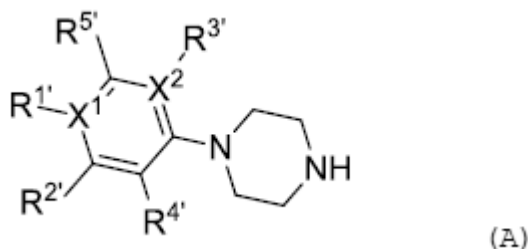
18. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

20. El compuesto para utilizarse de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el cáncer se selecciona de cánceres de mama, carcinoide, cervical, colorrectal, endometrial, glioma, cabeza y cuello, hígado, pulmón, melanoma, ovario, pancreático, próstata, renal, gástrico, tiroides y urotelial.

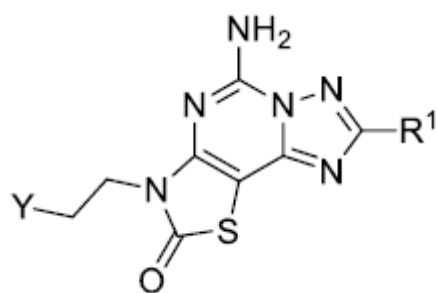
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse como inhibidor de A2A.

22. Un proceso para elaborar un compuesto de la Fórmula (Ia) de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 16 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende el acoplamiento entre el intermediario amina de la Fórmula (A)



en donde X¹, X², R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} y R^{5'} son como se definen en la reivindicación 2;

y el intermediario de la Fórmula (B)



en donde R¹ es como se define en la reivindicación 2 y Y representa halo, alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o arilsulfoniloxi que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

5

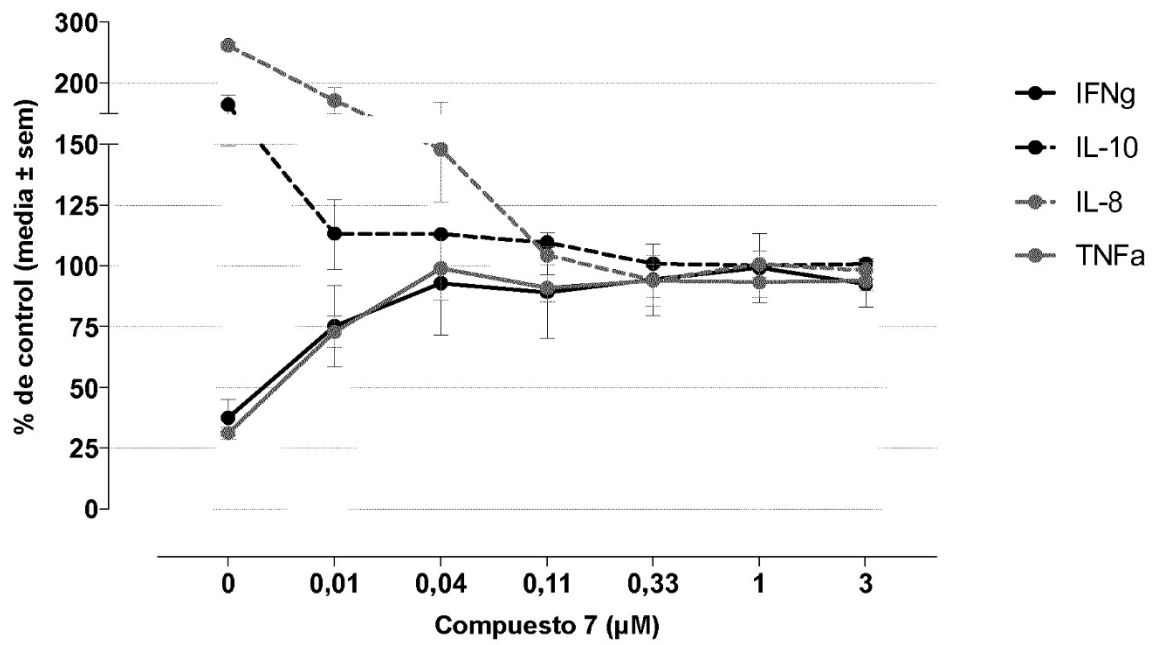


FIG. 1A

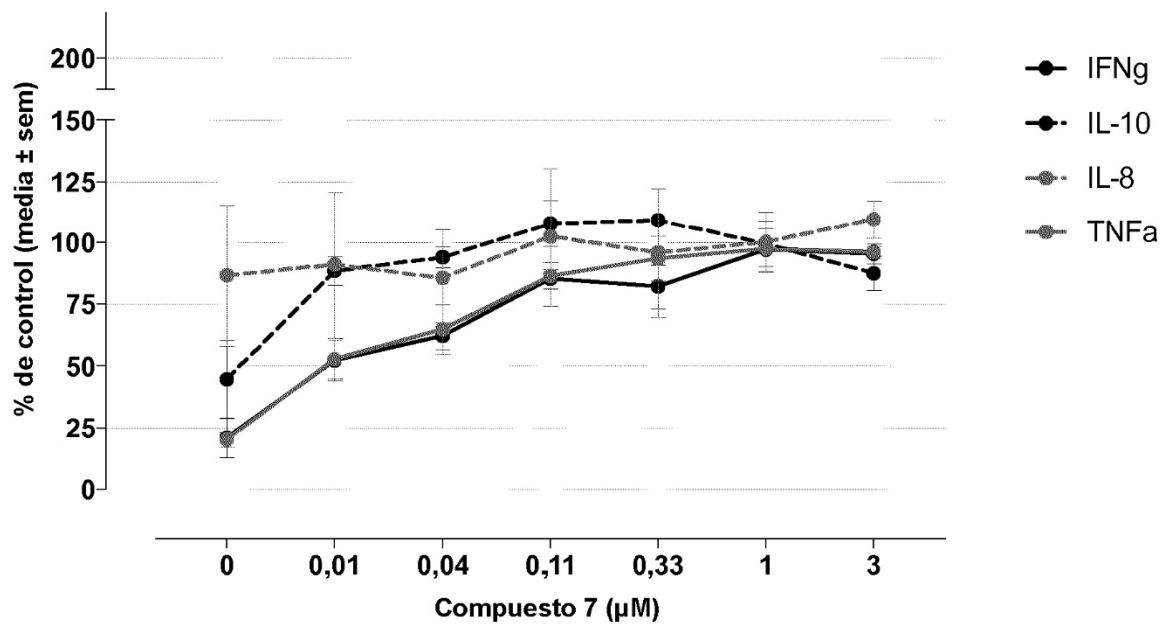


FIG. 1B

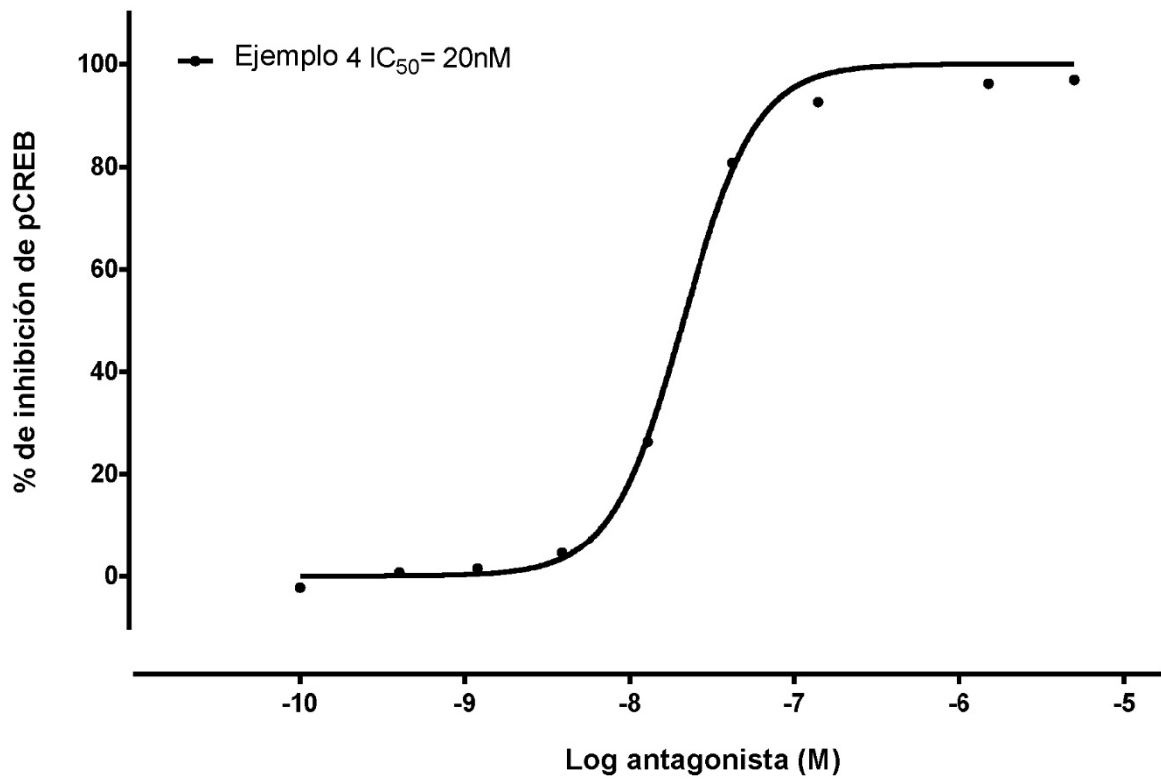


FIG. 2

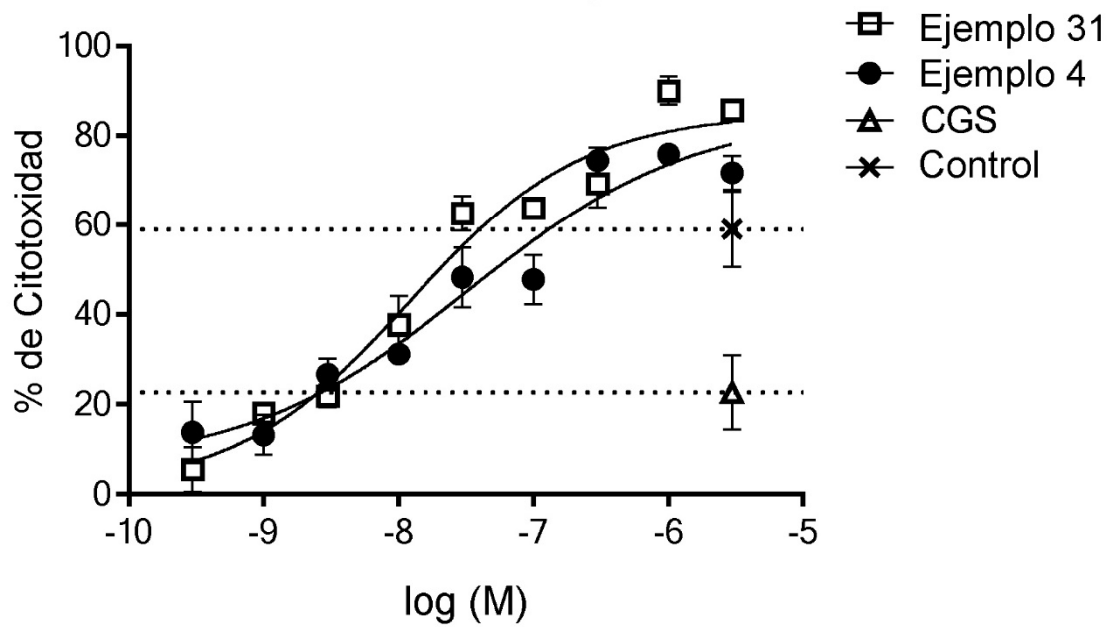


FIG. 3