



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 981 048**

⑮ Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2016 E 21190890 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024 EP 3939981**

⑭ Título: **Derivados de tiazolopirimidina fusionados como inhibidores de mnk**

⑩ Prioridad:

20.11.2015 GB 201520500

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.10.2024

⑬ Titular/es:

LIFEARC (100.0%)
7th Floor Lynton House, 7-12 Tavistock Square
London, Greater London WC1H 9LT, GB

⑭ Inventor/es:

WINTER-HOLT, JON JAMES;
MCIVER, EDWARD GILES;
AMBLER, MARTIN;
LEWIS, STEPHEN;
OSBORNE, JOANNE y
WEBB-SMITH, KAYLEIGH

⑭ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 981 048 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 tiazolopirimidina fusionados como inhibidores de mnk

5 La presente invención se refiere a compuestos de tiazolopirimidina fusionados que son capaces de inhibir una o más quinasas, más particularmente, serina/treonina-proteínas quinasas que interactúan con MAP quinasa (MNK). Los compuestos tienen potenciales aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluidos trastornos proliferativos, y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

10 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la actividad enzimática de las serina/treonina-proteínas quinasas que interactúan con MAP quinasa (MNK). Las proteínas MNK están codificadas por los dos genes MKNK1 y MKNK2 que dan lugar a MNK1 y 2. Ambas proteínas se encuentran en dos isoformas generadas por empalme alternativo. La isoforma más corta, denominada MNK1b/2b, carece del dominio de unión a MAP quinasa, lo que da como resultado una baja actividad basal (Buxade et al. *Front Biosci* 2008, 5359-5373). La Mnk1a se activa a través de la unión a ERK y p38, pero no a JNK, mientras que la MNK2a parece activarse solo por ERK.

20 Los dominios catalíticos de MNK1 y 2 son muy similares. Sin embargo, los dominios son muy distintos a los de otras quinasas, ya que presentan un motivo DFD en el sitio de unión a ATP en lugar del típico motivo DFG, lo que sugiere una confirmación de un bucle de activación alterado (Jauch et al. *EMBO J* 2006, 4020-4032). Las MNK1/2 se expresan de forma ubicua con, y fosforilan, el factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E), la fosfolipasa A2 citoplasmática (cPLA2), la proteína de unión a ARN nuclear heterogéneo A1 (hnRNP A1), los factores de empalme asociados a la proteína de unión al tracto de polipirimidina (PSF) y Sprouty 2 (hSPRY2) (Buxade et al. *Front Biosci* 2008, 5359-5373).

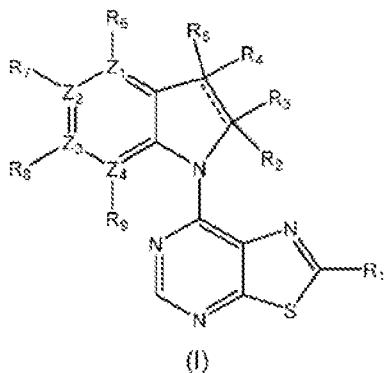
25 30 35 Las MNK se han relacionado con el cáncer por medio de la fosforilación de eIF4E. El eIF4E es un oncogén que se amplifica en el cáncer y que solo es fosforilado por las MNK (Konicek et al. *Cell Cycle* 2008, 2466-2471). La sobreexpresión de eIF4E induce la formación de tumores en modelos animales. Se ha observado un aumento de la fosforilación de eIF4E en muchos tumores sólidos y en las metástasis a ganglios linfáticos, en los que se correlaciona con un mal pronóstico. El eIF4E es el factor limitante de la velocidad en la traducción dependiente de cap en la que dirige ribosomas hacia la estructura cap del ARNm, libremente o como parte del complejo de preiniciación de eIF4F. Prácticamente todas las proteínas requieren de eIF4E para su traducción. La fosforilación de eIF4E da lugar a la traducción preferente del ARNm implicado en la supervivencia celular, la angiogénesis y la metástasis del cáncer, tal como el ARNm para la ciclina D1, Myc, Mcl-1, Bcl-2 y VEGF. Estos ARNm se traducen normalmente de forma menos eficaz debido a sus largas y complejas 5'UTR. La fosforilación de eIF4 no afecta a la velocidad general de la traducción, aunque se ha sugerido que favorece la formación de polisomas, lo que facilita una traducción más eficaz.

40 Se conocen varios inhibidores de MNK1/MNK2 en la técnica. Por ejemplo, los documentos US 8.754.079 y US 8.853.193 (ambos a nombre de Boehringer Ingelheim International GMBH) divultan compuestos de tienopirimidina que son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2. Del mismo modo, el documento WO 2014/135480 (Bayer Pharma Aktiengesellschaft) divulga tiazolopirimidinas sustituidas con un grupo indazolilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazolilo. El documento WO 2014/118226 (Bayer Pharma Aktiengesellschaft) divulga pirazolopirimidinilamino-indazoles sustituidos que son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2.

45 La presente invención busca proporcionar compuestos alternativos que sean capaces de interferir con la actividad de MNK y sus rutas. Dichos compuestos tienen potenciales aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluidos trastornos proliferativos y trastornos neurodegenerativos.

50 **Declaración de la invención**

En el presente documento (no reivindicado) se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que:

5 R₁ se selecciona de entre:

- CO-NR₁₂R₁₃, en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄, y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀; o R₁₂ y R₁₃ se unen, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo heterocicloalquilo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀;

- hidroxialquilo;

15 - H;

- NH₂;

- NH-alquilo, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;

20 - NH-CO-heterocicloalquilo;

- heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀; y

25 - alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;

R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo, hidroxialquilo y (CH₂)_n-R₁₂’;

30 o R₂ y R₃ se unen para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos R₁₀;

o R₄ y R₅ se unen para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos R₁₀;

35 o uno de R₂ y R₃ está ausente, uno de R₄ y R₅ está ausente, y la línea discontinua es un doble enlace;

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

40 R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, CN, NO₂, OH, alcoxi, NHCO-alquilo, halo y haloalquilo; o

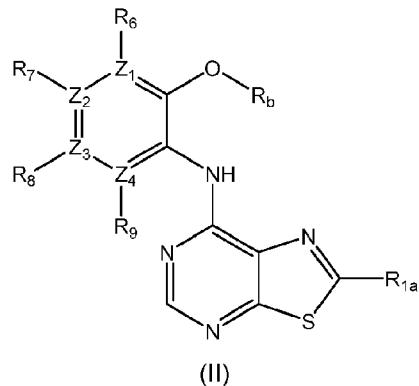
Z₁, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₂ es N, R₇ está ausente y R₆, R₈ y R₉ son tal como se han definido anteriormente; o

45 Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₁ es N, R₆ está ausente y R₇, R₈ y R₉ son tal como se han definido anteriormente; n es un número entero de 1 a 10;

cada R₁₂’ se selecciona independientemente de entre NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁ y heterocicloalquilo, en los que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos R₁₀; cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente alquilo; y

50 cada R₁₄ se selecciona independientemente de entre OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos R₁₀.

Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

en el que:

10 R_b se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo y alcoxi;

R_{1a} se selecciona de entre:

15 - $CO-NR_{12a}R_{13a}$, en el que R_{12a} y R_{13a} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico, en los que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $(CH_2)_mR_{14a}$, y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre R_{10} y $(CH_2)_mR_{14a}$; o R_{12a} y R_{13a} se unen, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo heterocicloalquilo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre R_{10} y $(CH_2)_mR_{14a}$;

20

- hidroxialquilo; y

- $COOH$;

25 Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son todos C;

R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente de entre H, CN, NO_2 , OH, alcoxi, $NHCO$ -alquilo, halo y haloalquilo; o

30 Z_1 , Z_3 y Z_4 son todos C, Z_2 es N, R_7 está ausente y R_6 , R_8 y R_9 son tal como se han definido anteriormente; o Z_2 , Z_3 y Z_4 son todos C, Z_1 es N, R_6 está ausente y R_7 , R_8 y R_9 son tal como se han definido anteriormente;

m es un número entero de 1 a 10;

35 cada R_{10} y R_{11} es independientemente alquilo;

cada R_{14a} se selecciona independientemente de entre CO_2R_{10} , $COOH$, OH, alcoxi, haloalquilo, NH_2 , NHR_{10} , $NR_{10}R_{11}$, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos R_{10} ;

40

en los que "alquilo" indica un grupo alquilo C₁-C₁₂.

Ventajosamente, los compuestos reivindicados en el presente documento son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2. Además, en una forma de realización, los compuestos reivindicados en el presente documento muestran ventajosamente una selectividad mejorada para MNK1 y/o MNK2 con respecto a otras quinasas en comparación con los compuestos conocidos en la técnica.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se ha descrito anteriormente y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha descrito anteriormente para su uso en medicina.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

5 Un quinto aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto tal como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno proliferativo, o una enfermedad neurodegenerativa.

10 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto tal como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con, o acompañado por, cualquier actividad anormal de quinasa, en el que la quinasa es preferentemente MNK.

15 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un mamífero que presenta un estado patológico que se alivia mediante la inhibición de una quinasa (preferentemente MNK), en el que el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se ha descrito anteriormente.

20 Un sexto aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto tal como se ha descrito anteriormente en un ensayo para identificar otros compuestos candidatos capaces de inhibir una quinasa, preferentemente MNK.

Descripción detallada

25 La presente invención se refiere a compuestos de tiazolopirimidina fusionados que son capaces de inhibir una o más quinasas, más particularmente MNK.

"Alquilo" se define en el presente documento como un radical alquilo de cadena lineal o ramificado, preferentemente alquilo C₁₋₂₀, de forma más preferida alquilo C₁₋₁₂, de forma aún más preferida alquilo C₁₋₁₀ o alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo.

30 "Cicloalquilo" se define en el presente documento como un anillo de alquilo monocíclico, preferentemente, cicloalquilo C₃₋₇, de forma más preferida cicloalquilo C₃₋₆. Los ejemplos preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, o un sistema de anillos bicíclicos fusionados tal como norbornano.

35 "Halógeno" se define en el presente documento como cloro, fluoro, bromo o yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático C₆₋₁₂, que puede estar benzocondensado, por ejemplo, fenilo o naftilo.

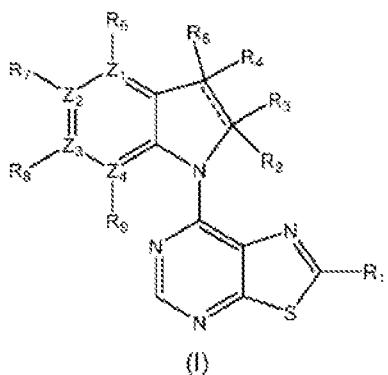
40 "Heteroarilo" se define en el presente documento como un anillo aromático monocíclico o bicíclico C₂₋₁₂ que comprende uno o más heteroátomos (que pueden ser iguales o diferentes), tales como oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados son tienilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos, tales como benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolillo, indazolillo, etc., o piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, fthalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, etc.

45 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alifático monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente interrumpido por uno o más grupos -(CO)- en el anillo y/o que opcionalmente contiene uno o más dobles enlaces en el anillo. Cuando el heteroátomo es azufre, puede estar en forma oxidada o reducida, es decir, S, SO o SO₂. Preferentemente, el grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃₋₇, de forma más preferida un heterocicloalquilo C₃₋₆. Alternativamente, el grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄₋₇, de forma más preferida un heterocicloalquilo C₄₋₆. Los grupos heterocicloalquilos preferidos incluyen, pero sin limitación, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano.

Compuestos de fórmula (I) (no reivindicados)

50 En el presente documento se describen compuestos de fórmula (I).

60 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que:

5 R₁ se selecciona de entre:

- CO-NR₁₂R₁₃, en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en los que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄, y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀; o R₁₂ y R₁₃ se unen, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo heterocicloalquilo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀;

- hidroxialquilo;

15 - H;

- NH₂;

20 - NH-alquilo, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;

- NH-CO-heterocicloalquilo;

- heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀; y

25 - alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;

R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo, hidroxialquilo y (CH₂)_n-R₁₂;

30 o R₂ y R₃ se unen para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀;

o R₄ y R₅ se unen para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀;

35 o uno de R₂ y R₃ está ausente, uno de R₄ y R₅ está ausente, y la línea discontinua es un doble enlace;

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

40 R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, CN, NO₂, OH, alcoxi, NHCO-alquilo, halo y haloalquilo; o

Z₁, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₂ es N, R₇ está ausente y R₆, R₈ y R₉ son tal como se han definido anteriormente;

o Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₁ es N, R₆ está ausente y R₇, R₈ y R₉ son tal como se han definido anteriormente;

45 n es un número entero de 1 a 10;

50 cada R₁₂ se selecciona independientemente entre NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁ y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀; cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente alquilo; y

cada R₁₄ se selecciona independientemente de entre OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀.

Preferentemente, R₁, R₂, R₃ y R₄ están todos presentes, es decir, hay un enlace sencillo entre el carbono que porta R₁/R₂ y el carbono que porta R₃/R₄.

5 En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I), Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C.

En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I), R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo y (CH₂)_n-R₁₂.

10 En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I);

R₂, R₃, R₄ y R₅ son todos H; o

R₂ y R₃ son ambos H, y R₄ y R₅ son ambos Me; o

15 R₂ y R₃ son ambos H, y R₄ y R₅ se unen para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I), R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre H y halo.

20 En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I);

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

25 R₆, R₇, R₈ y R₉ son todos H; o

R₆, R₈ y R₉ son todos H y R₇ se selecciona de entre flúor, cloro, bromo, metilo y CF₃; y

R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo y (CH₂)_n-R₁₂.

30 En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I);

R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, hidroxialquilo, alquilo y (CH₂)_n-R₁₂ en el que n es 1 o 2 y R₁₂ se selecciona de entre NH₂, OH, NMe, NMe₂, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y 4-metilpiperazin-1-ilo

35 En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I), R₁ es CO-NR₁₂R₁₃.

En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I), R₁ es CO-NR₁₂R₁₃ en el que:

40 uno de R₁₂ y R₁₃ es H y el otro se selecciona de entre

tetrahidropiran-4-ilo;

45 piperidin-4-ilo;

ciclopropilo;

tetrahidrofuran-4-ilo;

50 N-metilpiperidin-4-ilo;

alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre NHMe, NH₂, NMe₂, piperidin-4-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo, tetrahidrofuranilo, OH, CF₃, OMe y pirrolidin-1-ilo; o

55 R₁₂ y R₁₃ se unen, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo piperazinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀.

Compuestos de fórmula (II)

60 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) tal como se han descrito anteriormente.

En una forma de realización preferida:

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

65 R₆, R₇, R₈ y R₉ son todos H; o

R₆, R₈ y R₉ son todos H y R₇ es halo.

5 En una forma de realización preferida, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, R₆, R₈ y R₉ son todos H y R₇ es flúor.

En una forma de realización preferida, R_b es alquilo, de forma más preferida isopropilo.

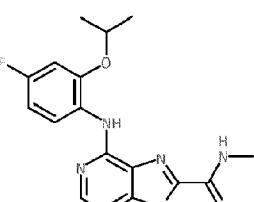
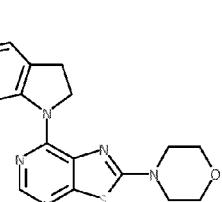
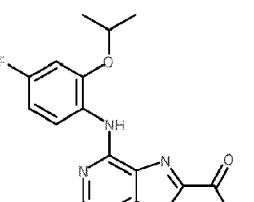
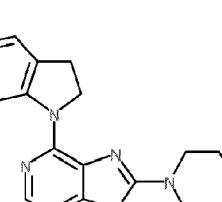
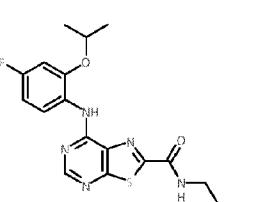
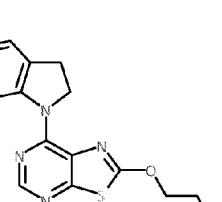
10 En otra forma de realización, R_b puede unirse al nitrógeno del grupo enlazador NH (estando ausente el hidrógeno del grupo NH) para formar un grupo heterocicloalquilo, preferentemente un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, de forma más preferida un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En otra forma de realización, R_b puede unirse a R₆ (en el que Z₁ es carbono) para formar un grupo heterocicloalquilo, preferentemente un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

15 En una forma de realización preferida, R_{1a} es CO-NR_{12a}R_{13a} en el que:

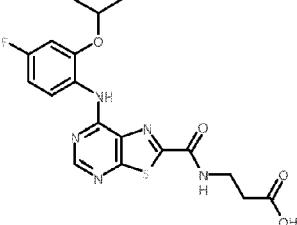
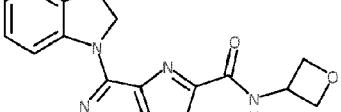
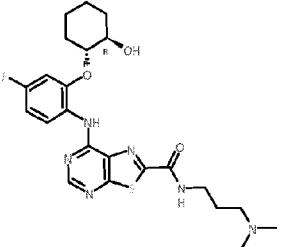
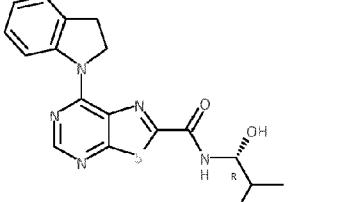
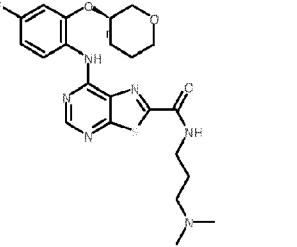
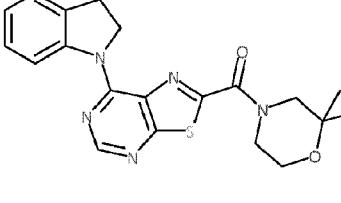
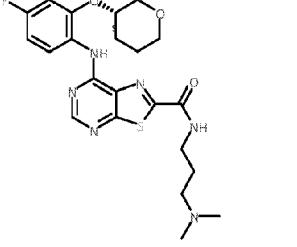
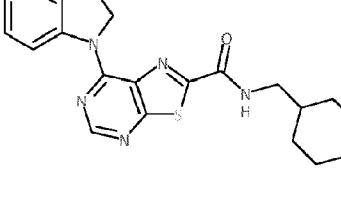
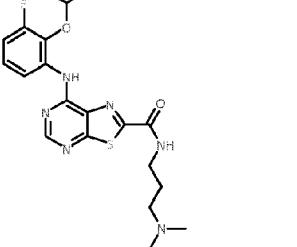
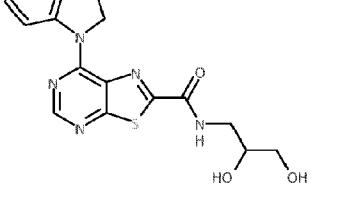
R_{12a} y R_{13a} se unen, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre R₁₀ y (CH₂)_mR_{14a}.

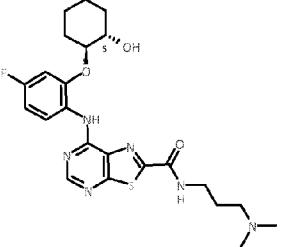
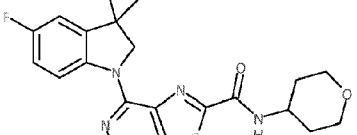
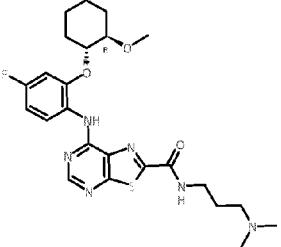
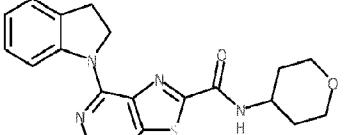
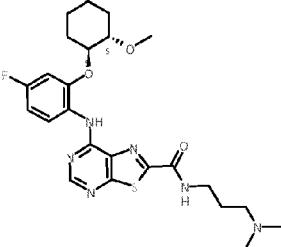
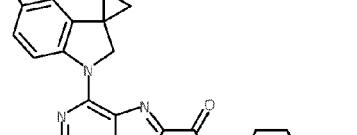
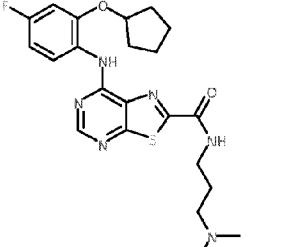
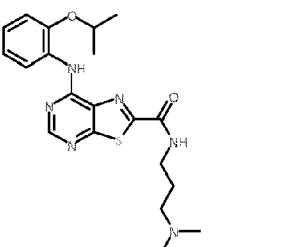
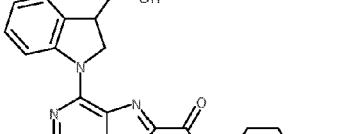
20 En una forma de realización, el compuesto de la invención se selecciona de entre los siguientes. Los compuestos marcados con * se proporcionan solo como referencia.

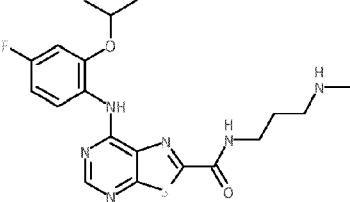
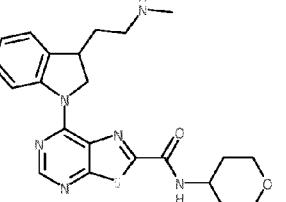
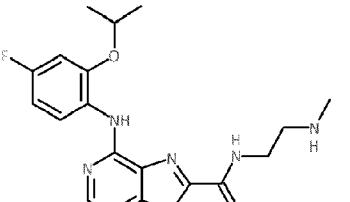
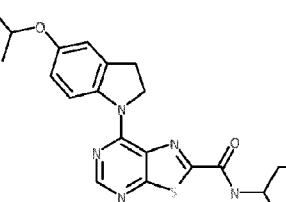
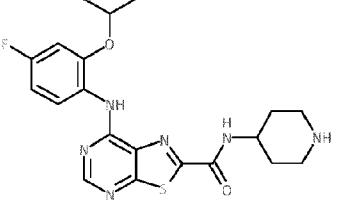
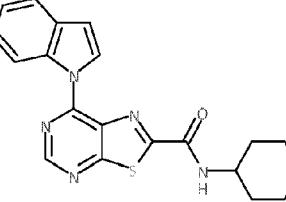
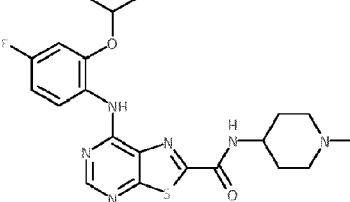
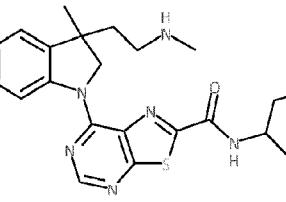
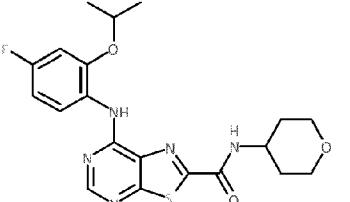
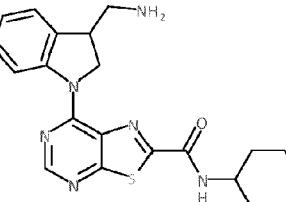
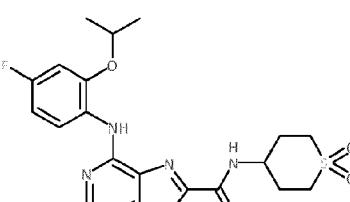
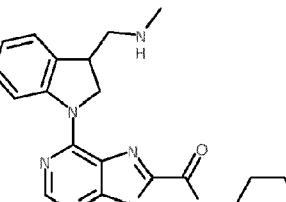
| | | | |
|---|---|--|-----|
|  | 1 |  | 87* |
|  | 2 |  | 88* |
|  | 3 |  | 89* |

| | | | |
|--|---|--|-----|
| | 4 | | 90* |
| | 5 | | 91* |
| | 6 | | 92* |
| | 7 | | 93* |
| | 8 | | 94* |

| | | | |
|--|----|--|-----|
| | 9 | | 95* |
| | 10 | | 96* |
| | 11 | | 97* |
| | 12 | | 98* |
| | 13 | | 99* |

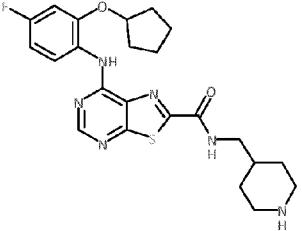
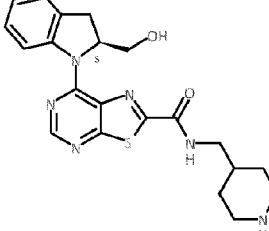
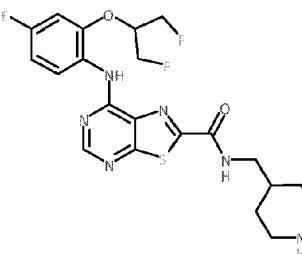
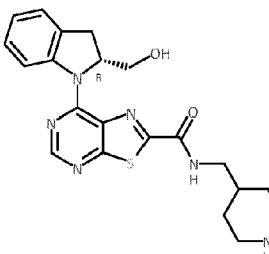
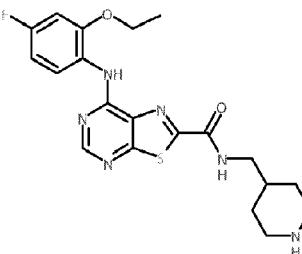
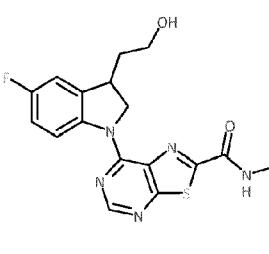
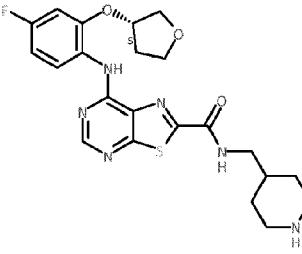
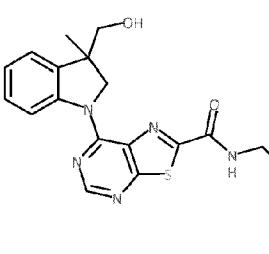
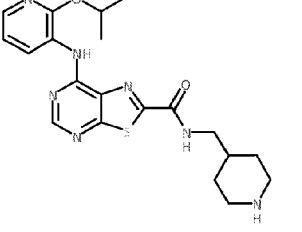
| | | | |
|---|----|--|------|
|  | 14 |  | 100* |
|  | 15 |  | 101* |
|  | 16 |  | 102* |
|  | 17 |  | 103* |
|  | 18 |  | 104* |

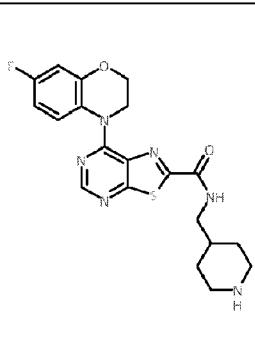
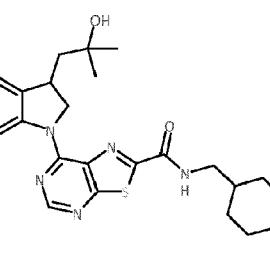
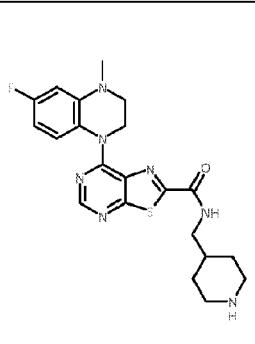
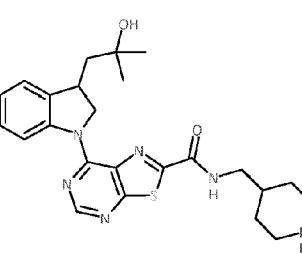
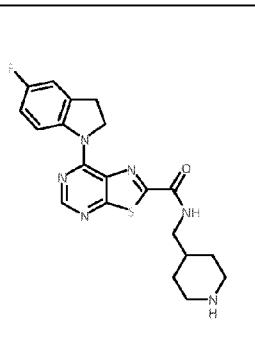
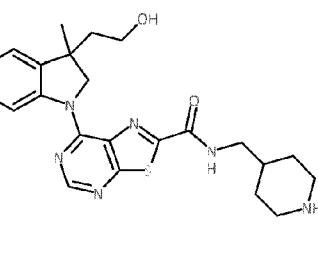
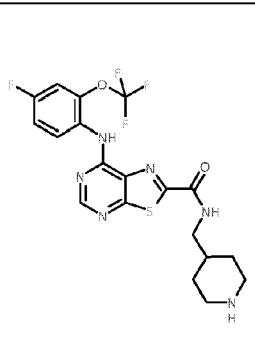
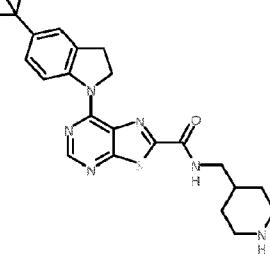
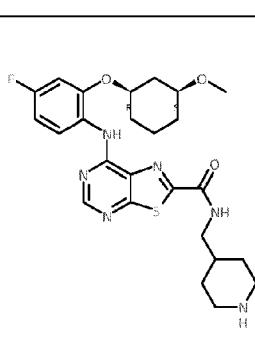
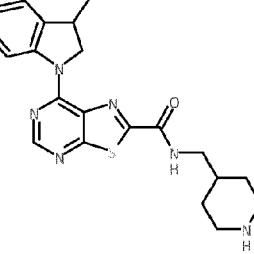
| | | | |
|---|----|--|------|
|  | 19 |  | 105* |
|  | 20 |  | 106* |
|  | 21 |  | 107* |
|  | 22 |  | 108* |
|  | 23 |  | 109* |

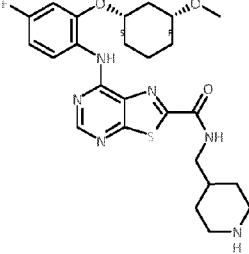
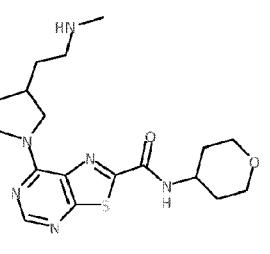
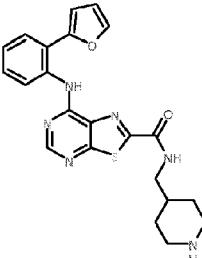
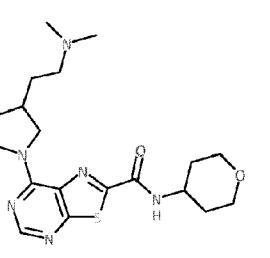
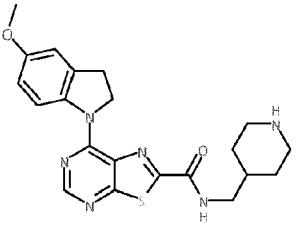
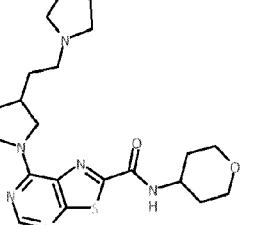
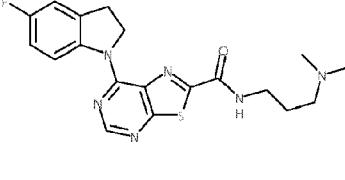
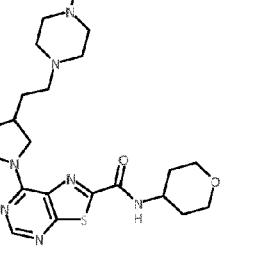
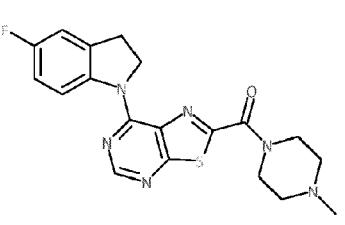
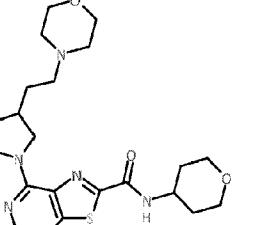
| | | | |
|---|----|--|------|
|  | 29 |  | 115* |
|  | 30 |  | 116* |
|  | 31 |  | 117* |
|  | 32 |  | 118* |
|  | 33 |  | 119* |
|  | 34 |  | 120* |

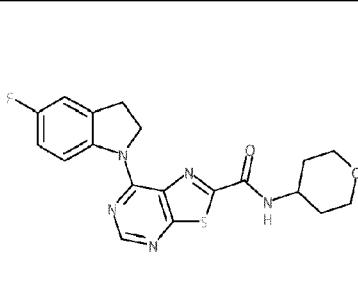
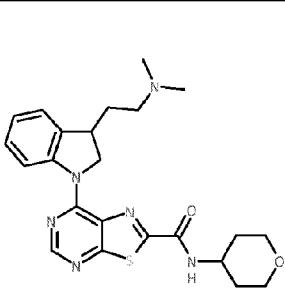
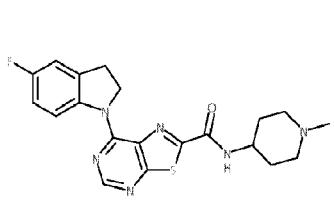
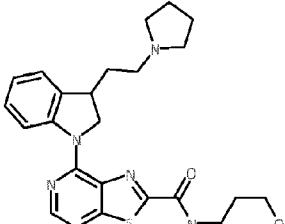
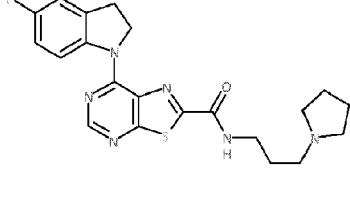
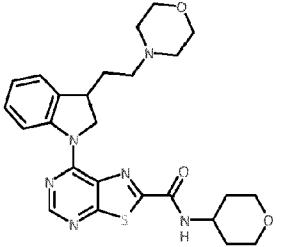
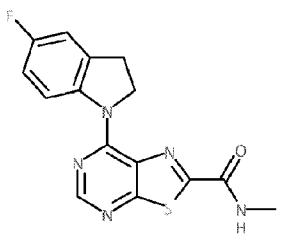
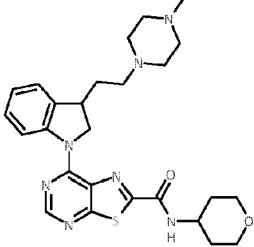
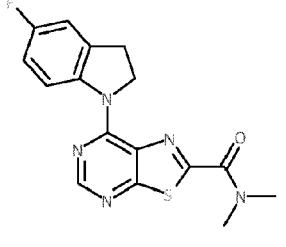
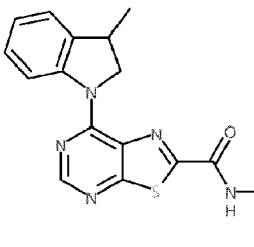
| | | | |
|--|-----|--|-------|
| | 40* | | 126* |
| | 41* | | 127* |
| | 42* | | 128*, |
| | 43* | | 129* |
| | 44* | | 130* |
| | 45* | | 131* |

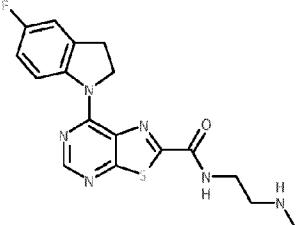
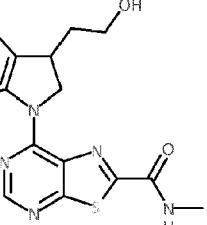
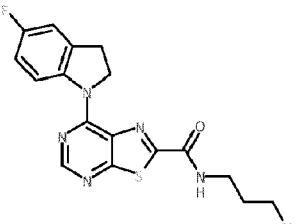
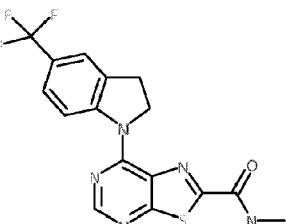
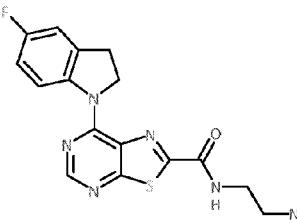
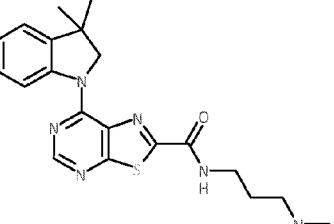
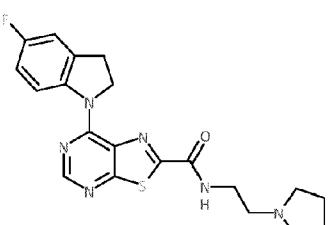
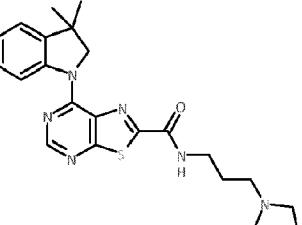
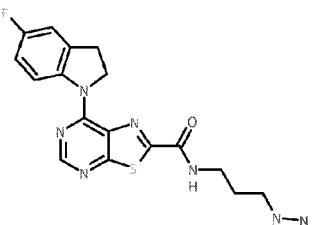
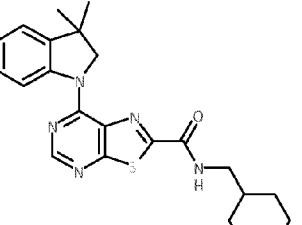
| | | | |
|--|-----|--|------|
| | 46* | | 132* |
| | 47 | | 133* |
| | 48 | | 134* |
| | 49 | | 135* |
| | 50 | | 136* |

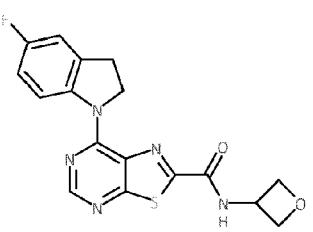
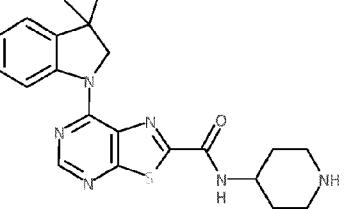
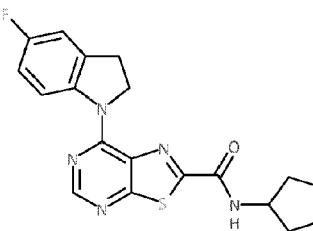
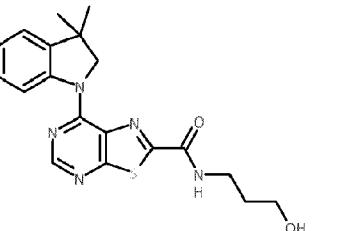
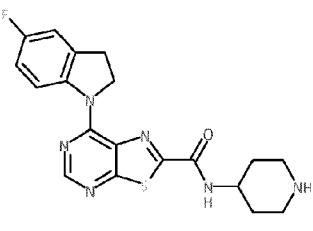
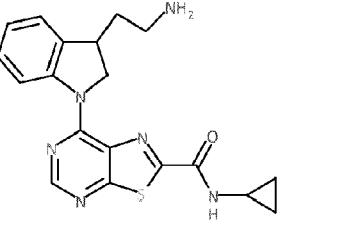
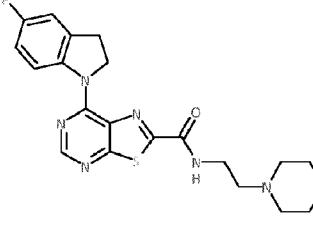
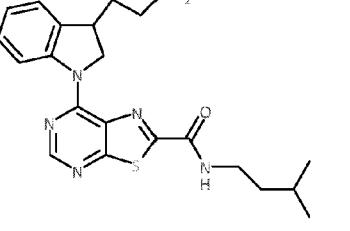
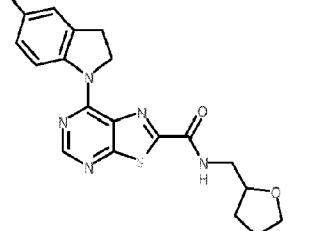
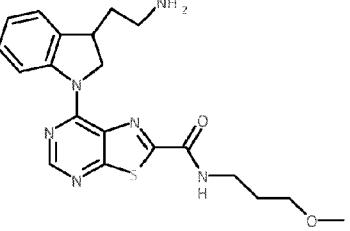
| | | | |
|---|----|--|------|
|  | 51 |  | 137* |
|  | 52 |  | 138* |
|  | 53 |  | 139* |
|  | 54 |  | 140* |
|  | 55 |  | 141* |

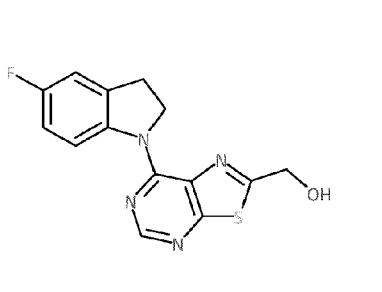
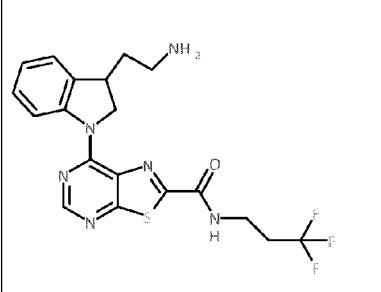
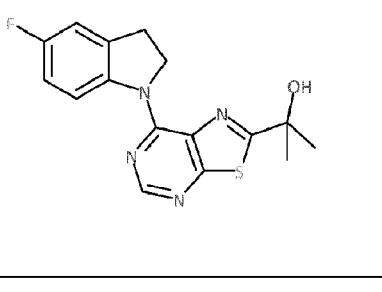
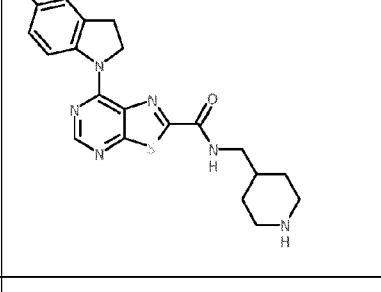
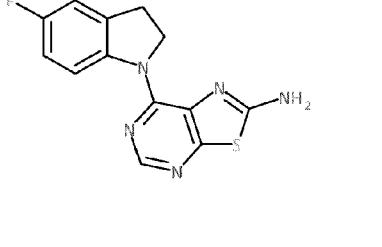
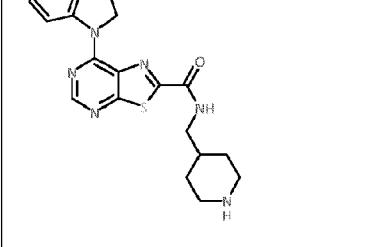
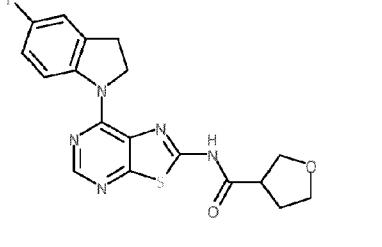
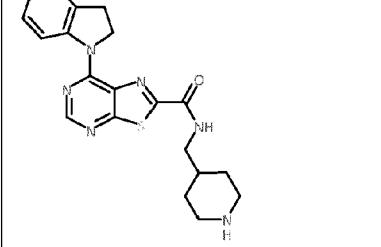
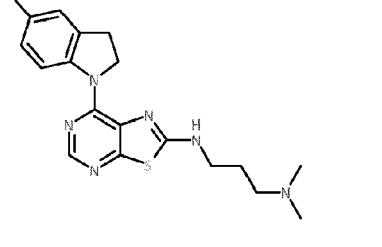
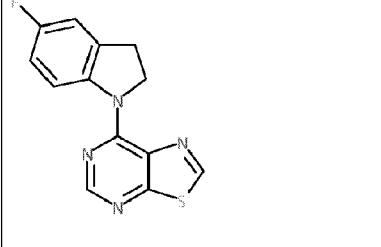
| | | | |
|---|-----|--|------|
|  | 56 |  | 142* |
|  | 57 |  | 143* |
|  | 58* |  | 144* |
|  | 59 |  | 145* |
|  | 60 |  | 146* |

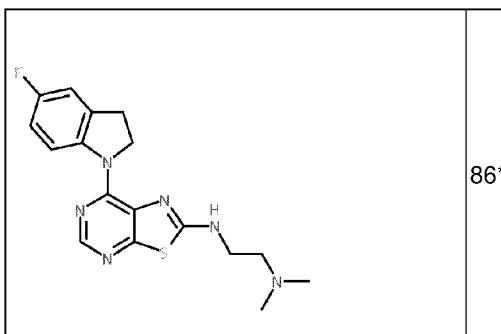
| | | | |
|---|-----|--|------|
|  | 61 |  | 147* |
|  | 62 |  | 148* |
|  | 63* |  | 149* |
|  | 64* |  | 150* |
|  | 65* |  | 151* |

| | | | |
|---|-----|--|------|
|  | 66* |  | 152* |
|  | 67* |  | 153* |
|  | 68* |  | 154* |
|  | 69* |  | 155* |
|  | 70* |  | 156* |

| | | | |
|---|-----|--|------|
|  | 71* |  | 157* |
|  | 72* |  | 158* |
|  | 73* |  | 159* |
|  | 74* |  | 160* |
|  | 75* |  | 161* |

| | | | |
|---|-----|--|------|
|  | 76* |  | 162* |
|  | 77* |  | 163* |
|  | 78* |  | 164* |
|  | 79* |  | 165* |
|  | 80* |  | 166* |

| | | | |
|---|-----|--|------|
|  | 81* |  | 167* |
|  | 82* |  | 168* |
|  | 83* |  | 169* |
|  | 84* |  | 170* |
|  | 85* |  | 171* |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 86* | |
|---|-----|--|

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aplicaciones terapéuticas

5

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha descrito anteriormente para su uso en medicina.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

10

En un aspecto preferido, el compuesto de la invención es para su uso en el tratamiento de una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, una respuesta inmunitaria celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular incontrolados, la respuesta inmunitaria celular inapropiada, o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por la ruta de MNK1-1.

En una forma de realización preferida, la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

20

De forma más preferida, el compuesto se utiliza para tratar un trastorno seleccionado de entre leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores de tórax, incluidos tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

25

Debido a que las MNK son las únicas quinasas conocidas que fosforilan eIF4E, se espera que la inhibición de la fosforilación de eIF4E por medio de la inhibición de las MNK afecte negativamente a estas rutas y, por lo tanto, interfiera con la progresión del cáncer y las metástasis. Sorprendentemente, los ratones doble KO de MNK1/2 no muestran ningún fenotipo evidente, lo cual es inesperado dado el papel central de eIF4E. Sin embargo, se cree que la fosforilación por MNK de eIF4E en la serina 209 es importante para la actividad oncogénica de eIF4E, ya que se ha demostrado que la sobreexpresión de MNK1 constitutivamente activa, pero no de MNK1 de quinasa inactiva, acelera la formación de tumores en fibroblastos embrionarios de ratón (Chrestensen et al. Genes Cells 2007, 1133-1140). También se ha demostrado que la MNK1 constitutivamente activa, pero no la quinasa muerta, promueve el crecimiento tumoral en un modelo transgénico de Eμ-Myc en células madre hematopoyéticas. Por el contrario, se ha descubierto que la deficiencia de MNK (doble KO) retrasa el desarrollo de tumores en un modelo de linfoma inducido por la pérdida de PTEN (Ueda et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2010, 13984-13990). Esto coincide con los resultados obtenidos utilizando formas mutadas de eIF4E. El eIF4E S209D imita la versión fosforilada de eIF4E y el eIF4E S209A no puede fosforilarse. Los ratones reconstituidos con células que expresan el mutante S209A eran defectuosos en la promoción de la tumorigénesis. Por el contrario, los ratones reconstituidos con células que expresan el mutante fosfomimético S209D mostraron una aparición acelerada del tumor (Wendel et al. Genes Dev 2007, 3232-3237).

30

Se ha demostrado que la inhibición farmacológica de MNK utilizando el agente antifúngico cercosporamida bloquea eficazmente la fosforilación de eIF4E en los 30 minutos posteriores a la administración oral en tejidos normales de ratón y en tumores xenoinjertados, reduciendo el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto HCT116 y suprimiendo el crecimiento de las metástasis pulmonares de melanoma B16. En conjunto, estos datos corroboran la idea de que el bloqueo de la función de Mnk, y la fosforilación de eIF4E, puede ser una estrategia atractiva contra el cáncer (Konicek et al. Cancer Res 2011, 1849-1857). Esta idea se ha visto respaldada por el uso de compuestos inhibidores de MNK más específicos en modelos celulares de leucemia, en los que los inhibidores de MNK demostraron tener un efecto antiproliferativo (Teo et al. Mol Pharmacol 2015, 380-389, Teo et al. Cancer Lett 2015, 612-623).

35

Además del cáncer, las MNK son dianas prometedoras para la terapia antiinflamatoria. Se ha demostrado que las MNK están implicadas en la regulación de la producción de TNF a nivel post-transcripcional.

La expresión de TNF se controla a través de elementos ricos en AU en la 3'UTR de su ARNm. Se ha demostrado que la inhibición de MNK o la inactivación de MNK1 inhibe la producción de TNF en las células Jurkat, mientras que la sobreexpresión de la 3'UTR de TNF aumentó la expresión de un constructo reportero (Buxade et al. *Immunity* 2005, 177-189). En la línea celular de macrófagos RAW264.7, la estimulación con diferentes agonistas del TLR, LPS o ADN CpG en presencia de un inhibidor de MNK redujo la producción de TNF, lo que se correlaciona con un aumento de la degradación del ARNm de TNF (Rowlett et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008, G452-459). En BMDM aislados de un modelo de ratón espontáneo de ileítes similar a la enfermedad de Crohn, el tratamiento con el inhibidor de MNK inhibió la producción de TNF e IL-6. Un estudio realizado en la línea celular monocítica THP-1 demostró que la liberación de IL-1 β e IL-8 inducida por la toxina Shiga podría bloquearse por el inhibidor de MNK CGP57380 en un 73-96% (Cherla et al. *J Leukoc Biol* 2006, 397-407). En los neutrófilos, se demostró que la MNK desempeña un papel en la activación de los neutrófilos en respuesta a la estimulación con LPS y TNF. La inhibición de la MNK no solo afectó a la producción de citoquinas por parte de los neutrófilos, sino que también inhibió el efecto antiapoptótico del TNF y el LPS sobre los neutrófilos.

5 Otro estudio muestra la reducción de la producción de TNF en los queratinocitos en presencia del inhibidor de MNK CGP57380 junto con la disminución de la expresión de IL-1 β e IL-6, implicando así a MNK en la regulación de la expresión de citoquinas proinflamatorias en enfermedades inflamatorias de la piel (Kjellerup et al. *Exp Dermatol* 2008, 498-504). La interleucina 17 es una citocina proinflamatoria que actúa de forma sinérgica con TNF y IL-1 β . En las células T CD4 murinas que se activaron en condiciones Th17 en presencia del inhibidor de MNK, se detectó el bloqueo de la fosforilación de eIF-4E, lo que dio lugar a una reducción de la producción de IL-17 sin afectar al ARNm de IL-17 (Noubade et al. *Blood* 2011, 3290-3300). Se descubrió que RANTES, que es una quimiocina implicada en la diferenciación terminal de las células T, está regulada indirectamente por MNK a través de su principal regulador transcripcional RFLAT1. Se ha demostrado que la inhibición de la MNK reduce la producción de RFLAT1 (Nikolcheva et al. *J Clin Invest* 2002, 119-126).

10 25 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, más preferentemente una tauopatía.

30 Las tauopatías son una clase de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la agregación patológica de la proteína tau en el cerebro humano. La más conocida de estas enfermedades es la enfermedad de Alzheimer (EA), en la que la proteína tau se deposita dentro de las neuronas en forma de ovlillos neurofibrilares (NFT). Los ovlillos se forman por la hiperfosforilación de una proteína asociada a los microtúbulos conocida como tau, lo que provoca su agregación en una forma insoluble. Estos agregados de la proteína tau hiperfosforilada también se denominan PHF, o "filamentos helicoidales pareados".

35 40 45 50 55 60 65 En una forma de realización preferida de la invención, la tauopatía es la enfermedad de Alzheimer. También se describe en el presente documento el uso de un compuesto tal como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno neurodegenerativo. Preferentemente, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer. También se describe en el presente documento el uso de un compuesto tal como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno proliferativo, preferentemente cáncer o leucemia. Preferentemente, el compuesto se administra en una cantidad suficiente para inhibir una o más quinasas, preferentemente MNK 1 y/o MNK2. En una forma de realización preferida, el compuesto se administra en una cantidad que inhibe MNK1. En una forma de realización preferida, el compuesto se administra en una cantidad que inhibe MNK 2. También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con, o acompañado por, cualquier actividad anormal contra una diana biológica, en el que la diana es una quinasa, de forma más preferida MNK. También se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con la proteína quinasa. El procedimiento se efectúa administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, bien por sí mismo, o, de forma más preferida, como parte de una composición farmacéutica, mezclado con, por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se detalla más adelante en el presente documento. También se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento a un mamífero que presenta un estado patológico que se alivia mediante la inhibición de una proteína quinasa, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. Preferentemente, el estado patológico se alivia mediante la inhibición de la proteína quinasa MNK.

Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

El término "procedimiento" se refiere a los modos, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea determinada, incluidos, pero sin limitación, los modos, medios, técnicas y procedimientos conocidos o fácilmente desarrollados a partir de modos, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los profesionales de las técnicas química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

El término "administrar", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un procedimiento para asociar un compuesto de la presente invención y una proteína quinasa de tal forma que el compuesto pueda afectar a la actividad enzimática de la proteína quinasa, ya sea directamente, es decir, mediante interacción con la propia proteína quinasa, o indirectamente, es decir, mediante interacción con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la proteína quinasa. Tal como se utiliza en el presente documento, la administración puede llevarse a cabo *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de un organismo vivo.

En el presente documento, el término "tratar" incluye anular, inhibir sustancialmente, ralentizar o revertir la progresión de una enfermedad o trastorno, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno o prevenir sustancialmente la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

En el presente documento, el término "prevenir" se refiere a un procedimiento para impedir que un organismo adquiera de forma inicial una enfermedad o trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se va a administrar que aliviará en una determinada medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Para cualquier compuesto utilizado en la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz, que también se refiere en el presente documento a una dosis terapéuticamente eficaz, puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentraciones en circulación que incluyan la Cl_{50} o la Cl_{100} tal como se determinan en cultivo celular. Esta información puede utilizarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*. Utilizando estas directrices iniciales, un experto en la técnica podrá determinar una dosis eficaz en seres humanos.

Además, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL_{50} y la DE_{50} . La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre la DL_{50} y la DE_{50} . Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos en cultivos celulares y estudios en animales pueden utilizarse para formular un intervalo de dosis que no sea tóxico para su uso en seres humanos. La dosis de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. El médico puede elegir la formulación exacta, la vía de administración y la dosis en función del estado del paciente. (véase, por ejemplo Fingl et al, 1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics, capítulo 1, página 1).

La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del compuesto activo que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico. Las dosis habituales en pacientes para administración oral varían entre aproximadamente 50-2000 mg/kg/día, comúnmente entre aproximadamente 100-1000 mg/kg/día, preferentemente entre aproximadamente 150-700 mg/kg/día y de forma más preferida entre aproximadamente 250-500 mg/kg/día. Preferentemente, los niveles séricos terapéuticamente eficaces se alcanzarán administrando múltiples dosis cada día. En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Un experto en la técnica será capaz de optimizar las dosis locales terapéuticamente eficaces sin necesidad de una experimentación excesiva.

Tal como se utiliza en el presente documento, "enfermedad o trastorno relacionado con la quinasa" se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por una actividad inapropiada de la quinasa o una sobreactividad de una quinasa tal como se define en el presente documento. La actividad inapropiada se refiere a: (i) la expresión de la quinasa en células que normalmente no expresan dicha quinasa; (ii) el aumento de la expresión de la quinasa que da lugar a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados; o (iii) la disminución de la expresión de la quinasa que da lugar a una reducción no deseada de la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobreactividad de la quinasa se refiere a la amplificación del gen que codifica una quinasa particular o a la producción de un nivel de actividad de quinasa que puede correlacionarse con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, a medida que aumenta el nivel de la quinasa, aumenta la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular). La sobreactividad también puede ser el resultado de una activación independiente del ligando o constitutiva como resultado de mutaciones tales como delecciones de un fragmento de una quinasa responsable de la unión al ligando.

Las enfermedades o trastornos preferidos en cuya prevención pueden ser útiles los compuestos descritos en el presente documento incluyen trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, y trastornos proliferativos, tales como el cáncer.

5 Por lo tanto, en el presente documento se describe también el uso de compuestos tal como se definen en el presente documento para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las que es deseable inhibir la MNK. Dichas enfermedades incluyen trastornos proliferativos y trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, tal como se ha descrito anteriormente.

10 Composiciones farmacéuticas

Para su uso según la presente invención, los compuestos o una sal o éster fisiológicamente aceptable u otro derivado fisiológicamente funcional de los mismos, tal como se describen en el presente documento, pueden presentarse, por lo tanto, como una formulación farmacéutica que comprende los compuestos o la sal o éster fisiológicamente aceptable u otro derivado fisiológicamente funcional de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El o los vehículos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de la misma. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina humana y veterinaria.

20 Se pueden encontrar ejemplos de dichos excipientes adecuados para las diferentes formas de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2^a edición (1994), editado por A Wade y PJ Weller.

25 Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985).

Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua.

30 La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico puede seleccionarse considerando la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica habitual. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir como vehículo, excipiente o diluyente, o adicionalmente a los mismos, cualesquiera aglutinantes, lubricantes, agentes de suspensión, agentes de recubrimiento, agentes de solubilización, tampones, aromatizantes, tensioactivos, espesantes, conservantes (incluidos los antioxidantes) y similares, así como sustancias que se incluyen para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor.

35 Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

40 Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

45 Pueden proporcionarse a la composición farmacéutica conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso aromatizantes. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. También pueden utilizarse antioxidantes y agentes de suspensión.

50 Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para la administración oral, tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), nasal y pulmonar, por ejemplo, por inhalación. La formulación puede, si es apropiado, presentarse convenientemente en unidades de dosificación discretas y puede prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar un compuesto activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

55 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral, en las que el vehículo es un sólido, se presentan preferentemente como formulaciones de dosis unitarias, tales como bolos, cápsulas o comprimidos que contienen una cantidad predeterminada de compuesto activo. Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada de un compuesto activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden producirse moldeando un compuesto activo con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos, opcionalmente, pueden recubrirse y, si no se recubren, opcionalmente, pueden ranurarse. Las cápsulas pueden prepararse rellenando las cubiertas de las cápsulas con un compuesto activo, ya sea solo o en mezcla con uno o más ingredientes accesorios, y después sellándolas de la forma habitual. Los sellos son análogos a cápsulas en las que un compuesto activo junto con cualesquiera ingredientes accesorios se sellan en un sobre de papel de arroz. Un compuesto activo también puede

60 formularse en forma de gránulos dispersables, que pueden, por ejemplo, suspenderse en agua antes de su administración,

65

o espolvorearse sobre los alimentos. Los gránulos pueden estar envasados, por ejemplo, en una bolsita. Las formulaciones adecuadas para la administración oral en las que el vehículo es un líquido pueden presentarse como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua.

5 Las formulaciones para la administración oral incluyen formas de dosificación de liberación controlada, por ejemplo, comprimidos en los que un compuesto activo está formulado en una matriz de control de la liberación adecuada, o está recubierto con una película de control de la liberación adecuada. Estas formulaciones pueden ser especialmente convenientes para el uso profiláctico.

10 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, en las que el vehículo es un sólido, se presentan de la forma más preferida como supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mediante el mezclado de un compuesto activo con el o los vehículos ablandados o fundidos, seguido de enfriamiento y conformación en moldes. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones estériles de un compuesto activo en vehículos acuosos u oleaginosos.

15 Las preparaciones inyectables pueden adaptarse para la inyección en bolo o la infusión continua. Estas preparaciones se presentan convenientemente en envases de dosis unitarias o multidosis que se sellan tras la introducción de la formulación hasta que se requiera su uso. Alternativamente, un compuesto activo puede estar en forma de polvo que se constituye con un vehículo adecuado, tal como agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

20 Un compuesto activo también puede formularse como preparaciones de depósito de acción prolongada, que pueden administrarse por inyección intramuscular o por implante, por ejemplo, subcutáneo o intramuscular. Las preparaciones de depósito pueden incluir, por ejemplo, materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados, o resinas de intercambio iónico.

25 Estas formulaciones de acción prolongada son particularmente convenientes para el uso profiláctico.

Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar a través de la cavidad bucal se presentan de tal manera que las partículas que contienen un compuesto activo y que deseablemente presentan un diámetro en el intervalo de 0,5 a 7 micrómetros se suministren en el árbol bronquial del receptor.

30 Como una posibilidad, tales formulaciones están en forma de polvos finamente triturados que pueden presentarse convenientemente en una cápsula perforable, convenientemente de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un dispositivo de inhalación, o alternativamente como una formulación autopropulsada que comprende un compuesto activo, un propulsor líquido o gaseoso adecuado y opcionalmente otros ingredientes tales como un tensioactivo y/o un diluyente sólido. Los propulsores líquidos adecuados incluyen propano y clorofluorocarbonos, y los propulsores gaseosos adecuados incluyen dióxido de carbono. También pueden emplearse formulaciones autopropulsadas en las que un compuesto activo se dispensa en forma de gotas de solución o suspensión.

35 Tales formulaciones autopropulsadas son análogas a las conocidas en la técnica y pueden prepararse mediante procedimientos establecidos. Es conveniente que se presenten en un recipiente provisto de una válvula de accionamiento manual o automático con las características de pulverización deseadas; ventajosamente, la válvula es de tipo de dosificación y suministra un volumen fijo, por ejemplo, de 25 a 100 microlitros, en cada operación.

40 Como una posibilidad adicional, un compuesto activo puede encontrarse en forma de solución o suspensión para su uso en un atomizador o nebulizador en el que se emplea un flujo de aire acelerado o agitación ultrasónica para producir una niebla de gotas finas para su inhalación.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración nasal incluyen preparaciones generalmente similares a las descritas anteriormente para la administración pulmonar. Al dispensarse, estas formulaciones deben tener un diámetro de partícula en el intervalo de 10 a 200 micrómetros para permitir la retención en la cavidad nasal; esto puede lograrse, según el caso, mediante el uso de un polvo de un tamaño de partícula adecuado o la elección de una válvula apropiada. Otras formulaciones adecuadas incluyen polvos gruesos con un diámetro de partícula de entre 20 y 500 micrómetros, para su administración por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente próximo a la nariz, y gotas nasales que comprenden del 0,2 al 5% p/v de un compuesto activo en solución o suspensión acuosa u oleosa.

50 55 Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, tampón fosfato 0,1 M y preferentemente 0,05 M o solución salina al 0,8%. Además, dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de disolventes no acuosos son el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales como el aceite de oliva y los ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, que incluyen soluciones salinas y medios tamponados. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer lactato o aceites fijos. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, gases inertes y similares.

60 65

Las formulaciones adecuadas para la formulación tópica pueden proporcionarse, por ejemplo, en forma de geles, cremas o pomadas. Dichos preparados pueden aplicarse, por ejemplo, a una herida o úlcera, bien directamente extendidos sobre la superficie de la herida o úlcera, o bien sobre un soporte adecuado, tal como una venda, gasa, malla o similar, que puede aplicarse sobre la zona que debe tratarse.

5 También pueden proporcionarse formulaciones líquidas o en polvo que pueden pulverizarse o espolvorearse directamente sobre el sitio que debe tratarse, por ejemplo, una herida o una úlcera. Alternativamente, un portador tal como una venda, gasa, malla o similar puede pulverizarse o espolvorearse con la formulación y después aplicarse al sitio que se debe tratar.

10 10 También se describe en el presente documento un proceso para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria tal como la descrita anteriormente, que comprende la asociación del o de los compuestos activos con el vehículo, por ejemplo mediante mezclado.

15 15 En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el agente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. La invención se extiende a procedimientos para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar o asociar un compuesto de fórmula general (I) o (II) con un vehículo o portador farmacéutica o veterinariamente aceptable.

20 **Sales/ésteres**

Los compuestos de la invención pueden estar presentes como sales, en particular sales farmacéutica y veterinariamente aceptables.

25 25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales adecuadas de adición de ácido o de base de los mismos. Una revisión de las sales farmacéuticas adecuadas puede encontrarse en Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977). Las sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, ácido fosfórico, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato y ácidos sulfónicos; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano-carboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos (por ejemplo por halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, mágico, tartárico o cítrico con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C₁-C₄)- o aril-sulfónicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno), tal como ácido metano- o p-toluenosulfónico. Las sales que no son aceptables desde el punto de vista farmacéutico o veterinario pueden aún resultar valiosas como productos intermedios.

30 35 Las sales preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanato, glucoheptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolato, canforato, undecanoato y succinato, ácidos orgánicos sulfónicos como metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, canforsulfonato, 2-naftalenosulfonato, bencenosulfonato, p-clorobencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhidrato, bromhidrato, yodhídrico, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, ácido fosfórico y sulfónico.

40 45 Los ésteres se forman utilizando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que se esterifique. Los ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcano-carboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con halógeno), tales como ácido acético; con ácido dicarboxílico saturado o insaturado, por ejemplo oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ascórbico, glicólico, láctico, mágico, tartárico o cítrico con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, como ácidos alquil (C₁-C₄)- o aril-sulfónicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno), tales como el ácido metano- o p-toluenosulfónico. Los hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio o hidróxido de aluminio. Los alcoholes incluyen alcanoalcoholes de 1 a 12 átomos de carbono que pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con un halógeno).

50 **Enantiómeros/tautómeros**

55 60 En todos los aspectos de la presente invención previamente comentados, la invención incluye, si es apropiado, todos los enantiómeros, diastereoisómeros y tautómeros de los compuestos de la invención. El experto en la técnica reconocerá los compuestos que poseen propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quiral) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes pueden aislarse/prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen mediante las reglas de secuencia R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Estas convenciones son bien conocidas en la técnica (por ejemplo, véase 'Advanced Organic Chemistry', 3^a edición, ed. March, J., John Wiley and Sons, Nueva York, 1985).

5 Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral pueden utilizarse como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas conocidas y utilizarse solo un enantiómero individual.

Isómeros estereos y geométricos

10 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros y/o isómeros geométricos, por ejemplo, pueden poseer uno o más centros asimétricos y/o geométricos y por lo tanto pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas y/o geométricas. La presente invención contempla el uso de todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de dichos compuestos, así como mezclas de los mismos. Los términos utilizados en las 15 reivindicaciones abarcan dichas formas, siempre que dichas formas conserven la actividad funcional adecuada (aunque no necesariamente en el mismo grado).

20 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como aquella en la que al menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse al agente y a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas del agente y de sus 25 sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ³H o ¹⁴C, son útiles en los estudios de distribución tisular del fármaco y/o del sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ³H, y el carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos como el deuterio, es decir, ²H, puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de las necesidades de 30 dosificación y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Por ejemplo, la invención incluye compuestos de fórmula general (II) en los que cualquier átomo de hidrógeno se ha sustituido por un átomo de deuterio. Pueden prepararse generalmente variaciones isotópicas del agente de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la presente invención mediante procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

35 Profármacos

40 También se describen en el presente documento compuestos de la presente invención en forma de profármaco, es decir, compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco parental activo según la fórmula general (II) *in vivo*. Dichos profármacos son generalmente compuestos de la invención en los que uno o más grupos apropiados se han modificado de forma que la modificación pueda revertirse tras su administración a un sujeto humano o mamífero. La reversión se realiza generalmente mediante una enzima presente de forma natural en dicho sujeto, aunque es posible administrar un 45 segundo agente junto con dicho profármaco para realizar la reversión *in vivo*. Los ejemplos de dichas modificaciones incluyen un éster (por ejemplo, cualquiera de los descritos anteriormente), en los que la reversión puede llevarse a cabo siendo una esterasa, etc. Otros de dichos sistemas serán bien conocidos por los expertos en la técnica.

Solvatos

50 La presente invención también incluye formas solvatadas de los compuestos de la presente invención. Los términos utilizados en las reivindicaciones abarcan estas formas.

Polimorfos

55 La invención se refiere además a los compuestos de la presente invención en sus diversas formas cristalinas, formas polimórficas y formas (an)hídricas. Está bien establecido dentro de la industria farmacéutica que los compuestos químicos pueden aislarse en cualquiera de estas formas variando ligeramente el procedimiento de purificación y/o aislamiento a partir de los disolventes utilizados en la preparación sintética de dichos compuestos.

Administración

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para administración rectal, nasal, intrabronquial, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial e intradérmica), intraperitoneal o intratecal. Preferentemente, la formulación es una formulación que se administra por vía oral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria, es decir, en forma de porciones discretas que contienen una dosis unitaria, o un múltiplo o subunidad de una dosis unitaria.

A modo de ejemplo, las formulaciones pueden presentarse en forma de comprimidos y cápsulas de liberación mantenida, y pueden prepararse por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia.

5 Las formulaciones para la administración oral de la presente invención pueden presentarse en forma de: unidades discretas tales como cápsulas, gélulas, gotas, sellos, píldoras o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del agente activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de solución, emulsión o suspensión del agente activo en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o en forma de emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite; o en forma de bolo, etc. Preferentemente, estas composiciones contienen de 1 a 250 mg, y de forma más preferida de 10 a 100 mg, de ingrediente activo por dosis.

10 10 En el caso de las composiciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), el término "vehículo aceptable" incluye vehículos tales como excipientes comunes, por ejemplo aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; cargas y vehículos, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido algínico; y lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos metálicos, estearato de glicerol, ácido esteárico, silicona líquida, talco, ceras, aceites y sílice coloidal. También pueden utilizarse aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, aroma de cereza y otros similares. Puede ser conveniente añadir un colorante para que la forma de dosificación sea fácilmente identificable. Los comprimidos también pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 20 Un comprimido puede producirse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada del agente activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden producirse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos, opcionalmente, pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

25 30 Otras formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen pastillas masticables que comprenden el agente activo en una base aromatizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el agente activo en un vehículo líquido adecuado.

35 35 Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que pueden inyectarse por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o esterilizables. Las formas inyectables contienen generalmente entre 10 y 1000 mg, preferentemente entre 10 y 250 mg, de ingrediente activo por dosis.

40 40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden presentarse en forma de supositorios, pesarios, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, aerosoles, soluciones o polvos espolvoreables.

45 45 Un medio alternativo de administración transdérmica es el uso de un parche cutáneo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede incorporarse a una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El ingrediente activo también puede incorporarse, a una concentración de entre el 1 y el 10% en peso, en una pomada que consiste una base de cera blanca o parafina blanda blanca junto con los estabilizadores y conservantes que sean necesarios.

Dosificación

50 50 Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las composiciones del presente documento para su administración a un sujeto sin experimentación indebida. Por lo general, el médico determinará la dosificación real que será más adecuada para un paciente individual y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el individuo sometido a la terapia. Las dosis divulgadas en el presente documento son un ejemplo del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y estos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

60 65 60 De acuerdo con la presente invención, se puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para inhibir la quinasa implicada en una afección o enfermedad particular. Evidentemente, esta cantidad de dosificación se modificará además según el tipo de administración del compuesto. Por ejemplo, para lograr una "cantidad eficaz" para la terapia aguda se prefiere la administración parenteral de un compuesto de fórmula general (II). Una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, o una formulación similar con excipientes adecuados, es lo más eficaz, aunque también es útil una inyección intramuscular en bolo. Normalmente, la dosis parenteral será de

aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; preferentemente entre 0,1 y 20 mg/kg, de forma que se mantenga la concentración del fármaco en el plasma a una concentración eficaz para inhibir una quinasa. Los compuestos pueden administrarse de una a cuatro veces al día a un nivel apropiado para lograr una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto de la invención que es terapéuticamente eficaz, y la vía por la que dicho compuesto se administra mejor, se determinarán fácilmente por un experto en la técnica comparando el nivel en sangre del agente con la concentración necesaria para que presente un efecto terapéutico.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía oral al paciente, de forma que la concentración del fármaco sea suficiente para lograr una o más de las indicaciones terapéuticas divulgadas en el presente 10 documento. Normalmente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra en una dosis oral de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de forma consistente con la afección del paciente. Preferentemente, la dosis oral sería de entre 0,5 y 20 mg/kg.

15 No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de la presente invención, que pueden presentar una buena biodisponibilidad, pueden someterse a ensayo en uno de entre varios ensayos biológicos para determinar la concentración de un compuesto que se requiere para obtener un efecto farmacológico dado.

20 Combinaciones

25 En una forma de realización particularmente preferida, los, uno o más, compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, fármacos existentes en el mercado. En tales casos, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma consecutiva, simultánea o secuencial con los, uno o más, otros agentes activos.

30 25 Los fármacos, en general, son más eficaces cuando se utilizan en combinación. En particular, la terapia combinada es deseable para evitar el solapamiento de toxicidades importantes, mecanismo de acción y mecanismos de resistencia. Además, también es deseable administrar la mayor parte de los fármacos a sus dosis máximas toleradas con intervalos de tiempo mínimos entre dichas dosis. Las principales ventajas de la combinación de fármacos quimioterapéuticos es que 35 puede promover efectos aditivos o posibles sinergias por medio de interacciones bioquímicas y también puede reducir la aparición de resistencias.

35 35 Se pueden sugerir combinaciones beneficiosas mediante el estudio de la actividad inhibidora de los compuestos de ensayo con agentes conocidos o sospechosos de ser valiosos en el tratamiento de un trastorno particular. Este procedimiento también puede utilizarse para determinar el orden de administración de los agentes, es decir, antes, simultáneamente o después de la administración. Esta programación puede ser una característica de todos los agentes activos identificados en el presente documento.

40 40 En una forma de realización preferida, el agente activo adicional se selecciona entre un agente antidiabético, un agente reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplásico y un agente antíbesisidad.

45 45 En una forma de realización preferida, el agente activo adicional se selecciona de entre un antagonista de histamina, un antagonista de bradiquinina, un antagonista de serotonina, un leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un agente quimioterapéutico, un agente antigota, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxygenasa 2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de Tor, un inhibidor de la tirosina quinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes (fragmentos) solubles de receptores de citoquinas.

50 Ensayo

55 55 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto tal como se ha descrito anteriormente en un ensayo para identificar otros compuestos candidatos capaces de inhibir una o más quinasas, de forma más preferida MNK.

Preferentemente, el ensayo es un ensayo de unión competitiva.

60 60 De forma más preferida, el ensayo de unión competitiva comprende poner en contacto un compuesto de la invención con una quinasa, preferentemente MNK, y un compuesto candidato y detectar cualquier cambio en la interacción entre el compuesto según la invención y la quinasa.

Preferentemente, el compuesto candidato se genera mediante la modificación de la relación estructura-actividad (SAR) convencional de un compuesto de la invención.

65

Tal como se utiliza en este documento, el término "modificación SAR convencional" se refiere a procedimientos estándar conocidos en la técnica para variar un determinado compuesto mediante derivación química.

5 Así, en un aspecto, el compuesto identificado puede actuar como un modelo (por ejemplo, una plantilla) para el desarrollo de otros compuestos. Los compuestos empleados en este tipo de ensayos pueden estar libres en solución, fijados a un soporte sólido, soportados en una superficie celular o localizados intracelularmente. Se puede medir la abolición de la actividad o la formación de complejos de unión entre el compuesto y el agente que se está sometiendo a ensayo.

10 El ensayo de la presente invención puede ser un cribado, en el que se someten a ensayo varios agentes. En un aspecto, el procedimiento de ensayo de la presente invención es un cribado de alto rendimiento.

La presente invención también contempla el uso de ensayos de cribado competitivo de fármacos en los que anticuerpos neutralizantes capaces de unirse a un compuesto compiten específicamente con un compuesto de ensayo por su unión a un compuesto.

15 15 Otra técnica de cribado proporciona un cribado de alto rendimiento (HTS) de agentes que tienen una afinidad de unión adecuada a las sustancias y se basa en el procedimiento descrito en detalle en el documento WO 84/03564.

20 Se espera que los procedimientos de ensayo de la presente invención sean adecuados para el cribado a pequeña y gran escala de los compuestos de ensayo, así como en ensayos cuantitativos.

25 Preferentemente, el ensayo de unión competitiva comprende poner en contacto un compuesto de la invención con una quinasa en presencia de un sustrato conocido de dicha quinasa y detectar cualquier cambio en la interacción entre dicha quinasa y dicho sustrato conocido.

30 25 También se describe en el presente documento un procedimiento para detectar la unión de un ligando a una quinasa, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

(i) poner en contacto un ligando con una quinasa en presencia de un sustrato conocido de dicha quinasa;

35 (ii) detectar cualquier cambio en la interacción entre dicha quinasa y dicho sustrato conocido;

y en el que dicho ligando es un compuesto de la invención.

35 35 Se describe en el presente documento un proceso que comprende las etapas siguientes:

(a) llevar a cabo un procedimiento de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

40 (b) identificar uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión a ligando; y

(c) preparar una cantidad de dichos, uno o más, ligandos.

También se describe en el presente documento un proceso que comprende las etapas siguientes:

45 45 (a) llevar a cabo un procedimiento de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

(b) identificar uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión a ligando; y

50 (c) preparar una composición farmacéutica que comprenda dichos, uno o más, ligandos.

50 50 También se describe en el presente documento un proceso que comprende las etapas siguientes:

(a) llevar a cabo un procedimiento de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

55 (b) identificar uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión a ligando;

(c) modificar dichos, uno o más, ligandos capaces de unirse a un dominio de unión a ligando;

60 (d) llevar a cabo el procedimiento de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

(e) opcionalmente, preparar una composición farmacéutica que comprenda dichos, uno o más, ligandos.

También se describe en el presente documento un ligando identificado mediante el procedimiento descrito anteriormente en el presente documento.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un ligando identificado mediante el procedimiento descrito anteriormente en el presente documento.

5 También se describe en el presente documento el uso de un ligando identificado mediante el procedimiento descrito anteriormente en la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos tal como se ha descrito anteriormente.

Los procedimientos anteriores pueden utilizarse para cribar un ligando útil como inhibidor de una o más quinasas.

10 Los compuestos de la invención son útiles como herramientas de laboratorio y como agentes terapéuticos. En el laboratorio, determinados compuestos de la invención son útiles para establecer si una quinasa conocida o recién descubierta contribuye a una función bioquímica crítica o al menos significativa durante el establecimiento o la progresión de un estado patológico, un proceso comúnmente denominado "validación de dianas".

15 La presente invención se describe también mediante los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplos

20 Los compuestos marcados con * se proporcionan solo como referencia.

Procedimientos generales de síntesis de compuestos

Cromatografía

25 La cromatografía líquida preparativa de alta presión se llevó a cabo utilizando un aparato fabricados por Agilent. El aparato está construido de forma que la cromatografía se supervisa mediante un detector UV de múltiples longitudes de onda (G1365B fabricado por Agilent) y un espectrómetro de masas MM-ES+APCI (G-1956A, fabricado por Agilent) conectados en serie, y si se cumplen los criterios adecuados la muestra se recoge mediante un colector de fracciones automatizado (G1364B fabricado por Agilent). La recogida puede activarse por cualquier combinación de UV o espectrometría de masas o puede basarse en el tiempo. Las condiciones típicas del proceso de separación son las siguientes: la columna de cromatografía fue una Xbridge C-18 (19 x 100 mm); el gradiente se ejecutó durante un periodo de 7 minutos a un caudal de 40 ml/min (gradiente al inicio: 10% de metanol y 90% de agua, gradiente al final: 100% de metanol y 0% de agua; como tampón: se añadió al agua ácido fórmico al 0,1%, hidróxido de amonio al 0,1% o ácido trifluoroacético al 0,1%). Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario o deseable modificar las condiciones para cada compuesto específico, por ejemplo, cambiando la composición del disolvente al principio o al final, modificando los disolventes o tampones, cambiando el tiempo de ejecución, cambiando el caudal y/o la columna cromatográfica. La cromatografía ultrarrápida se refiere a cromatografía en gel de sílice y se lleva a cabo utilizando un sistema SP4 o un Isolara 4 MPLC (fabricado por Biotage); cartuchos de gel de sílice preempaquetados (suministrados por Biotage); o utilizando la cromatografía convencional en columna de vidrio.

Procedimientos analíticos

40 La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H se llevó a cabo utilizando un espectrómetro ECX400 (fabricado por JEOL) en el disolvente indicado a aproximadamente la temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se indican en partes por millón utilizando las abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; dd, doblete de dobletes; ancho, ancho.

45 La CL-EM analítica se llevó a cabo típicamente utilizando un instrumento HPLC Agilent con columna C-18 Xbridge (3,5 μm , 4,6 x 30 mm, gradiente al inicio: 10% de fase orgánica y 90% de agua, gradiente al final: orgánico y 0% de agua; como tampón: se añadió al agua hidróxido de amonio al 0,1% o ácido trifluoroacético al 0,1%). El disolvente orgánico era acetonitrilo o metanol. Se utilizó un caudal de 3 ml/min con detección UV a 254 y 210 nm.

50 Los espectros de masas se registraron utilizando un espectrómetro de masas MM-ES+APCI (G-1956A, fabricado por Agilent). Cuando se ha utilizado, la cromatografía en capa fina (TLC) se refiere a la TLC en gel de sílice utilizando placas de sílice gel MK6F 60 \AA , R_f es la distancia recorrida por el compuesto dividida por la distancia recorrida por el disolvente en una placa de TLC.

Preparación del compuesto

55 Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, estos están disponibles en el mercado, son conocidos en la literatura o se pueden obtener fácilmente por los expertos en la técnica utilizando procedimientos estándar. Cuando se indique que los compuestos se prepararon de forma análoga a ejemplos o intermedios anteriores, el experto apreciará que el tiempo de reacción, el número de equivalentes de reactivos, el disolvente, la concentración y la temperatura pueden modificarse para cada reacción específica y que puede ser necesario o deseable emplear diferentes técnicas de elaboración o purificación.

Cuando las reacciones se llevan a cabo mediante la irradiación de microondas, el microondas utilizado es un Initiator 60 suministrado por Biotage. La potencia real suministrada varía en el transcurso de la reacción para mantener una temperatura constante.

5 Algunas hidrogenaciones se llevaron a cabo utilizando un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® fabricado
0 por ThalesNano. Los catalizadores son suministrados por ThalesNano en forma de cartuchos "CatCarts" La presión, el
caudal, la temperatura y el cartucho se indican en la sección experimental. El equipo se utilizó de acuerdo con el
procedimiento operativo del fabricante. El experto en la técnica apreciará que puede ser necesario o deseable ejecutar
ciclos repetidos de la mezcla de reacción y, en algunos casos, sustituir el cartucho entre ciclos para mejorar el rendimiento
de la reacción.

Abreviaturas

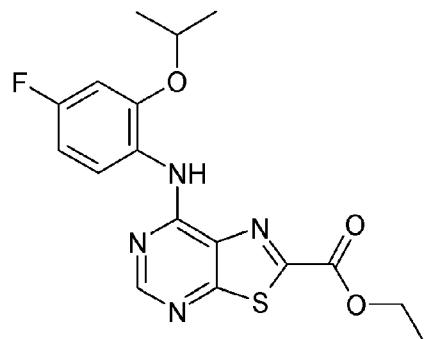
15 A continuación se muestra una lista de algunas abreviaturas comunes; cuando se utilicen otras abreviaturas no enumeradas en la lista, las entenderá un experto en la técnica.

| | | |
|----|-----------------|--|
| | DCM | = Diclorometano |
| 20 | DMF | = N,N-Dimetilformamida |
| | THF | = Tetrahidrofurano |
| 25 | MeOH | = Metanol |
| | TFA | = Ácido trifluoroacético |
| | Xantphos | = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno |
| 30 | HATU | = Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio |
| | EDCI | = 1,3-Propanodiamina, N3-(etilcarbonimidoil)-N1,N1-dimetil-, clorhidrato |
| 35 | DCC | = 1,3-Diciclohexilcarbodiimida |
| | Pd2(dba)3 | = tris(Dibencildenacetona)dipaladio(0) |
| | TEA | = Trietilamina |
| 40 | rm | = Mezcla de reacción |
| | TA | = Temperatura ambiente |
| 45 | AcOH | = Ácido acético |
| | IPA | = Isopropanol |
| | DIPEA | = N,N-diisopropiletilamina |
| 50 | TBSMSCl | = Cloruro de terc-butildimetilsililo |
| | MeCN | = Acetonitrilo |
| 55 | NH ₃ | = Amoniaco |
| | EtOH | = Etanol |
| | EtOAc | = Acetato de etilo |
| 60 | CL-EM | = Cromatografía líquida de alta presión dirigida por espectrometría de masa |
| | UV | = Ultravioleta |
| 65 | SCX | = Intercambio catiónico fuerte |
| | TPAP | = Perrutenato de tetrapropilamonio |

| | | |
|----|-------|---|
| | DMSO | = Dimetilsulfóxido |
| 5 | BINAP | = 2,2'-bis(Difenilfosfino)-1,1'-binaftilo |
| | TPAP | = Perrutenato de tetrapropilamonio |
| 10 | DIAD | = Azodicarboxilato de diisopropilo |
| | NMO | = N-óxido de N-metilmorfolina |

Intermedio 1

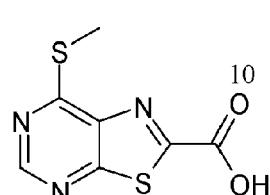
7-(4-Fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,9 mmol) en DCM (20ml) se añadió m-CPBA (675mg, 3,9 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió 4-fluoro-2-isopropianilina (331 mg, 1,9 mmol) en dioxano (20 ml) y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (20-80% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido naranja (706 mg, 95%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 1,50 (t, J=6,90 Hz, 3 H), 4,52 - 4,58 (m, 2 H), 4,58 - 4,67 (m, 1 H), 6,69 - 6,81 (m, 2 H), 8,55 (dd, J=8,93, 6,18 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,69 - 8,73 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 377,1.

Intermedio 2

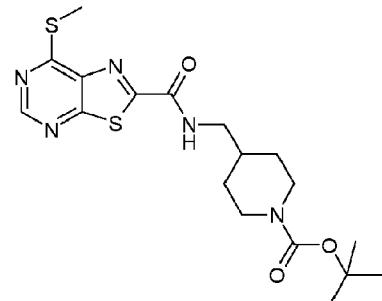
Ácido 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico



A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (5 g, 19,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió NaOH_(ac.) al 15% (40 ml, 98 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se acidificó con HCl_(ac.) 2 M y el sólido amarillo pálido resultante se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar ácido 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico (4,45 g, 100%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,70 (s, 3 H), 8,94 - 9,10 (m, 1 H).

Intermedio 3

4-[(7-Metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil)amino]metil[piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



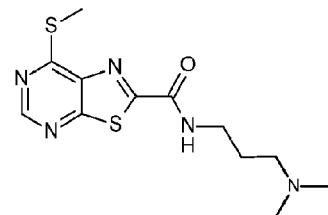
5

Se añadió cloruro de tionilo (30 ml) al intermedio 2 (4,45 g, 19,6 mmol) y la mezcla se calentó a refluro durante 2,5 horas, hasta que se formó una solución naranja. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido amarillo, que se recogió en DCM (30 ml) y se enfrió a 0°C. A la mezcla se añadió trietilamina (8,48 ml, 58,8 mmol), seguida de la adición gota a gota de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,61 g, 21,6 mmol) y se continuó con la agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (elución en gradiente del 10-50% de EtOAc en éter de pet.) dio un sólido de color melocotón (5,49 g, 68%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,28 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,73 - 1,80 (m, 2 H), 1,82 - 1,91 (m, 1 H), 2,73 (m, 5 H), 3,42 (m, 2 H), 4,10 - 4,21 (m, 2 H), 7,49 (t ancho, J=6,4 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺-BOC) 324,0.

Intermedio 4

N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-metilsulfanil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

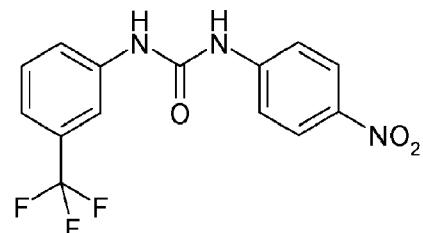
20



El intermedio 2 (2 g, 8,81 mmol) se sometió a refluro en cloruro de tionilo (20 ml) durante 4 h y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (3,67 ml, 26,3 mmol) seguida de N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina (1,67 ml, 10,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM y se inactivó con agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente del 0-10% de (amoniaco 2 M en metanol) en diclorometano) dio un sólido amarillo pálido (1,75 g, 64%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (quin, J=6,87 Hz, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 2,37 (t, J=6,64 Hz, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 3,34 - 3,41 (m, 2 H), 9,01 (s, 1 H), 9,53 (t, J=5,72 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 312.

Intermedio 5

1-(4-Nitrofenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

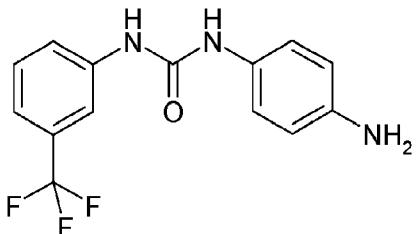


A una solución de 4-nitroanilina (1 g, 7,25 mmol) y trietilamina (3,14 ml, 21,7 mmol) en THF (20 ml) se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (1,5 g, 7,97 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna

(elución en gradiente del 20-100% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido amarillo (1,047 g, 45%); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,25 - 7,36 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,13 - 8,21 (m, 1 H), 9,10 - 9,30 (m, 1 H), 9,51 - 9,67 (m, 1 H).

5 **Intermedio 6**

10 1-(4-Aminofenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

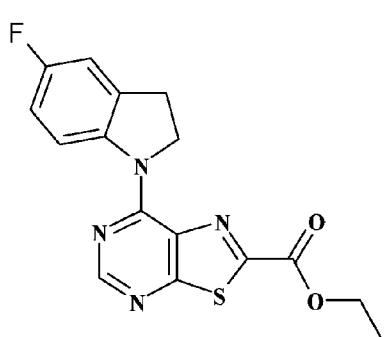


15

Una solución del intermedio 5 (100 mg, 0,31 mmol) en MeOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) se hidrogenó utilizando el reactor de flujo H-Cube (Cartridge: Pd al 10%/C; caudal: 1 ml/min⁻¹; temperatura: 35°C; presión de H₂: presión de H₂ completa. La solución final se concentró para dar 1-(4-aminofenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea (71 mg, 79%), un sólido blanco; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,74 (s ancho, 2 H), 6,47 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 296,1.

20 **Intermedio 7**

25 7-(5-Fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



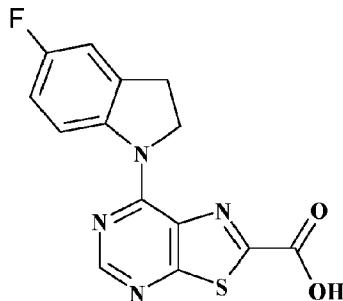
25

A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (8,25 g, 32 mmol) en DCM (50 ml) se añadió *m*-CPBA (11,05 g, 64 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, antes de la adición de 5-fluoroindolina (4,43 g, 32 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se continuó con la agitación durante la noche. Se formó un precipitado amarillo que se recogió y se secó mediante filtración al vacío para obtener 7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo, un sólido amarillo (8,8 g, 80%); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, J =7,3 Hz, 3 H), 3,33 (t, 2 H), 4,43 (c, J =6,9 Hz, 2 H), 4,81 (t, J =7,8 Hz, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 8,59 - 8,70 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 345,0.

30

Intermedio 8

35 **Ácido 7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico**



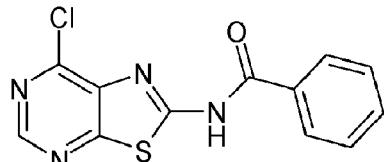
35

A una solución del intermedio 7 (5,46 g, 16 mmol) en THF (70 ml) se añadió NaOH_(ac.) 2 M (24 ml, 48 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se acidificó con HCl_(ac.) 2 M, momento en el que se formó un precipitado amarillo. El

precipitado se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar un sólido amarillo (3,2 g, 82%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 4,82 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,02 (td, $J=9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J=8,2, 2,3$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,56 (dd, $J=9,2, 5,0$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 273,0.

5 **Intermedio 9**

N-(7-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)benzamida



10

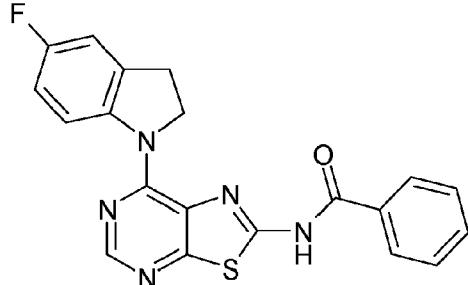
A una solución de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (250 mg, 1,5 mmol) en acetona (15 ml) se añadió isotiocianato de bencilo (300 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró aproximadamente a la mitad, momento en el que precipitó un sólido amarillo. El sólido se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar un sólido amarillo (248 mg, 56%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 8,12 - 8,23 (m, 2 H), 8,90 (s, 1 H).

15

Intermedio 10

N-[7-(5-Fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]benzamida

20



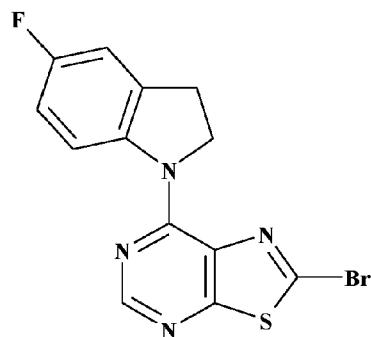
25

El intermedio 9 (100 mg, 0,34 mmol), 5-fluoroindolina (81 mg, 0,34 mmol), HCl 4 M en dioxano (0,1 ml) y propan-2-ol (2 ml) se combinaron, se sellaron en un vial de microondas y se calentaron a 140°C bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y el sólido se recogió mediante filtración al vacío para dar *N*-(7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)benzamida, un sólido amarillo (135 mg, 80%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,29 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 4,90 (t, $J=8,47$ Hz, 2 H), 7,06 (td, $J=9,04, 2,98$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J=8,47, 2,98$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 2 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 8,10 - 8,17 (m, 2 H), 8,52 - 8,59 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 392,0.

30

Intermedio 11

2-Bromo-7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina



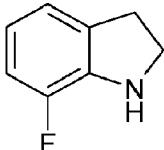
35

Se añadió nitrito de terc-butilo (72 mg, 0,697 mmol) a una solución de 7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina (100 mg, 30,35 mmol) y bromuro de cobre (II) (181 mg, 0,523 mmol) en acetonitrilo (4 ml) para dar una suspensión marrón. La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas para dar un precipitado verde. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con dietil éter (2 x 5 ml) y se secó al vacío para dar un sólido verde (10 mg, 82%); RMN de ^1H (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 8,75 (s ancho, 1 H), 8,52 (dd, *J*=8,70, 5,04 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=9,16, 2,75 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J*=9,16, 2,75 Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,24 (t, *J*=8,24 Hz, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 350,9 / 352,9.

5 **Intermedio 12**

7-Fluoroindolina

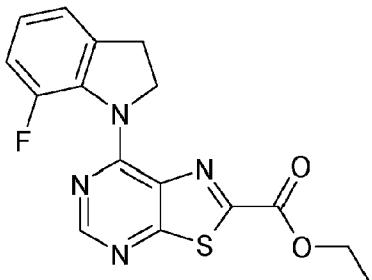


10 A una solución de 7-fluoroindol (1 g, 7,4 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (562 mg, 14,8 mmol) en porciones y se agitó durante la noche. La mezcla se basificó con Na₂CO₃(ac.) saturado, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 7-fluoroindolina, como un aceite marrón (986 mg, 97%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,07 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 3,61 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 6,59 - 6,67 (m, 1 H), 6,89 (dd, *J*=7,33, 0,92 Hz, 2 H).

15

Intermedio 13

7-(7-Fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxilato de etilo



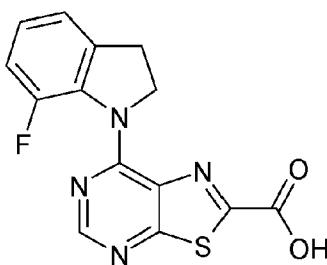
20

A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (750 mg, 2,9 mmol) en DCM (30 ml) se añadió m-CPBA (1,38 g, 6,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación se añadió el intermedio 12 (443 mg, 3,2 mmol) en dioxano (20 ml) y se continuó con la agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (2-20% de EtOAc en éter de pet.) para dar una goma amarilla (260 mg, 25%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H), 3,26 (t, *J*=7,90 Hz, 2 H), 4,51 (c, *J*=7,40 Hz, 2 H), 4,77 (t, *J*=7,90 Hz, 2 H), 6,97 - 7,11 (m, 3 H), 8,67 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 345,0.

25

Intermedio 14

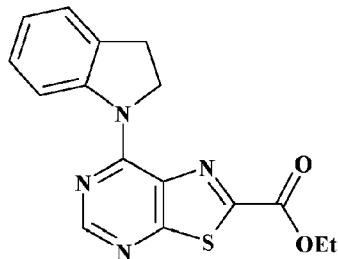
Ácido 7-(7-fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxílico



30

A una solución del intermedio 13 (260 mg, 0,76 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaOH_(ac.) al 15% (2 ml) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl_(ac.) 2 M y el precipitado resultante se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar ácido 7-(7-fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxílico (210 mg, 88%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,25 (t, *J*=7,80 Hz, 2 H), 4,67 (t, *J*=7,80 Hz, 2 H), 7,03 - 7,28 (m, 3 H), 8,67 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 317,0.

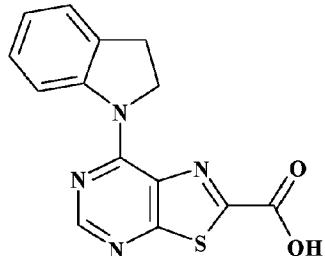
35

Intermedio 15*7-(Indolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo*

5

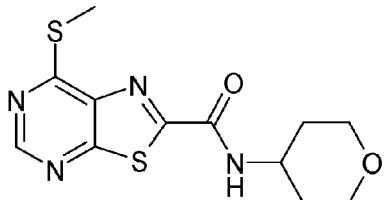
A una solución agitada de 7-(metiltio)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (2,50 g, 9,80 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió m-CPBA (3,37 g, 19,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 2 horas. Se añadió indolina (1,17 g, 9,80 mmol) en dioxano (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó añadiendo DCM y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido amarillo (1,94 g, 61%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (m, 2 H), 7,32 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,24 (t, J=7,33 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 4,44 (d, J=6,87 Hz, 2 H), 3,30 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 1,34 (t, J=7,10 Hz, 3 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 327,0.

10

Intermedio 16*Ácido 7-(indolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico*

20

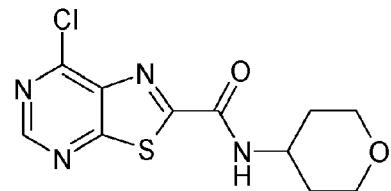
El intermedio 15 (1,94 g, 5,95 mmol) se suspendió en THF (25 ml) y se añadió NaOH_(ac.) 2 M (12 ml) a 0°C. La mezcla se acidificó a pH 1 y el sólido amarillo se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con éter (2 x 10ml) y se secó para dar ácido 7-(indolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico (1,70 g, 96%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 8,62 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=8,70 Hz, 1 H), 7,06 (t, J=7,30 Hz, 1 H), 4,78 (t, J=8,20 Hz, 2 H), 3,28 (t, J=8,70 Hz, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺-COOH), 255,0.

Intermedio 1730 *7-Metilsulfanil-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*

Al intermedio 2 (1,38 g, 6,1 mmol) se añadió cloruro de tionilo (12 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, hasta que se formó una solución naranja. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido amarillo, que se recogió en DCM (30 ml). Se añadió trietilamina (2,5 ml, 18 mmol) a 0°C, seguida de la adición gota a gota de 4-aminotetrahidropirano (920 mg, 9,1 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 0-60% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido blanco (1,28 g, 68%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,86 (m, 4 H), 2,70 (s, 3 H), 3,35 - 3,43 (m, 2 H), 3,84 - 3,93 (m, 2 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,16 (d, J=8,24 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 311,0.

Intermedio 18

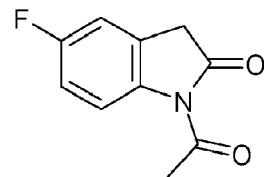
7-Cloro-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (1,95 ml, 24 mmol) en DCM (20 ml) a una suspensión del intermedio 17 (1,49 g, 4,8 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se basificó con NaHCO₃(ac.) sat., la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido blancuzco (1,2 g, 83%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 - 1,86 (m, 4 H), 3,34 - 3,44 (m, 2 H), 3,85 - 3,94 (m, 2 H), 4,01 - 4,13 (m, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,36 (d, J=8,20 Hz, 1 H).

Intermedio 19

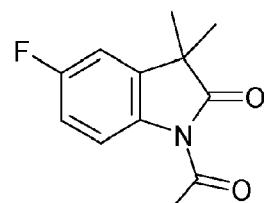
15 1-Acetyl-5-fluoro-indolin-2-ona



20 Se añadió 5-fluoroindolin-2-ona (250 mg, 1,6 mmol) a anhídrido acético (1 ml, 8,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua helada y en ese momento se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó mediante filtración al vacío para dar 1-acetyl-5-fluoro-indolin-2-ona (279 mg, 87%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 7,09 - 7,18 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 1 H), 8,08 (dd, J=8,93, 4,81 Hz, 1 H).

25 **Intermedio 20**

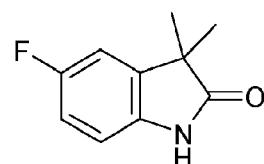
1-Acetyl-5-fluoro-3,3-dimetil-indolin-2-ona



30 A una solución del intermedio 19 (279 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (127 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de yoduro de metilo (0,23 ml, 3,6 mmol) y se continuó con la agitación durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió agua, y el precipitado resultante se recogió y se secó por filtración al vacío para dar un sólido rojo oscuro (271 mg, 85%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 6 H), 2,56 (s, 3 H), 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 1 H).

Intermedio 21

40 5-Fluoro-3,3-dimetil-indolin-2-ona



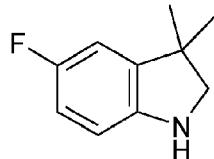
5

A una solución del intermedio 20 (270 mg, 1,2 mmol) en propan-2-ol (5 ml) se añadió agua (1ml) y HCl 12 M (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío para dar un sólido amarillo (200 mg, 91%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (s, 6 H), 6,81 (dd, *J*=8,70, 4,58 Hz, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 7,25 (dd, *J*=8,24, 2,75 Hz, 1 H), 10,35 (s ancho, 1 H).

10

Intermedio 22

5-Fluoro-3,3-dimetil-indolina



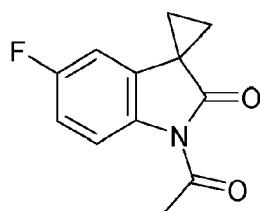
15

A una solución del intermedio 21 (200 mg, 1,1 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota una solución 1,6 M de hidruro de aluminio y litio en dietil éter (1,34 ml, 1,34 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se añadió agua (2 ml) cuidadosamente y se filtró el sólido. El filtrado se concentró para dar 5-fluoro-3,3-dimetil-indolina, como un aceite rojo oscuro (120 mg, 65%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 6 H), 3,17 (d, *J*=2,29 Hz, 2 H), 5,35 (s ancho, 1 H), 6,43 (dd, *J*=8,24, 4,58 Hz, 1 H), 6,71 (ddd, *J*=9,62, 8,70, 2,75 Hz, 1 H), 6,83 - 6,87 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 166,1.

20

Intermedio 23

1'-Acetil-5'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



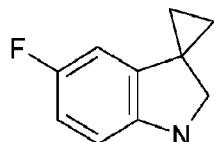
25

A una solución del intermedio 19 (250 mg, 1,3 mmol) en DMF (5 ml) se añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (110 mg, 2,8 mmol) y se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió 1,2-dibromoetano (258 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla, la capa orgánica se separó y se lavó con agua (x3) y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 10-100% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido blanco (120 mg, 42%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,58 - 1,64 (m, 2 H) 1,85 - 1,91 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 6,56 (dd, *J*=7,79, 2,75 Hz, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 1 H) 8,25 - 8,31 (m, 1 H).

30

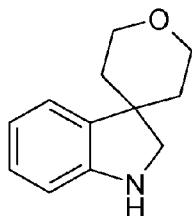
Intermedio 24

5'-Fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]



40

El intermedio 24 se produjo de forma análoga al intermedio 22 a partir del intermedio 23 para dar 1'-acetil-5'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona; CL-EM (ESI): (MH⁺) 164,1.

Intermedio 25*Espiro[indolin-3,4'-tetrahidropirano]*

5

A una solución de fenilhidrazina (500 mg, 4,6 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió tetrahidropiran-4-carbaldehído (528 mg, 4,6 mmol) y se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se añadió DCE (15 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,0 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadieron otros 0,5 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante una hora adicional. La mezcla se concentró, se recogió en EtOAc, se lavó con Na_2CO_3 (ac.) 2 M y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 5-15% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido amarillo (151 mg, 17%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,64 - 1,71 (m, 2 H), 2,00 (ddd, J =13,62, 12,02, 4,58 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,57 - 3,62 (m, 2 H), 3,94 - 4,02 (m, 2 H), 6,67 (dt, J =7,80, 0,90 Hz, 1 H), 6,78 (td, J =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,07 (td, J =7,80, 1,20 Hz, 1 H), 7,11 (d, J =7,33 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 190,1.

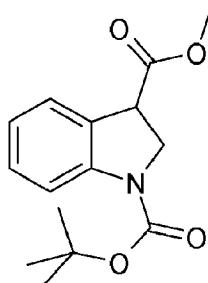
Intermedio 26*O3-Metil-indol-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo*

20



A una solución de 3-indolcarboxilato de metilo (2 g, 11,4 mmol) en THF (40 ml) se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (594 mg, 14,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió anhídrido de BOC (3,22 g, 14,8 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 2-5% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido blanco (2,3 g, 74%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,70 (s, 9 H), 3,96 (s, 3 H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H), 8,14 - 8,22 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H).

25

Intermedio 27*O3-Metil-indolin-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo*

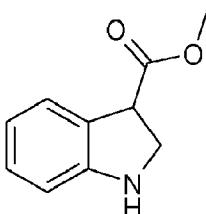
30

A una solución del intermedio 26 (1 g, 3,6 mmol) en MeOH (100 ml) y DCM (30 ml), a 0°C, se añadió magnesio en polvo (438 mg, 18,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió más magnesio en polvo (250 mg, 10,4 mmol) y se continuó con la agitación durante la noche. La mezcla se decantó en NH_4Cl (ac.) sat., y se acidificó hasta un pH de aproximadamente 4. Se añadió DCM, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró para dar un aceite amarillo claro (953 mg, 95%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 (s ancho, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 4,06 - 4,16 (m, 1 H),

4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,34 - 4,48 (m, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,24 (t, $J=8,01$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,70 - 7,96 (m, 1 H).

5 **Intermedio 28**

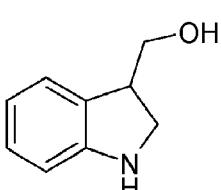
Indolin-3-carboxilato de metilo



10 A una solución del intermedio 27 (953 mg, 3,45 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 (ac.) sat., y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite marrón (455 mg, 75%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,73 – 3,78 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,94 – 3,98 (m, 1 H), 4,17 – 4,25 (m, 1 H), 6,68 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 6,72 – 6,80 (m, 1 H), 7,07 – 7,13 (m, 1 H), 7,29 – 7,33 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 178,0.

15 **Intermedio 29**

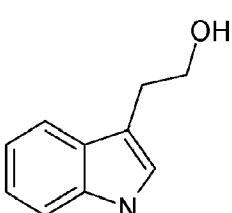
Indolin-3-ilmetanol



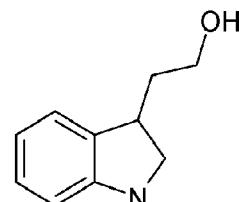
20 A una solución del intermedio 28 (100 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,1 ml, 1,1 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió, se añadió 1 ml de agua y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se concentró para dar indolin-3-ilmetanol, un aceite marrón (65 mg, 76%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,45 – 3,54 (m, 2 H), 3,66 – 3,72 (m, 1 H), 3,79 – 3,83 (m, 2 H), 6,67 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 6,75 (td, $J=7,30, 0,90$ Hz, 1 H), 7,08 (td, $J=7,79, 0,92$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 150,2.

30 **Intermedio 30**

*2-(1*H*-Indol-3-il)etanol*



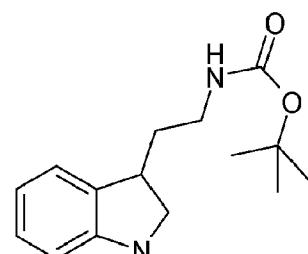
35 A una solución de ácido 3-indolacético (1 g, 5,7 mmol) en THF (30ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF (11,4 ml, 11,4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se añadieron cuidadosamente 0,43 ml de agua, seguidos de 0,43 ml de NaOH (ac.) al 15% y finalmente 1,5 ml de agua. Los sólidos se filtraron de la mezcla, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró para dar 2-(1*H*-indol-3-il)etanol (919 mg, 100%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 (t, $J=6,40$ Hz, 2 H), 3,93 (t, $J=6,40$ Hz, 2 H), 7,10 (d, $J=2,29$ Hz, 1 H), 7,12 – 7,18 (m, 1 H), 7,20 – 7,26 (m, 1 H), 7,36 – 7,41 (m, 1 H), 7,64 (dd, $J=8,01, 1,14$ Hz, 1 H), 8,10 (s ancho, 1 H).

Intermedio 31*2-Indolin-3-iletanol*

5

A una solución del intermedio 30 (919 mg, 5,7 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (5 ml) seguido de borohidruro de sodio (434 mg, 11,4 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se neutralizó con Na_2CO_3 (ac.) sat. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (10-100% de EtOAc en éter de pet.) para dar 2-indolin-3-iletanol, como un aceite naranja (157 mg, 17%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 3,33 (dd, $J=8,70, 5,95$ Hz, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,56 - 3,64 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 2 H), 6,70 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 6,75 - 6,81 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,12 (d, $J=7,60$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 164,1.

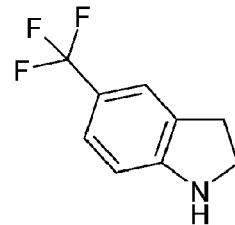
10

Intermedio 32*N-(2-Indolin-3-iletil)carbamato de terc-butilo*

20

A una solución de tirptamina (1 g, 6,25 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2 ml) seguido de borohidruro de sodio (475 mg, 12,5 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se neutralizó con Na_2CO_3 (ac.) sat. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 2-indolin-3-iletanamina, un aceite amarillo. Este se recogió en DCM (30 ml), se añadió trietilamina (0,90 ml, 6,2 mmol) seguida de anhídrido de BOC (1,35 g, 6,2 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 5-25% de EtOAc en éter de pet.) para dar un aceite amarillo (684 mg, 42%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 1,72 (m, 1 H), 1,90 - 2,04 (m, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 2 H), 3,28 - 3,41 (m, 1 H), 3,58 - 3,77 (m, 1 H), 4,06 - 4,11 (m, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,37 - 8,06 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 263,2.

30

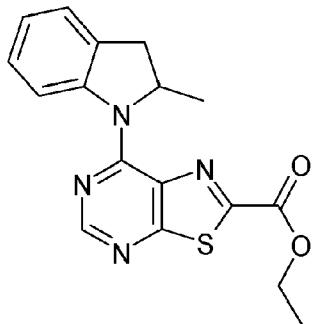
Intermedio 33*5-(Trifluorometil)indolina*

35

A una solución de 5-(trifluorometil)indol (100 mg, 0,55 mmol) y TFA (0,5 ml) en DCM (10 ml) se añadió NaBH_4 (42 mg, 1,10 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con NaHCO_3 sat. (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó y se concentró al vacío para dar una goma naranja (126 mg, 122% de recuperación en masa); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,66 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 3,95 (t, $J=7,79$ Hz, 2 H), 3,39 (t, $J=8,24$ Hz, 2 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 188,2. Se utilizó sin purificación adicional.

Intermedio 34

7-(2-Metilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



5

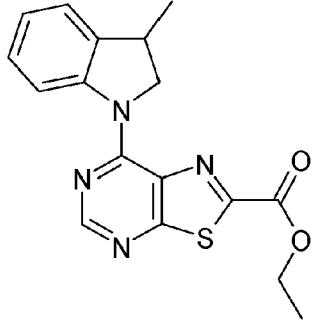
El intermedio 34 se produjo de forma análoga al intermedio 15 a partir de 7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo y 2-metilindolina. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,40 (d, $J=6,41$ Hz, 3 H), 1,47 (t, $J=6,90$ Hz, 3 H), 2,83 (d, $J=15,60$ Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J=15,60, 8,70$ Hz, 1 H), 4,44 - 4,57 (m, 2 H), 5,92 - 6,07 (m, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 8,65 - 8,71 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 341,1

10

Intermedio 35

7-(3-Metilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

15

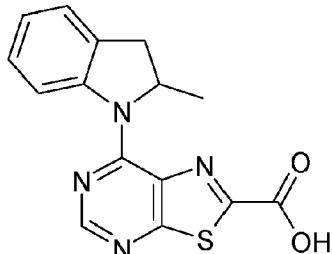


20

Intermedio 36

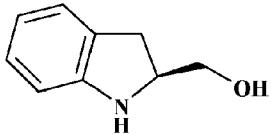
Ácido 7-(2-metilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico

25



30

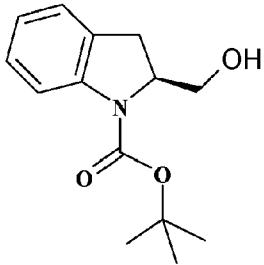
A una solución del intermedio 34 (943 mg, 2,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ al 15% (5 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se acidificó hasta un pH de 1 con HCl 2 M y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar un sólido marrón (852 mg, 98%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,28 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H), 2,83 (d, $J=16,03$ Hz, 1 H), 3,50 (dd, $J=15,80, 8,93$ Hz, 1 H), 5,84 - 5,98 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 7,28 (t, $J=8,01$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

Intermedio 37*(S)-Indolin-2-ilmetanol*

Se añadió borano (38 ml, 1,0 M en THF, 38 mmol) gota a gota a una suspensión de ácido (S)-indolin-2-carboxílico (2,50 g, 15,2 mmol) a 0°C y la solución resultante se agitó a TA durante 48 horas. A esta se añadió DCM y agua y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite naranja (856 mg, 38%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,08 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H), 6,72 (td, $J=7,44$, 1,14 Hz, 1 H), 6,64 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,70 (dd, $J=10,76$, 3,89 Hz, 1 H), 3,56 (dd, $J=10,76$, 6,64 Hz, 1 H), 3,08 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H), 2,83 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 150.

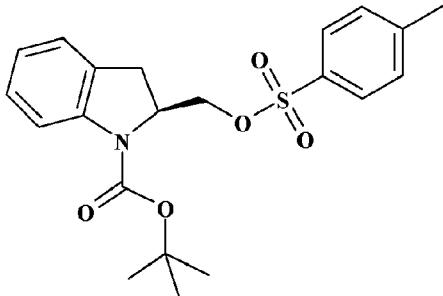
Intermedio 38

15

(S)-2-(Hidroximetil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo

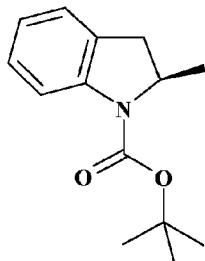
20 A una solución del intermedio 37 (856 mg, 5,74 mmol) en DCM (5 ml) se añadió BOC_2O (1,38 g, 6,32 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la solución amarilla resultante se añadió DCM (5 ml) y $\text{NaHCO}_3\text{(ac.)}$ sat. (5 ml). La capa orgánica se lavó con $\text{NaHCO}_3\text{(ac.)}$ sat. (2 x 5 ml), se separó y se concentró para dar un aceite amarillo (1,40 g, 89%) RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 (s ancho, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 6,94 (t, $J=7,33$ Hz, 1 H), 4,59 (s ancho, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 2,79 (s ancho, 1 H), 1,58 (s, 9 H); CL-EM (ESI): ($\text{MH}^+ \text{-BOC}$) 150,1.

25

Intermedio 39*(S)-2-((Tosiloxi)metyl)indolin-1-carboxilato de terc-butilo*

Se añadió cloruro de tosilo (2,13 g, 11,20 mmol) y piridina (12 ml) a una solución del intermedio 38 en DCM (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactivó añadiendo DCM y agua y la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite rosa (1,46 g, 64%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,68 (d, $J=8,70$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J=8,23$ Hz, 2 H), 7,11 (m, 2 H), 6,93 (t, $J=7,33$ Hz, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,97 (s ancho, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 2,93 (dd, $J=16,49$, 1,83 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,47 (s ancho, 9 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 400,0.

40

Intermedio 40(R)-2-Metilindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo

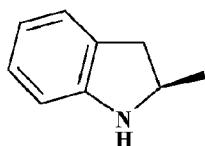
5

Se añadió borohidruro de sodio (335 mg, 9,06 mmol) a una solución del intermedio 39 (1,46 g, 3,62 mmol) en DMSO (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas. A la solución amarilla resultante se añadió DCM y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite amarillo (547 mg, 65%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (d, *J*=6,41 Hz, 3 H) 1,56 (s, 9 H) 2,57 - 2,61 (m, 2 H) 3,33 (dd, *J*=16,03, 9,62 Hz, 1 H) 4,42 - 4,57 (m, 1 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H).

10

Intermedio 41

15 (R)-2-Metilindolina



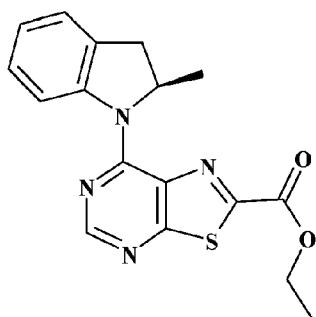
20

A una solución del intermedio 40 (547 mg, 235 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró y el aceite naranja resultante se recogió en metanol y se pasó por un cartucho SCX. El producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol y el eluyente se concentró para dar un aceite naranja (547 mg, 65%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,10 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J*=7,80 Hz, 1 H), 6,70 (t, *J*=8,70 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J*=7,79 Hz, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 3,16 (dd, *J*=15,11, 8,70 Hz, 1 H), 2,66 (dd, *J*=15,11, 7,79 Hz, 1 H), 1,31 (d, *J*=5,95 Hz, 3 H).

25

Intermedio 42

(R)-7-(2-Metilindolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



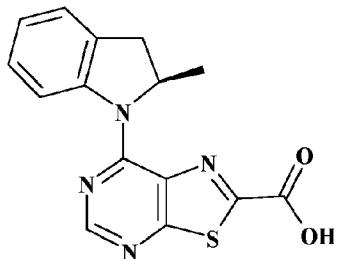
30

Se añadió m-CPBA (639 mg, 3,70 mmol) a una solución en agitación de 7-(metiltio)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (472 mg, 1,85 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas, después de lo cual se añadió el intermedio 41 (264 mg, 1,85 mmol) y dioxano (5 ml) para obtener una solución de color verde oscuro. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A esta se añadió DCM y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo. Se recogió en metanol y se pasó por un cartucho SCX. El producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol y el eluyente se concentró para dar un sólido amarillo (350 mg, 65%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 - 1,41 (d, 3 H) 1,47 (t, 3 H) 2,83 (d, *J*=15,57 Hz, 1 H) 3,52 (dd, *J*=15,57, 9,16 Hz, 1 H) 4,48 - 4,55 (c, 2 H) 5,95 - 6,03 (m, 1 H) 7,11 (td, *J*=7,33, 0,92 Hz, 1 H) 7,31 (dt, *J*=7,67, 3,72 Hz, 2 H) 8,65 - 8,67 (m, 1 H) 8,67 - 8,71 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 341,0.

Intermedio 43

Ácido (R)-7-(2-metilindolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico

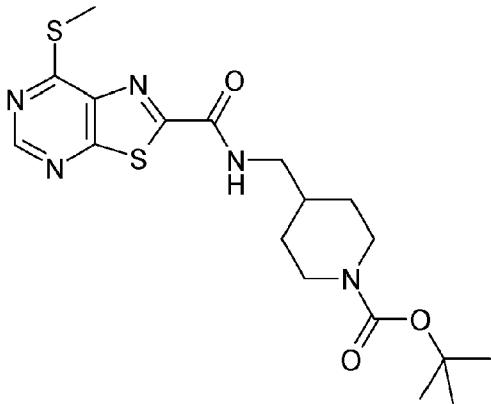
5



El intermedio 42 (5,46 g, 16,2 mmol) se suspendió en THF (70 ml) y se añadió NaOH_(ac.) 2 M (24 ml) a 0°C y se agitó durante 30 min. La mezcla se acidificó hasta pH 1 y el sólido amarillo se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con éter (2 x 10 ml) y se secó para dar un sólido amarillo (350 mg, 93%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (s, 1 H), 8,59 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,25 (t, J=7,30 Hz, 1 H), 7,08 (t, J=8,20 Hz, 1 H), 5,87 (m, 1 H), 3,48 (dd, J=15,57, 8,70 Hz, 1 H), 2,81 (d, J=15,57 Hz, 1 H), 1,25 (d, J=5,95 Hz, 3 H).

Intermedio 44

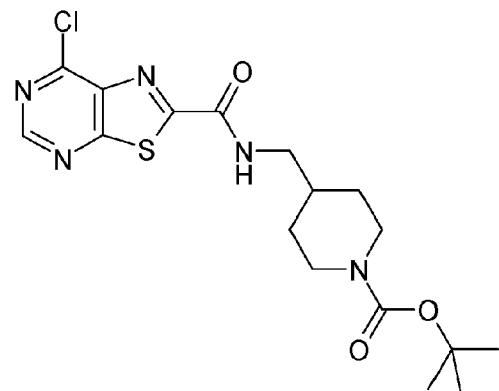
15 4-[(7-Metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil)amino]metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se añadió cloruro de tionilo (30 ml) al intermedio 2 (4,45 g, 19,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se recogió en DCM. A este se añadió trietilamina (8,48 ml, 58,8 mmol), seguida de una solución de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,61 g, 21,6 mmol) en DCM y se agitó durante la noche. Se añadió DCM y agua a la mezcla, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente del 10-50% de EtOAc en éter de pet.) proporcionó un sólido de color melocotón (5,49 g, 68%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,31 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,72 - 1,80 (m, 2 H), 1,81 - 1,90 (m, 1 H), 2,69 - 2,76 (m, 5 H), 3,43 (t, J=6,64 Hz, 2 H), 4,11 - 4,21 (m, 2 H), 7,49 (t ancho, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺-BOC) 324,0.

Intermedio 45

4-[[(7-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonilo)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

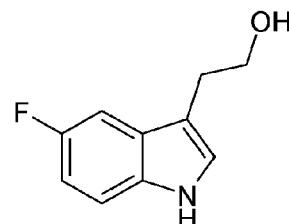


5

A una solución del intermedio 44 (2,5 g, 5,9 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y DCM (20 ml), a -10°C en un baño de hielo/sal, se añadió una solución de cloruro de sulfurilo (0,96 ml, 11,8 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota. La reacción se dejó en agitación a -10°C durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar 4-[[(7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, un sólido amarillo (2,51 g, 112% de recuperación en masa); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,31 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,75 - 1,81 (m, 2 H), 1,85 - 1,91 (m, 1 H), 2,65 - 2,76 (m, 2 H), 3,45 (t, J =6,60 Hz, 2 H), 4,14 - 4,20 (m, 2 H), 7,55 (t ancho, J =6,00, 6,00 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+ -BOC) 312,0.

15 **Intermedio 46**

2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etanol

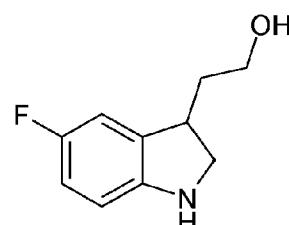


20

A una solución de ácido 5-fluoroindol-3-acético (1 g, 5,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF (10,4 ml, 10,4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se añadieron 0,39 ml de agua y después 0,39 ml de NaOH_(ac.) al 15%, seguidos de 1,2 ml de agua. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío y el filtrado se concentró para dar 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanol, un aceite naranja (0,927 g, 100%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,98 (t, J =6,41 Hz, 2 H), 3,89 (t, J =6,18 Hz, 2 H), 6,95 (td, J =9,04, 2,52 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 8,06 (s ancho, 1 H).

25 **Intermedio 47**

30 2-(5-Fluoroindolin-3-il)etanol



35

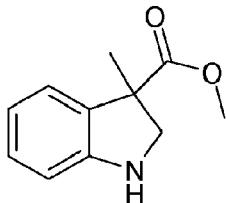
A una solución del intermedio 46 (927 mg, 5,2 mmol) en DCM (20 ml) y TFA (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (393 mg, 10,4 mmol) y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se basificó con NaHCO_{3(ac.)}.sat. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 20-100% de EtOAc en éter de pet.) para dar un aceite amarillo (416 mg, 44%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74 - 1,85 (m, 1 H), 2,06 - 2,14 (m, 1 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 3,55

- 3,63 (m, 1 H), 3,67 - 3,78 (m, 2 H), 6,59 (dd, $J=8,47, 4,35$ Hz, 1 H), 6,75 (td, $J=8,82, 2,52$ Hz, 1 H), 6,83 (dd, $J=8,47, 2,52$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 312,0.

Intermedio 48

5

3-Metilindolin-3-carboxilato de metilo



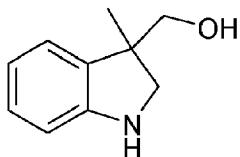
10 A una solución del intermedio 27 (250 mg, 0,92 mmol) en DMF (10 ml) se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (41 mg, 1,0 mmol), seguida inmediatamente de yoduro de metilo (0,17 ml, 2,8 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se recogió en DCM (5 ml), se añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se pasó por un cartucho SCX, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH para dar 3-metilindolin-3-carboxilato de metilo, un aceite marrón (118 mg, 67%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,38 (d, $J=9,62$ Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,16 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 6,80 (td, $J=7,50, 1,10$ Hz, 1 H), 7,11 (td, $J=7,50, 1,14$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 192,1.

15

Intermedio 49

20

(3-Metilindolin-3-il)metanol



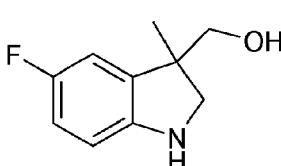
25 A una solución del intermedio 48 (118 mg, 0,62 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,24 ml, 1,2 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y NaOH_(ac.) al 15%. Los sólidos se eliminaron mediante filtración al vacío y el filtrado se concentró para dar un aceite amarillo (100 mg, 99%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (s, 3 H), 3,28 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 3,61 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 3,63 - 3,68 (m, 1 H), 6,63 - 6,69 (m, 1 H), 6,72 - 6,79 (m, 1 H), 7,07 (m, $J=7,30$ Hz, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 164,1.

30

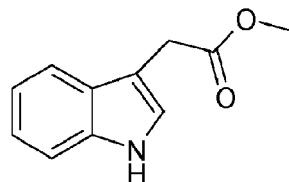
Intermedio 50

35

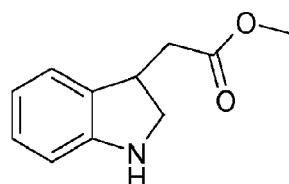
(5-Fluoro-3-metil-indolin-3-il)metanol



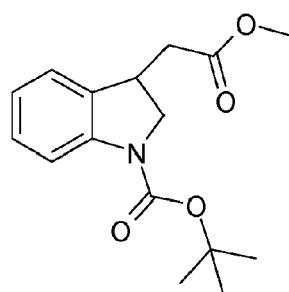
40 El intermedio 50 se produjo de forma análoga al intermedio 49 a partir de 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de metilo; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (s, 3 H), 3,28 - 3,32 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 3 H), 6,56 - 6,60 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 182,1.

Intermedio 51*2-(1*H*-Indol-3-*il*)acetato de metilo*

A una solución de ácido 3-indol-acético (500 mg, 2,9 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió H_2SO_4 conc. (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con NaHCO_3 (ac.) sat., y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite amarillo (531 mg, 99%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 7,13 – 7,19 (m, 2 H), 7,20 – 7,25 (m, 1 H), 7,34 – 7,39 (m, 1 H), 7,61 – 7,66 (m, 1 H), 8,02 – 8,23 (m, 1 H).

Intermedio 52*2-Indolin-3-ilacetato de metilo*

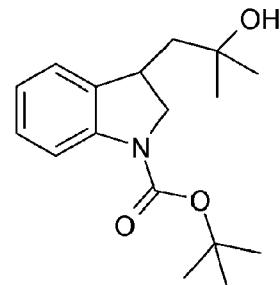
A una solución del intermedio 51 (311 mg, 1,6 mmol) en DCM (10 ml) y TFA (2 ml) se añadió borohidruro de sodio (125 mg, 3,2 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se inactivó con NaHCO_3 (ac.) sat. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite amarillo (302 mg, 96%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,60 (dd, $J=16,50, 9,10$ Hz, 1 H), 2,80 (dd, $J=16,50, 5,50$ Hz, 1 H), 3,31 (dd, $J=8,93, 6,18$ Hz, 1 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,71 - 3,78 (m, 4 H), 3,79 - 3,86 (m, 1 H), 6,72 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 6,78 (td, $J=7,33, 0,92$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 192,1.

Intermedio 53*3-(2-Metoxi-2-oxo-ethyl)indolin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución del intermedio 52 (140 mg, 0,73 mmol) en trietilamina (0,21 ml, 1,4 mmol) y DCM (5 ml) se añadió DMAP (9 mg, 0,07 mmol), seguido de anhídrido de BOC (168 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 5-50% de EtOAc en éter de pet.) para dar un aceite amarillo (148 mg, 70%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,55 (s ancho, 9 H), 2,50 - 2,59 (m, 1 H), 2,69 - 2,86 (m, 1 H), 3,59 - 3,69 (m, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 4 H), 4,15 - 4,23 (m, 1 H), 6,93 (td, $J=7,30, 0,90$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=7,30$ Hz, 1 H), 7,18 (t, $J=7,78$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,93 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+ -BOC) 192,1.

Intermedio 54

3-(2-Hidroxi-2-metil-propil)indolin-1-carboxilato de *tert*-butilo

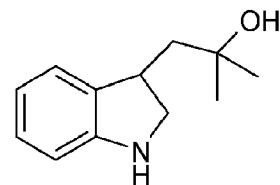


A una solución del intermedio 53 (148 mg, 0,51 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 3 M de bromuro de metilo y magnesio en THF (0,84 ml, 2,5 mmol) y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ sat., y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite amarillo (150 mg, 99%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 1,58 (s, 9 H), 1,76 (dd, J =14,20, 10,53 Hz, 1 H), 1,97 - 2,09 (m, 1 H), 3,41 - 3,54 (m, 1 H), 3,73 (d, J =6,87 Hz, 1 H), 4,16 - 4,35 (m, 1 H), 6,94 (td, J =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 2 H), 7,35 - 8,01 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+ -BOC) 192,1.

Intermedio 55

15

1-Indolin-3-il-2-metil-propan-2-ol

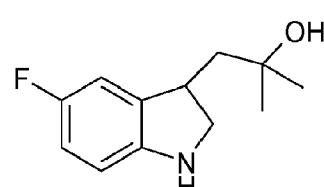


20 A una solución del intermedio 54 (150 mg, 0,51 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se pasó por un cartucho SCX, eluyendo el producto con NH_3 2 M en MeOH para dar 1-indolin-3-il-2-metilpropan-2-ol, un aceite amarillo (76 mg, 78%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (d, J =8,24 Hz, 6 H), 1,78 (dd, J =14,43, 9,85 Hz, 1 H), 2,12 (dd, J =14,43, 2,52 Hz, 1 H), 3,33 (t, J =8,70 Hz, 1 H), 3,42 - 3,51 (m, 1 H), 3,84 (t, J =8,70 Hz, 1 H), 6,70 (d, J =7,30 Hz, 1 H), 6,78 (td, J =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 1 H), 7,10 (d, J =7,30 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 192,1.

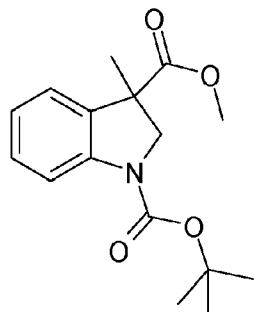
Intermedio 56

30

1-(5-Fluoroindolin-3-il)-2-metil-propan-2-ol



35 El intermedio 56 se produjo de forma análoga al intermedio 55 a partir de ácido de 5-fluoro-3-indolacético para dar 1-(5-fluoroindolin-3-il)-2-metil-propan-2-ol; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30 (d, J =9,16 Hz, 6 H), 1,74 - 1,82 (m, 1 H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 3,46 - 3,53 (m, 2 H), 3,86 - 3,94 (m, 1 H), 6,75 - 6,81 (m, 2 H), 6,83 - 6,88 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 210,1.

Intermedio 57*O3-metil-3-metilindolin-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo*

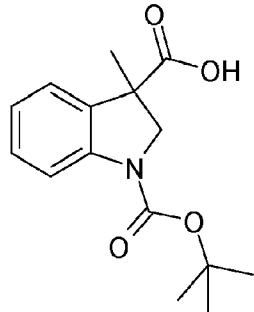
5

A una solución del intermedio 27 (1 g, 3,7 mmol) en DMF (25 ml) se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (162 mg, 4,0 mmol), seguida inmediatamente de yoduro de metilo (0,68 ml, 11,0 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite naranja (1,07 g, 100%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 - 1,61 (m, 12 H), 3,67 - 3,79 (m, 4 H), 4,58 (d, J =11,40 Hz, 1 H), 6,98 (td, J =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,31 (dd, J =7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,38 - 7,94 (m, 1 H); CL-EM (ESI): ($\text{MH}^+ \text{-BOC}$) 192,1.

10

Intermedio 58

15

Ácido 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-indolin-3-carboxílico

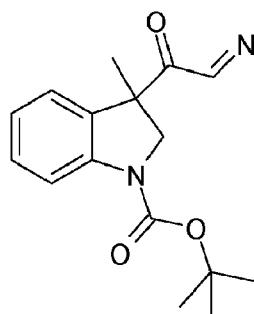
20

A una solución del intermedio 57 (1,07 g, 3,7 mmol) en THF (20 ml) se añadió $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ al 15% (20 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas, y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite naranja (1 g, 100%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,54 (s ancho, 9 H), 1,61 (s, 3H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 4,57 (d, J =11,45 Hz, 1 H), 6,98 (td, J =7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,23 (t, J =7,80 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,40 - 7,92 (m, 1 H); CL-EM (ESI): ($\text{MH}^+ \text{-BOC}$) 178,1.

25

Intermedio 59

30

2-(1-terc-Butoxicarbonil-3-metil-indolin-3-il)-2-oxo-ethanodiazonio

35

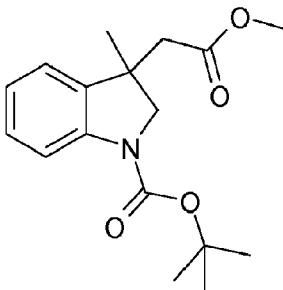
A una solución del intermedio 58 (1 g, 3,6 mmol) y trietilamina (1,04 ml, 7,2 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió DMF (56 μl , 0,72 mmol) seguida de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,45 ml, 5,4 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, calentándose hasta temperatura ambiente. Se añadió más cloruro de oxalilo (0,3 ml, 3,6 mmol) y se continuó con

la agitación durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en THF (20 ml) y acetonitrilo (10 ml). Se añadió una solución 2 M de trimetilsilano-diazometano en dietil éter (3,6 ml, 7,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con ácido cítrico_(ac.) al 10% hasta que cesó la efervescencia. Se añadió DCM y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 2-10% de EtOAc en éter de pet.) para dar un aceite amarillo (401 mg, 37%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,52 - 1,61 (m, 12 H), 3,72 (d ancho, *J*=11,90 Hz, 1 H), 4,35 (d, *J*=11,90 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 7,01 (td, *J*=7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,16 (dd, *J*=7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,37 - 8,01 (m, 1 H).

5 **Intermedio 60**

10

3-(2-Metoxi-2-oxo-etyl)-3-metil-indolin-1-carboxilato de *terc*-butilo



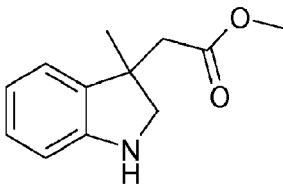
15 A una solución del intermedio 59 (401 mg, 1,3 mmol) y trietilamina (0,58 ml, 4,0 mmol) en metanol (10 ml) se añadió benzoato de plata (152 mg, 0,66 mol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió DCM y agua a la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 2-12% de EtOAc en éter de pet.) para dar un aceite incoloro (230 mg, 57%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38 (s, 3 H), 1,55 (s ancho, 9 H), 2,54 - 2,72 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,75 (d, *J*=11,40 Hz, 1 H), 4,10 (d, *J*=11,40 Hz, 1 H), 6,95 (td, *J*=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J*=7,30 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J*=7,30 Hz, 1 H), 7,34 - 8,10 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺-BOC) 206,1.

20

Intermedio 61

25

2-(3-Metilindolin-3-yl)acetato de metilo

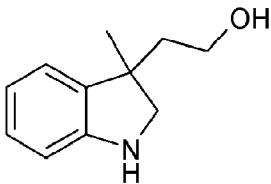


30 A una solución del intermedio 60 (230 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió NaHCO₃(ac.) para neutralizar la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró para dar 2-(3-metilindolin-3-yl)acetato de metilo, un aceite naranja (140 mg, 90%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,41 (s, 3 H) 2,62 (d, *J*=1,37 Hz, 2 H) 3,36 (d, *J*=9,16 Hz, 1 H) 3,63 - 3,66 (m, 3 H) 3,67 - 3,70 (m, 1 H) 6,65 - 6,68 (m, 1 H) 6,72 - 6,77 (m, 1 H) 7,02 - 7,08 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 206,1.

35

Intermedio 62

2-(3-Metilindolin-3-yl)etanol



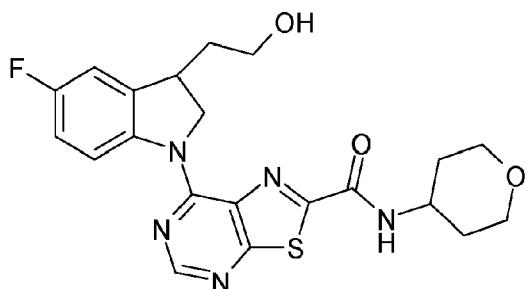
40

A una solución del intermedio 61 (140 mg, 0,68 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,36 ml, 1,4 mmol) gota a gota y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron cuidadosamente 52 µl de agua, seguidos de 52 µl de NaOH_(ac.) al 15% y finalmente 0,15 ml de agua. Los sólidos se eliminaron mediante filtración al vacío y el filtrado se concentró para dar un aceite marrón claro (108 mg, 90%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,40 (s, 3 H), 1,61 - 1,70 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 3,16 - 3,24 (m, 1 H), 3,30 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H), 3,49 - 3,54 (m, 2 H),

6,72 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H), 6,79 - 6,86 (m, 1 H), 7,01 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H), 7,07 (td, $J=7,80, 0,90$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 178,1.

5 **Intermedio 63**

7-[5-Fluoro-3-(2-hidroxietil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

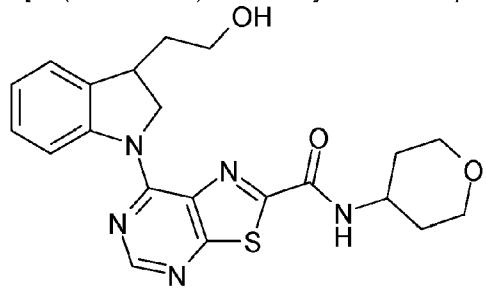


10 El intermedio 18 (200 mg, 0,67 mmol), el intermedio 47 y propan-2-ol se combinaron, se sellaron en un vial y se calentaron a 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido amarillo (300 mg, 100%); RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,67 - 1,76 (m, 2 H), 1,90 - 1,96 (m, 1 H), 1,98 - 2,04 (m, 2 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 3,50 - 3,57 (m, 2 H), 3,68 - 3,76 (m, 1 H), 3,83 - 3,91 (m, 1 H), 3,92 - 3,98 (m, 1 H), 3,99 - 4,04 (m, 2 H), 4,14 - 4,26 (m, 1 H), 4,79 (dd, $J=12,59, 6,18$ Hz, 1 H), 5,23 (dd, $J=12,36, 9,16$ Hz, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 7,31 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 8,59 - 8,66 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 444,0.

15

20 **Intermedio 64**

7-[3-(2-Hidroxietil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

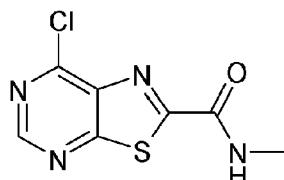


25

Se combinaron el intermedio 18 (114 mg, 0,38 mmol), el intermedio 31 (62 mg, 0,38 mmol) y propan-2-ol, se sellaron en un vial y se calentaron a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró sobre sílice, y se purificó mediante 30 cromatografía en columna (elución en gradiente del 0-5% de MeOH en EtOAc) para dar un sólido amarillo (210 mg); RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,71 - 1,91 (m, 4 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 3,59 - 3,72 (m, 3 H) 3,92 (dd, $J=11,22, 2,98$ Hz, 2 H) 4,00 - 4,13 (m, 1 H) 4,70 (dd, $J=12,59, 4,35$ Hz, 1 H) 4,96 (dd, $J=12,59, 8,47$ Hz, 1 H) 7,10 (td, $J=7,44, 1,14$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 1 H) 8,62 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,71 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 412,1.

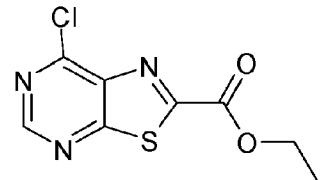
35 **Intermedio 65**

7-Cloro-N-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



35

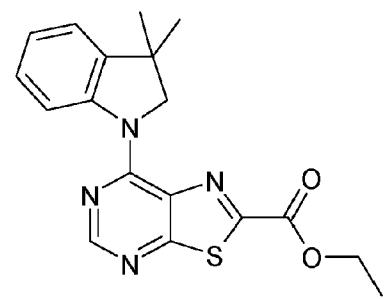
El intermedio 65 se preparó de forma análoga al intermedio 18. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 7,44 (s ancho, NH), 3,12 (d, $J=5,50$ Hz, 3 H).

Intermedio 66*7-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo*

A una solución de 7-metilsulfanotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1 g, 3,9 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió cloruro de sulfurilo (0,63 ml, 7,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró para dar un sólido amarillo (952 mg, 100%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,51 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H), 4,60 (c, $J=7,17$ Hz, 2 H), 9,02 (s, 1 H).

Intermedio 67*7-(3,3-Dimetilindolin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo*

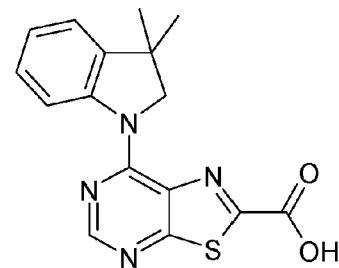
15



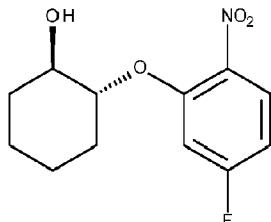
El intermedio 66 (300 mg, 1,2 mmol), 3,3-dimetilindolina (182 mg, 1,2 mmol) y propan-2-ol (3ml) se sellaron en un vial y se calentaron a 70°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, momento en el que se formó un precipitado. Este se recogió y se secó mediante filtración al vacío para obtener 7-(3,3-dimetilindolin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo, como un sólido amarillo (322 mg, 74%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (m, 9 H), 4,56 (c, $J=7,33$ Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 7,31 - 7,41 (m, 3 H), 8,65 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (M $^+$)355,0.

Intermedio 68

25

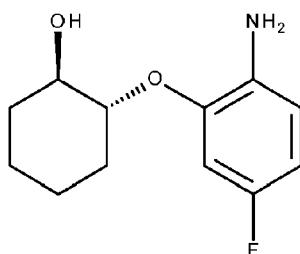
Ácido 7-(3,3-dimetilindolin-1-il)tazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico

30 A una solución del intermedio 67 (322 mg, 0,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaOH_(ac.) al 15% y se agitó durante 1 hora. La mezcla se acidificó, momento en el que se formó un precipitado. Este se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar un sólido amarillo (243 mg, 82%); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 (s, 6 H), 4,60 (s, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,38 (dd, $J=7,80, 0,90$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

Intermedio 69*(1R,2R)-2-(5-Fluoro-2-nitro-fenoxy)ciclohexanol*

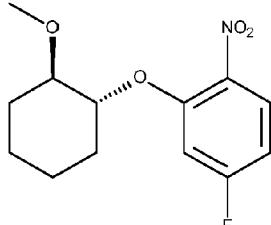
5

Se añadió lentamente LiHMDS (8,6 ml, 8,6 mmol, 1 M en THF) a (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diol (1 g, 8,6 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional (5 ml) de THF y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió gota a gota 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (0,943 ml, 8,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl_(ac.) 2 M, la capa orgánica se separó y se lavó con NaOH_(ac.) 2 M, después se eluyó a través de un separador de fases y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con el 0-15% de EtOAc/éter de petróleo, proporcionó un sólido amarillo (1,2g, 55%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 - 1,44 (m, 4 H), 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 1,69 - 1,85 (m, 1 H), 1,87 - 2,10 (m, 1 H), 3,41 - 3,68 (m, 1 H), 4,12 - 4,41 (m, 1 H), 4,92 (s ancho, 1 H), 6,76 - 7,02 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J*=11,45, 2,75 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J*=9,16, 6,41 Hz, 1 H).

Intermedio 70*(1R,2R)-2-(2-Amino-5-fluoro-fenoxy)ciclohexanol*

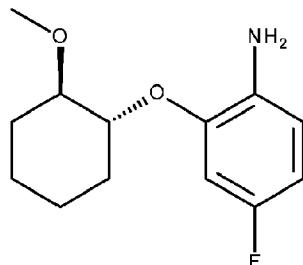
20

Una solución del intermedio 69 (1,2 g, 4,7 mmol) en EtOH:EtOAc 5:1 (120 ml) se pasó por un reactor H-Cube (Cartucho: Pd al 10%/C; caudal: 1 ml/min⁻¹; temperatura: temperatura ambiente; presión: 1 bar). La solución se concentró para dar (1R,2R)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxy)ciclohexanol como una goma marrón (1,05 mg, 99%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 - 1,37 (m, 4 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 4,66 (s ancho, 2 H), 5,04 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 6,50 - 6,58 (m, 1 H), 6,65 - 6,73 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 226,1.

30 Intermedio 71*4-Fluoro-2-[(1 R,2R)-2-metoxiciclohexoxi]-1-nitrobenceno*

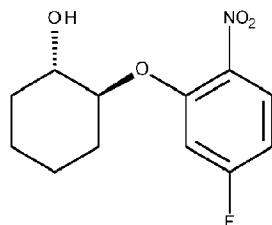
35

Se combinaron el intermedio 69 (1,36 g, 5,33 mmol) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,36 g, 16 mmol) en DCM (30 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con el 2-5% de EtOAc/éter de petróleo, proporcionó un aceite amarillo (1 g, 70%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,16 - 1,43 (m, 3 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,66 - 1,85 (m, 2 H), 2,01 - 2,21 (m, 2 H), 3,29 - 3,41 (m, 4 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 6,62 - 6,72 (m, 1 H), 6,87 - 6,94 (m, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H).

Intermedio 72*4-Fluoro-2-[(1*R*,2*R*)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilina*

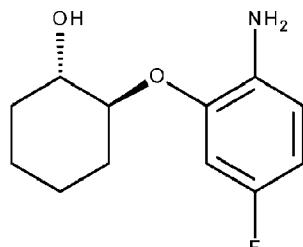
El intermedio 72 se preparó de forma análoga al intermedio 70 para dar un aceite de color dorado (0,84 g, 95%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,39 (m, 3 H), 1,42 - 1,56 (m, 1 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 2,05 - 2,18 (m, 2 H), 3,28 - 3,38 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,94 (m, 1 H), 6,49 - 6,58 (m, 1 H), 6,63 - 6,72 (m, 2 H); (MH^+) 240,2.

10

Intermedio 73*(1*S*,2*S*)-2-(5-Fluoro-2-nitro-fenoxy)ciclohexanol*

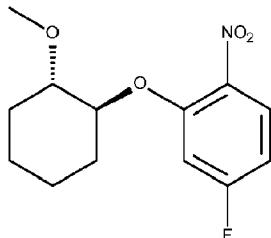
Se preparó de forma análoga al intermedio 69 para dar un sólido amarillo (1,9 g, 29%); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 - 1,41 (m, 4 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 4,26 - 4,35 (m, 1 H), 4,94 (d, J =5,04 Hz, 1 H), 6,84 - 6,92 (m, 1 H), 7,39 (dd, J =11,45, 2,29 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J =9,16, 5,95 Hz, 1 H).

20

Intermedio 74*(1*S*,2*S*)-2-(2-Amino-5-fluoro-fenoxy)ciclohexanol*

25

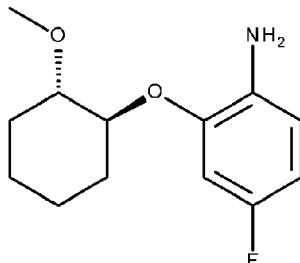
Se preparó de forma análoga al intermedio 70 para dar (1*S*,2*S*)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxy)ciclohexanol como una goma marrón (0,95 g), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 - 1,33 (m, 4 H), 1,48 - 1,66 (m, 2 H), 1,78 - 1,87 (m, 1 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 5,04 (d, J =4,58 Hz, 1 H), 6,42 - 6,49 (m, 1 H), 6,50 - 6,57 (m, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 1 H); (MH^+) 226.

Intermedio 75*4-Fluoro-2-[(1*S*,2*S*)-2-metoxi-ciclohexoxi]-1-nitrobenceno*

5

El intermedio 75 se preparó de forma análoga al intermedio 71 para dar un aceite amarillo (0,63 g, 66%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,41 (m, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 3,29 - 3,41 (m, 4 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 6,62 - 6,72 (m, 1 H), 6,91 (dd, J =10,53, 2,75 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H).

10

Intermedio 76*4-Fluoro-2-[(1*S*,2*S*)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilina*

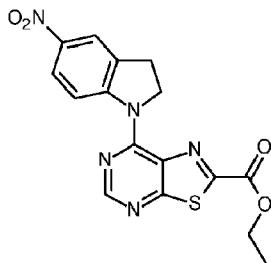
15

Se preparó de forma análoga al intermedio 70 para dar 4-fluoro-2-[(1*S*,2*S*)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilina como un aceite marrón (0,54 g, 97%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,39 (m, 3 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 2 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,88 - 3,99 (m, 1 H), 6,50 - 6,58 (m, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 2 H); (MH^+) 240,2.

20

Intermedio 77*7-(5-Nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)[1,3]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxilato de etilo*

25

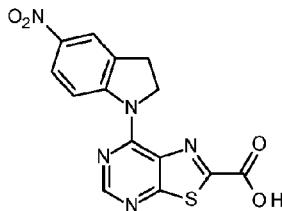


30

Una mezcla del intermedio 66 (50 mg, 0,205 mmol) y 5-nitroindolina (34 mg, 0,205 mmol) en IPA (2 ml) se agitó y se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se aisló un sólido amarillo por filtración (44 mg, 58%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 (t, J =7,33 Hz, 3 H), 3,44 (t, J =8,70 Hz, 2 H), 4,56 (c, J =7,33 Hz, 2 H), 5,03 - 5,12 (m, 2 H), 8,14 - 8,18 (m, 1 H), 8,23 (dd, J =8,93, 2,52 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,86 (d, J =8,70 Hz, 1 H).

Intermedio 78

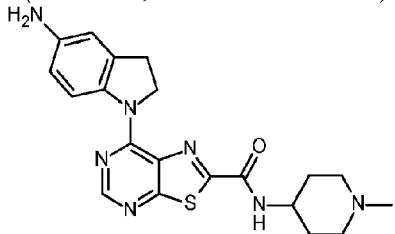
Ácido 7-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico



Una mezcla del intermedio 77 (651 mg, 1,75 mmol) y NaOH_(ac.) 1 N en EtOH:THF 1:1 (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen pequeño y después se diluyó con agua. Se añadió HCl 1 M hasta un pH = 3-4. Se aisló un sólido amarillo por filtración. El sólido se diluyó con MeOH y la mezcla se concentró a sequedad (660 mg, 110%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,41 (t, *J*=8,47 Hz, 2 H), 4,92 (t, *J*=8,47 Hz, 2 H), 8,16 - 8,25 (m, 2 H), 8,74 - 8,80 (m, 1 H), 8,83 (s, 1 H).

Intermedio 79

15 7-(5-Amino-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

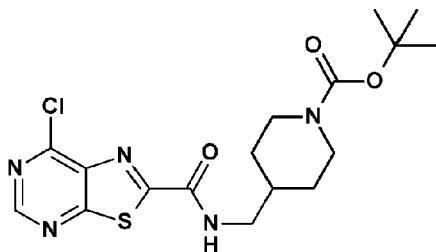


Una mezcla del ejemplo 45 (210 mg, 0,478 mmol), cloruro de amonio (127 mg, 2,39 mmol) y zinc en polvo (155 mg, 2,39 mmol) en MeOH:THF:agua 1:1:1 (30 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo sólido se preabsorbió en gel de sílice antes de la purificación mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:NH₃ 2 M 10:1 en MeOH para proporcionar un sólido amarillo (62 mg, 32%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 - 1,85 (m, 4 H), 1,89 - 2,03 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,82 (d, *J*=11,45 Hz, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 3,71 - 3,87 (m, 1 H), 4,81 (t, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 6,46 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J*=2,29 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), (ES+APCI)⁺: 410 [M+H]⁺.

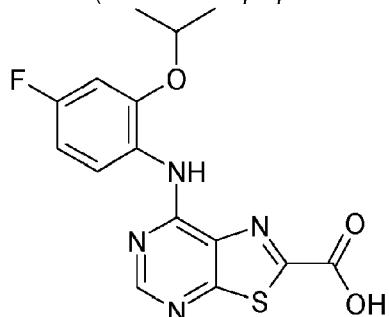
Intermedio 80

4-[(7-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil)amino]metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30



A una solución agitada del intermedio 3 (1,02 g, 2,4 mmol) en acetonitrilo (40 ml) con enfriamiento con hielo se añadió, gota a gota, una solución de SO₂Cl₂ (0,39 ml, 4,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h y después se inactivó con NaHCO₃_(ac.) sat. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar un sólido blancuzco (1 g), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 1*Ácido 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico*

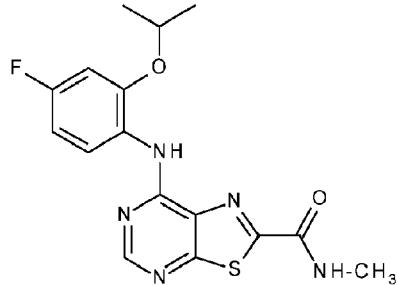
5

A una solución del intermedio 1 (326 mg, 0,87 mmol) en THF (6 ml) se añadió NaOH_(ac.) 2 M (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se acidificó con HCl_(ac.) 2 M y se concentró para eliminar el THF y el precipitado marrón resultante se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar un sólido amarillo oscuro (285 mg, 95%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, *J*=5,95 Hz, 6 H), 4,69 (spt, *J*=6,00 Hz, 1 H), 6,82 (td, *J*=8,59, 2,52 Hz, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 349,0.

10

Ejemplo 2*7-[[4-Fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-N-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*

15



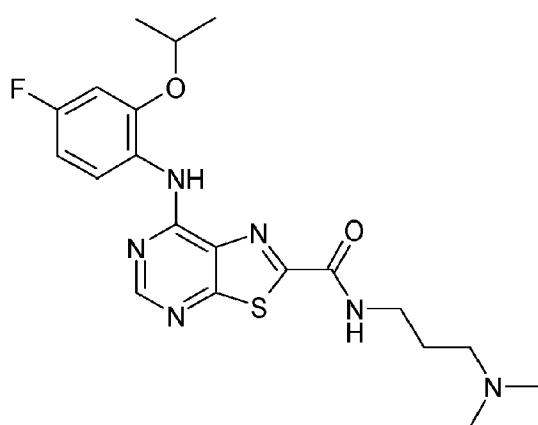
20

Una mezcla del ejemplo 1 (100 mg, 0,287 mmol), clorhidrato de metilamina (20 mg, 0,287 mmol), clorhidrato de EDC (55 mg, 0,287 mmol) y HOBt (39 mg, 0,287 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 47 .mg adicionales de clorhidrato de metilamina y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se preabsorbió en gel de sílice antes de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con petróleo:EtOAc 1:1 para proporcionar un sólido amarillo (17 mg, 16%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (d, *J*=6,41 Hz, 6 H), 2,90 (d, *J*=5,04 Hz, 3 H), 4,73 (dt, *J*=12,25, 6,01 Hz, 1 H), 6,85 (td, *J*=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J*=11,45, 2,75 Hz, 1 H), 8,15 (dd, *J*=9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,76 - 8,99 (m, 2 H), m/z (ES+APCI)⁺: 362 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 3*N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*

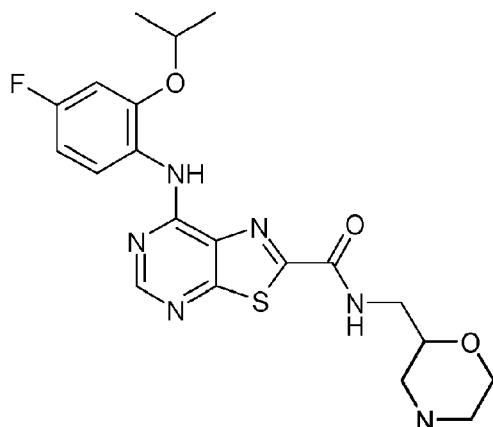
30



Se combinaron el ejemplo 1 (100 mg, 0,29 mmol), N,N-dimetilaminopropilamina (35 μ l, 0,27 mmol), HATU (153 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,32 ml, 1,7 mmol) y DMF (5 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (0-30% de MeOH en DCM) para dar el producto (6 mg, 5%); RMN de 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 (d, J =6,41 Hz, 6 H), 2,15 (quin, J =6,64 Hz, 2 H), 2,67 (s, 6 H), 2,94 (t, J =6,87 Hz, 2 H), 3,70 (c, J =6,30 Hz, 2 H), 4,62 (spt, J =6,00 Hz, 1 H), 6,64 - 6,81 (m, 2 H), 8,33 (t ancho, J =5,50, 5,50 Hz, 1 H), 8,43 (s ancho, 1 H), 8,48 (dd, J =8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 433,1.

10 **Ejemplo 4**

7-(4-Fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(morfolin-2-ilmetil)taizolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



15

Se combinaron el ejemplo 1 (75 mg, 0,22 mmol), 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (46 mg, 0,22 mmol), HATU (115 mg, 0,30 mmol), DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol) y DMF (1 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 40-100% de EtOAc en éter de pet.). El compuesto protegido mediante BOC purificado se recogió en DCM (1 ml), se añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se pasó por un cartucho de aminopropilo, eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH para dar el producto (28,9 mg, 30%); RMN de 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (d, J =6,00 Hz, 6 H), 2,68 - 2,78 (m, 1 H), 2,90 - 2,97 (m, 2 H), 3,05 (d, J =11,45 Hz, 1 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 3 H), 3,94 (dt, J =11,00, 2,30 Hz, 1 H), 4,64 (quin, J =6,18 Hz, 1 H), 6,69 - 6,82 (m, 2 H), 7,59 (t ancho, J =6,90, 6,90 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 447,1.

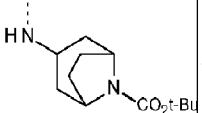
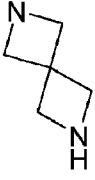
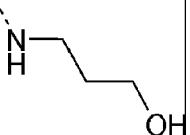
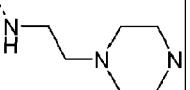
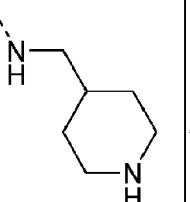
20

Ejemplo 5 - 14

Los ejemplos 5 - 14 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga a los ejemplos 3 y 4 a partir del ácido 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)taizolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico y la amina apropiada, opcionalmente protegida con BOC

30

| Ejemplo | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH $^+$) | RMN de 1 H |
|---------|---|---|-------------------------|--|
| 5 | | <i>N</i> -(8-azabiciclo[3.2.1]octan-3- <i>il</i>)-7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)taizolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 457,2 | RMN de 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (d, J =6,00 Hz, 6 H), 1,93 (d, J =14,20 Hz, 2 H), 2,09 (s, 4 H), 2,25 - 2,37 (m, 2 H), 3,73 (s ancho, 2 H), 4,42 (c, J =6,87 Hz, 1 H), 4,66 (spt, J =6,03 Hz, 1 H), 6,69 - 6,83 (m, 2 H), 7,69 (d, J =7,78 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,67 - 8,69 (m, 1 H), 8,75 (dd, J =9,16, 6,41 Hz, 1 H) |

| Ejemplo | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|---------|---|--|---------------------------------------|---|
| 6 |  | 3-[[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil]amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo | 557,2 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (d, J=6,00 Hz, 6 H), 1,49 (s, 9 H), 1,80 - 2,04 (m, 4 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 2,24 - 2,48 (m, 2 H), 4,23 - 4,45 (m, 3 H), 4,64 (spt, J=6,00 Hz, 1 H), 6,70 - 6,81 (m, 2 H), 7,69 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 - 8,78 (m, 1 H) |
| 7 |  | 2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-yl-7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ylmetanona | 429,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,51 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 3,86 (dd, J=24,30, 8,70 Hz, 4 H), 4,43 (s, 2 H), 4,69 (spt, J=6,00 Hz, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 6,68 - 6,84 (m, 2 H), 8,54 - 8,63 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,79 (dd, J=8,93, 6,18 Hz, 1 H) |
| 8 |  | 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(3-hidroxipropyl)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 406,2 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, J=6,00 Hz, 6 H), 1,91 (quin, J=6,00 Hz, 2 H), 3,73 (c, J=6,41 Hz, 2 H), 3,83 (t, J=5,50 Hz, 2 H), 4,63 (spt, J=6,00 Hz, 1 H), 6,69 - 6,81 (m, 2 H), 7,64 (t ancho, J=4,60, 4,60 Hz, 1 H), 8,50 (s ancho, 1 H), 8,64 (dd, J=8,93, 6,18 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H) |
| 9 |  | 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(2-piperazin-1-iletil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 460,2 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 2,52 (s ancho, 4 H), 2,65 (t, J=5,95 Hz, 2 H), 2,95 (t, J=4,81 Hz, 4 H), 3,65 (c, J=6,10 Hz, 2 H), 4,63 (spt, J=6,03 Hz, 1 H), 6,68 - 6,84 (m, 2 H), 7,56 (t ancho, J=5,00, 5,00 Hz, 1 H), 8,43 (s ancho, 1 H), 8,62 (dd, J=8,93, 6,18 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H) |
| 10 |  | 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 445,2 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,37 (m, 2 H), 1,46 (d, J=6,00 Hz, 6 H), 1,74 - 1,85 (m, 3 H), 2,65 (td, J=12,14, 2,29 Hz, 2 H), 3,14 (dt, J=11,90, 2,30 Hz, 2 H), 3,44 (t, J=6,18 Hz, 2 H), 4,64 (spt, J=6,03 Hz, 1 H), 6,69 - 6,84 (m, 2 H), 7,33 (t ancho, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,63 - 8,73 (m, 2 H) |

| Ejemplo | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|---------|---|--|---------------------------------------|--|
| 11 | | [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-yl]-[4-(2-hidroxietil)-1-piperidil]metanona | 460,2 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, J=6,00 Hz, 6 H), 2,49 - 2,60 (m, 1 H), 2,60 - 2,74 (m, 6 H), 3,70 (t ancho, J=1,00, 1,00 Hz, 2 H), 3,85 - 3,96 (m, 2 H), 4,50 (m, J=4,60 Hz, 2 H), 4,64 (spt, J=6,11 Hz, 1 H), 6,68 - 6,83 (m, 2 H), 8,53 (s ancho, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,77 (dd, J=8,93, 6,18 Hz, 1 H) |
| 12 | | N-(2,3-dihidroxipropil)-7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 422,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 2 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,64 (spt, J=6,00 Hz, 1 H), 6,68 - 6,82 (m, 2 H), 7,69 (t ancho, J=5,50, 5,50 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,62 - 8,69 (m, 2 H) |
| 13 | | 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 459,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 1,84 - 1,93 (m, 4 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,70 - 2,97 (m, 6 H), 3,65 (c, J=6,11 Hz, 2 H), 4,61 (spt, J=6,00 Hz, 1 H), 6,68 - 6,82 (m, 2 H), 8,20 (t ancho, J=4,70, 4,70 Hz, 1 H), 8,37 (s ancho, 1 H), 8,48 (dd, J=8,93, 6,18 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H) |
| 14 | | ácido 3-[[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil]amino]propanoico | 420,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 2,58 (t, J=6,40 Hz, 2 H), 3,56 (c, J=6,41 Hz, 2 H), 4,70 (spt, J=6,00 Hz, 1 H), 6,84 (td, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J=8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,70 (t ancho, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 9,12 (s ancho, 1 H) |

Ejemplo 15

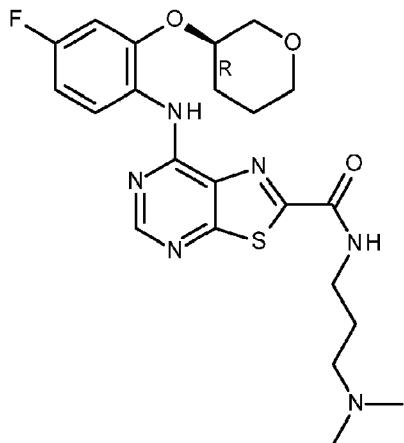
5



El intermedio 70 (36 mg, 0,16 mmol), el intermedio 4 (50 mg, 0,16 mmol), TFA (50 μ l) e IPA (750 μ l) se combinaron en un vial de reactor de microondas sellado y se calentaron a 170 grados en un reactor de microondas Biotage durante 45 minutos. La mezcla se evaporó y se purificó mediante CL-EM preparativa para dar un sólido amarillo (20 mg, 26%). RMN de 1 H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,12 - 1,42 (m, 4 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,73 (m, 2 H), 1,77 - 1,86 (m, 1 H), 1,98 - 2,07 (m, 1 H), 2,12 (s, 6 H), 2,27 (t, J =7,10 Hz, 2 H), 3,32 - 3,43 (m, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,97 - 4,05 (m, 1 H), 5,15 - 5,22 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H), 7,14 (dd, J =10,53, 2,75 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J =8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,68 - 8,77 (m, 1 H), 9,27 (s, 1 H); (M $^+$) 489,20.

10 **Ejemplo 16**

N-[3-(dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]oxi-anilino]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida

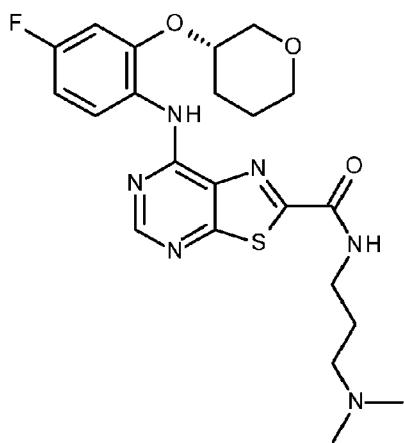


15

Se preparó de forma análoga al ejemplo 15 a partir del intermedio 4 (75 mg, 0,241 mmol) y 4-fluoro-2-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]oxi-anilina (101 mg, 0,721 mmol) para dar el producto como un sólido amarillo (18 mg, 21%). RMN de 1 H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,64 - 1,73 (m, 2 H), 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 2,10 - 2,17 (m, 6 H), 2,28 (t, J =6,87 Hz, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 3,50 - 3,60 (m, 3 H), 3,69 (dd, J =11,91, 2,29 Hz, 1 H), 4,47 - 4,59 (m, 1 H), 6,91 (td, J =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J =10,53, 2,75 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J =9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,57 - 8,62 (m, 1 H), 8,62 - 8,72 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+$: 475 [M+H] $^+$.

20 **Ejemplo 17**

25 *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-yl]oxi-anilino]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida



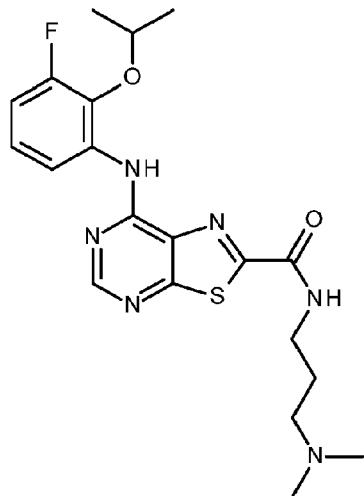
30

Se preparó de forma análoga al ejemplo 15 a partir del intermedio 4 (75 mg, 0,241 mmol) y 4-fluoro-2-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]oxi-anilina (101 mg, 0,721 mmol) para dar el producto como un sólido amarillo (18 mg, 21%). RMN de 1 H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,39 - 1,52 (m, 1 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,74 - 1,89 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,10 - 2,17 (m, 6 H), 2,28 (t, J =6,87 Hz, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 3,50 - 3,60 (m, 3 H), 3,69 (dd, J =11,91, 2,29 Hz, 1 H), 4,50 - 4,57 (m, 1 H), 6,90 (td, J =8,47, 2,75 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J =10,53, 2,75 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J =9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,62 - 8,70 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+$: 475 [M+H] $^+$.

35

Ejemplo 18

N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(3-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



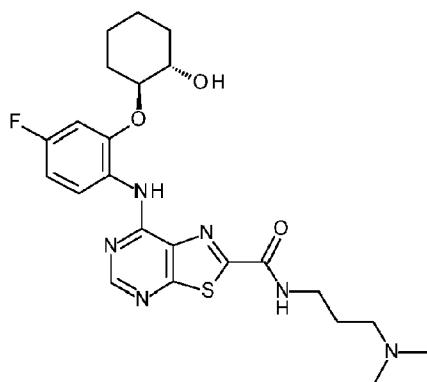
5

Se preparó de forma análoga al ejemplo 15 a partir del intermedio 4 (75 mg, 0,241 mmol) 3-fluoro-2-isopropoxi-anilina (122 mg, 0,721 mmol) para dar el producto como un sólido amarillo (18 mg, 21%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (d, $J=5,95$ Hz, 6 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 2,29 (t, $J=6,87$ Hz, 2 H), 3,38 (c, $J=6,56$ Hz, 2 H), 4,71 (spt, $J=6,11$ Hz, 1 H), 6,85 (td, $J=8,70, 2,75$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J=10,99, 2,75$ Hz, 1 H), 8,10 (dd, $J=8,93, 6,64$ Hz, 1 H), 8,56 - 8,59 (m, 1 H), 8,89 (s ancho, 1 H), 8,96 (s, 1 H), m/z (ES+APCI) $^+$: 433 [M+H] $^+$.

10

Ejemplo 19

15 *N-[3-(dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexoxi]anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*



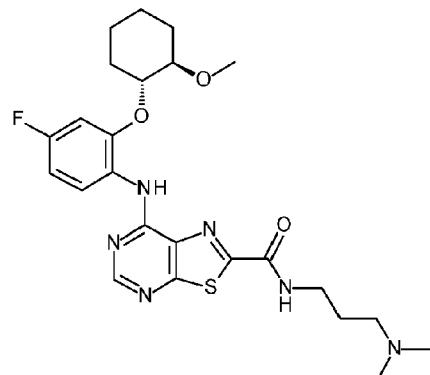
20

25

El intermedio 74 (54 mg, 0,24 mmol), N-[3-(dimetilamino)propil]-7-metilsulfanil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida (75 mg, 0,24 mmol), TFA (50 ul) y NMP (500 ul) se combinaron en un vial de reactor de microondas sellado y se calentaron a 170 grados en un reactor de microondas Biotage durante 15 minutos, y después a 190 grados durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y se purificó por CL-EM preparativa para dar un sólido amarillo (14 mg, 12%); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 - 1,42 (m, 4 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,63 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 1,85 (m, 1 H), 1,99 - 2,07 (m, 1 H), 2,12 (s, 6 H), 2,27 (t, $J=7,10$ Hz, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,98 - 4,05 (m, 1 H), 5,18 (d, $J=4,12$ Hz, 1 H), 6,82 - 6,88 (m, 1 H), 7,14 (dd, $J=10,99, 2,75$ Hz, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,72 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+$: (MH $^+$) 489,2.

Ejemplo 20

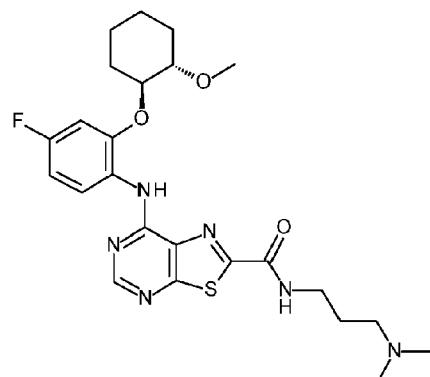
*N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(1*R*,2*R*)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilino]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida*



El intermedio 72 (115 mg, 0,48 mmol), el intermedio 4 (75 mg, 0,24 mmol), TFA (101 ul, 1,32 mmol) e IPA (700 ul) se combinaron en un vial de reactor de microondas sellado y se calentaron a 170°C en un reactor de microondas Biotage durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y se purificó por CL-EM preparativa para dar un sólido amarillo (57 mg, 47%);
 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 - 1,35 (m, 3 H), 1,37 - 1,48 (m, 1 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 2,13 (s, 6 H), 2,27 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,33 - 3,44 (m, 3 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,79 - 8,86 (m, 1 H), 8,99 (s, 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: (MH⁺) 503,3.

Ejemplo 21

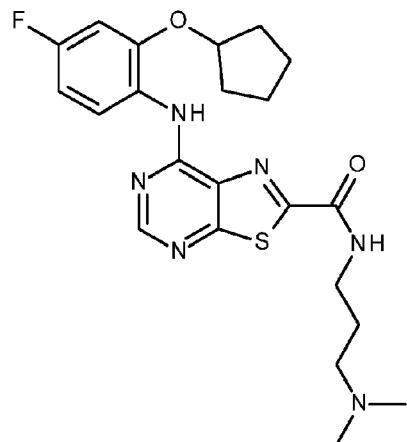
*N-[3-(dimetilamino)propil]-7-[2-[(1*S*,2*S*)-1-etil-2-metoxi-propoxi]-4-fluoro-anilino]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida*



El ejemplo 21 se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 76 y el intermedio 4 para dar un sólido gomoso (55 mg, 45%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,11 - 1,36 (m, 3 H), 1,36 - 1,48 (m, 1 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 1,63 - 1,71 (m, 2 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 2,12 (s, 6 H), 2,24 - 2,31 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,33 - 3,45 (m, 3 H), 4,19 - 4,29 (m, 1 H), 6,80 - 6,88 (m, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,79 - 8,86 (m, 1 H), 8,99 (s, 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: (MH⁺) 503,3.

Ejemplo 22

7-[2-(Ciclopentoxi)-4-fluoro-anilino]-N-[3-(dimetilamino)propil]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

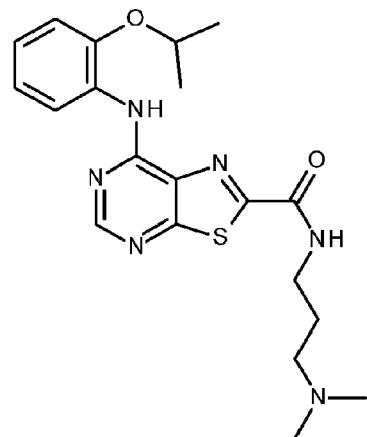


5

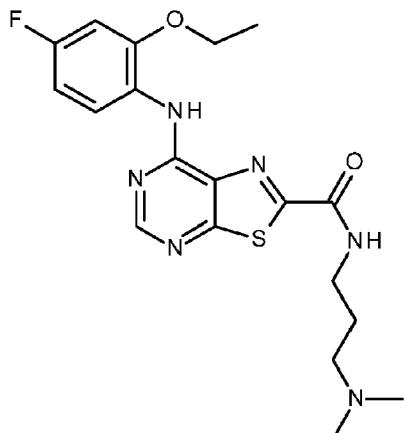
Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (68 mg, 0,22 mmol) y 2-ciclopentoxi-4-fluoroanilina (170 mg, 0,87 mmol) para dar un sólido amarillo (16 mg, 16%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,45 - 1,60 (m, 4 H), 1,63 - 1,78 (m, 4 H), 1,79 - 1,95 (m, 2 H), 2,11 - 2,19 (m, 6 H), 2,24 - 2,35 (m, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 4,74 - 5,04 (m, 1 H), 6,84 (td, $J=8,70, 2,75$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J=10,99, 2,75$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J=8,70, 6,41$ Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,75 (s ancho, 1 H), 9,06 (s, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+:(\text{MH}^+)$ 459.

Ejemplo 23

15 N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(2-isopropoxianilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

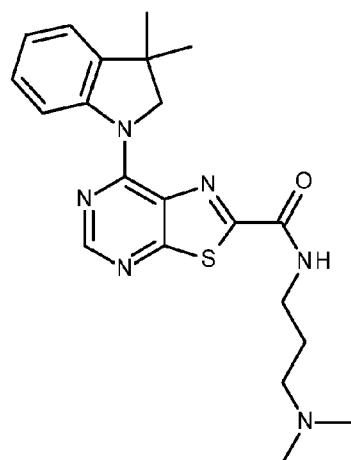


20 Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (68 mg, 0,22 mmol) y 2-isopropoilina (130 μl , 0,87 mmol) para dar un sólido amarillo (12 mg, 13%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J=6,41$ Hz, 6 H), 1,72 (quin, $J=6,98$ Hz, 2 H), 2,16 (s, 6 H), 2,31 (t, $J=7,10$ Hz, 2 H), 3,36 - 3,42 (m, 2 H), 4,68 (quin, $J=6,07$ Hz, 1 H), 7,03 (td, $J=7,56, 1,83$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 8,35 (dd, $J=7,78, 1,37$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,99 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+:(\text{MH}^+)$ 415.

Ejemplo 24*N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(2-etoxy-4-fluoro-anilino)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*

5

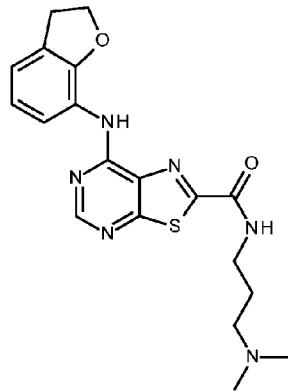
Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (68 mg, 0,22 mmol) y 2-etoxy-4-fluoro-anilina (170 mg, 0,87 mmol) para dar un sólido amarillo (18 mg, 20%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (t, $J=6,87$ Hz, 3 H), 1,71 (quin, $J=6,98$ Hz, 2 H), 2,10 - 2,18 (m, 6 H), 2,29 (t, $J=7,10$ Hz, 2 H), 3,38 (c, $J=6,56$ Hz, 2 H), 4,18 (c, $J=6,87$ Hz, 2 H), 6,86 (td, $J=8,70, 2,75$ Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J=10,99, 2,75$ Hz, 1 H), 8,08 (dd, $J=8,70, 6,41$ Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,97 (s, 2 H); m/z (ES+APCI) $^+:$ (MH $^+$) 419.

Ejemplo 25**N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(3,3-dimetilindolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*

Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (50 mg, 0,16 mmol) y 3,3-dimetilindolina (71 mg, 0,49 mmol) para dar un sólido amarillo (25 mg, 38%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (s, 6 H), 1,74 (quin, $J=6,87$ Hz, 2 H), 2,18 (s, 6 H), 2,33 (t, $J=6,87$ Hz, 2 H), 3,42 (c, $J=6,56$ Hz, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 7,13 (td, $J=7,33, 0,92$ Hz, 1 H), 7,28 (ddd, $J=8,36, 7,21, 1,37$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,33, 0,92$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H), 8,65 - 8,71 (m, 1 H), 9,02 (t, $J=5,95$ Hz, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+:$ (MH $^+$) 411,2.

Ejemplo 26

7-(2,3-Dihidrobenzofuran-7-ilamino)-N-[3-(dimetilamino)propil]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



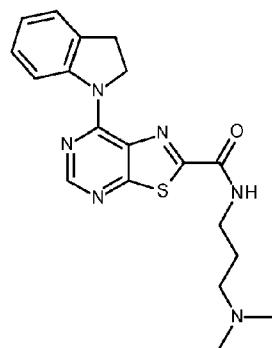
5

Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (70 mg, 0,23 mmol) y 2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (91 mg, 0,65 mmol) para dar un sólido amarillo (25 mg, 27%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,71 (quin, $J=6,98$ Hz, 2 H), 2,11 - 2,21 (m, 6 H), 2,31 (t, $J=6,87$ Hz, 2 H), 3,28 (t, $J=8,93$ Hz, 2 H), 3,39 (c, $J=6,87$ Hz, 2 H), 4,62 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 6,85 - 6,95 (m, 1 H), 7,10 (dd, $J=7,33$, 0,92 Hz, 1 H), 7,88 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,82 (s ancho, 1 H), 9,14 (t, $J=5,50$ Hz, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+$: (MH^+) 399.

10

Ejemplo 27*

15 N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-indolin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

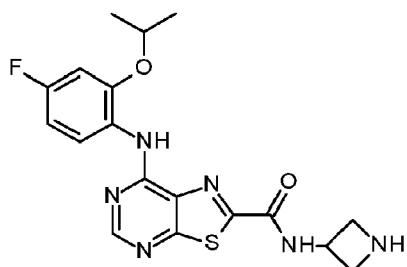


20 Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (60 mg, 0,19 mmol) e indolina (65 μl , 0,57 mmol) para dar un sólido blancuzco (35 mg, 48%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,58 - 1,79 (m, 2 H), 2,16 (s, 6 H), 2,26 - 2,36 (m, 2 H), 3,30 - 3,43 (m, 4 H), 4,82 - 4,94 (m, 2 H), 7,03 - 7,13 (m, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,36 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H), 8,62 - 8,70 (m, 2 H), 9,15 (t, $J=5,95$ Hz, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+$: (MH^+) 383.

25

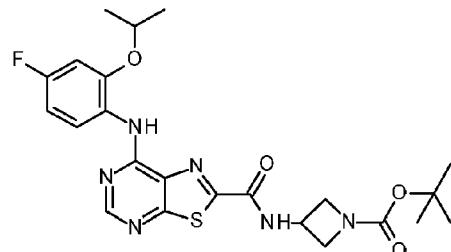
Ejemplo 28

N-(Azetidin-3-il)-7-{{4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenilamino}[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Etapa 1:

3-[(7-[(4-Fluoro-2-(propan-2-iloxy)fenil]amino)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

Una mezcla del ejemplo 1 (400 mg, 1,15 mmol), 3-amino-1-N-Boc-azetidina (197 mg, 1,15 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,75 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió HATU (611 mg, 1,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua (x3) y salmuera (x1), se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con petróleo:EtOAc 1:1 para dar un sólido amarillo (280 mg, 49%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (d, *J*=5,95 Hz, 6 H), 1,39 (s, 9 H), 3,90 - 4,01 (m, 2 H), 4,09 - 4,21 (m, 2 H), 4,63 - 4,77 (m, 2 H), 6,85 (td, *J*=8,47, 2,75 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J*=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J*=8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 9,54 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H), m/z (ES+APCI)⁺: 503 [M+H]⁺.

10

Etapa 2:

Se agitó 3-[(7-[(4-fluoro-2-(propan-2-iloxy)fenil]amino)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]carbon-il]amino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (278 mg, 0,554 mmol) en DCM:TFA 3:1 (20 ml) a TA durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró de nuevo a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y la solución se pasó por un cartucho SCX. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El eluyente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:NH₃ 2 M 20:1 en MeOH para dar un sólido amarillo (176 mg, 79%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, *J*=5,95 Hz, 6 H), 3,52 - 3,72 (m, 4 H), 4,62 - 4,82 (m, 2 H), 6,85 (td, *J*=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J*=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J*=8,93, 6,64 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 9,21 (s ancho, 1 H), m/z (ES+APCI)⁺: 403 [M+H]⁺.

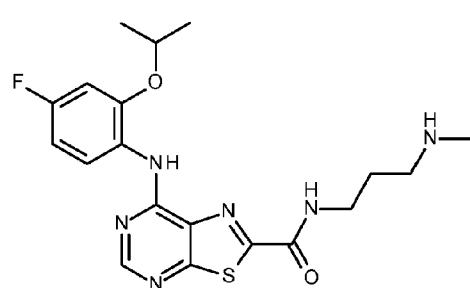
Ejemplos 29-31

Los ejemplos 29-31 de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon de forma análoga al ejemplo 28 mediante 30 acoplamiento del ejemplo 1 a la diamina apropiada protegida con N-BOC seguido de desprotección.

Ejemplo 29

7-[(4-Fluoro-2-(propan-2-iloxy)fenil]amino)-N-[3-(metilamino)propil][1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

35

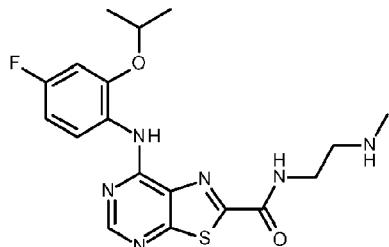


Material de partida de amina utilizado: N-(3-aminopropil)-N-metil-carbamato de terc-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, *J*=6,41 Hz, 6 H), 1,71 (quin, *J*=6,87 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 3,40 (t, *J*=6,87 Hz, 3 H), 4,60 - 4,78 (m, 1 H), 6,85 (td, *J*=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J*=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J*=8,93, 6,64 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,95 (s ancho, 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

7-{{4-Fluoro-2-(propan-2-iloxy)fenil}amino}-N-[2-(metilamino)etil][1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

5

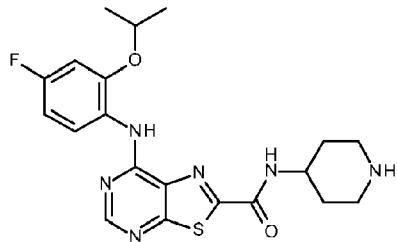


Material de partida amina utilizado: N-(2-aminoetil)-N-metil-carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 - 1,34 (m, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 2,72 (t, J =6,18 Hz, 2 H), 3,40 - 3,54 (m, 2 H), 4,61 - 4,79 (m, 1 H), 6,84 (td, J =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J =10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J =9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,52 - 8,62 (m, 2 H), 9,13 (s ancho, 1 H); 10 m/z (ES+APCI) $^+$: 405 [M+H] $^+$.

Ejemplo 31

7-{{4-Fluoro-2-(propan-2-iloxy)fenil}amino}-N-(piperidin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

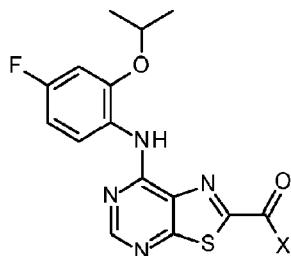
15



Material de partida amina utilizado: 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 - 1,32 (m, 6 H), 1,38 - 1,55 (m, 2 H), 1,80 (d, J =9,16 Hz, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 2 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 3,16 (s ancho, 1 H), 3,76 - 3,93 (m, 1 H), 4,70 (spt, J =6,03 Hz, 1 H), 6,84 (td, J =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J =10,99, 2,75 Hz, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 1 H), 8,46 (s ancho, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,19 (s ancho, 1 H); 20 m/z (ES+APCI) $^+$: 431 [M+H] $^+$.

Ejemplos 32-39

25 Los ejemplos 32-39 de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon de forma análoga al ejemplo 3 mediante acoplamiento de amida del ejemplo 1 con la amina apropiada

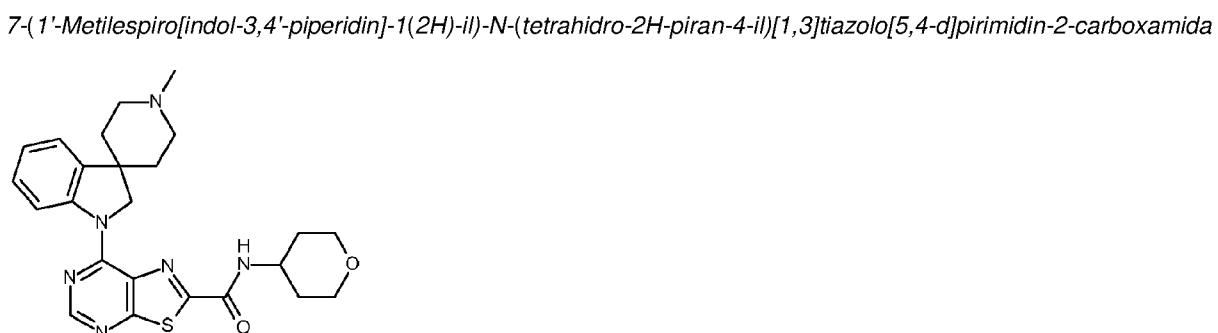


| Ejemplo | X | Denominación IUPAC | [M+H] $^+$ | Tiempo de retención HPLC (Procedimiento)* |
|---------|---|---|------------|---|
| 32 | | 7-{{4-fluoro-2-(propan-2-iloxy)fenil}amino}-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 445 | 1,88 min (A) |

| Ejemplo | x | Denominación IUPAC | [M+H] ⁺ | Tiempo de retención HPLC (Procedimiento)* |
|---------|---|--|--------------------|---|
| 33 | | 7-{{[4-fluoro-2-(propan-2-oxi)phenyl]amino}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida} | 432 | 1,78 min (C) |
| 34 | | N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-yl)-7-{{[4-fluoro-2-(propan-2-oxi)phenyl]amino}[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 480 | 1,64 min (C) |
| 35 | | {4-[(dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}(7-{{[4-fluoro-2-(propan-2-oxi)phenyl]amino}[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-yl]metanona | 473 | 2,01 min (D) |
| 36 | | 7-{{[4-fluoro-2-(propan-2-oxi)phenyl]amino}-N-[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl][1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 459 | 2,33 min (B) |
| 37 | | 7-{{[4-fluoro-2-(propan-2-oxi)phenyl]amino}-N-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl][1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 473 | 2,37 min (B) |
| 38 | | 7-{{[4-fluoro-2-(propan-2-oxi)phenyl]amino}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ylmethyl)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 446 | ,84 min (D) |
| 39 | | N-[2-(dimethylamino)ethyl]-7-{{[4-fluoro-2-(propan-2-oxi)phenyl]amino}[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 419 | 1,78 min (D) |

* CL-EM Agilent 6120 cuadrupolo con columna Xbridge C18 (3,5 μ m de tamaño de partícula y 4,6 x 30 mm) y un detector UV de matriz de diodos, caudal 3 ml/min;
 Procedimiento A pH 1; tiempo de ejecución: 3,2 min; Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua, Disolvente B: Metanol; Gradiente -10-100% de metanol; tiempo de gradiente: 2,35 min,
 Procedimiento B pH 10; tiempo de ejecución: 3,2 min; Disolvente A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua, Disolvente B: Metanol; Gradiente -10-100% de metanol; tiempo de gradiente: 2,35 min,
 Procedimiento C pH 1; tiempo de ejecución: 3,2 min; Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente -10-100% de acetonitrilo; tiempo de gradiente: 2,35 min,
 Procedimiento D pH 10; tiempo de ejecución: 3,2 min; Disolvente A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente -10-100% de acetonitrilo; tiempo de gradiente: 2,35 min.

Ejemplo 40*

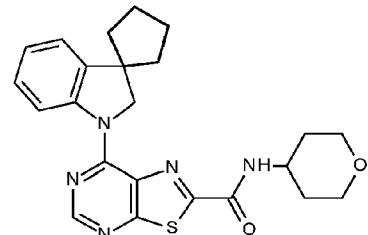


Se agitó una mezcla del intermedio 18 (78 mg, 0,262 mmol) y 1'-metil-1,2-dihidroespiro-[indol-3,4'-piperidina] (53 mg, 0,262 mmol) en IPA (3 ml) y se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y la solución resultante se pasó por un cartucho SCX. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el eluyente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 a 25:1 de DCM: NH₃ 2 M en MeOH. La recristalización del material cromatográfico a partir de EtOAc proporcionó un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 8%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 4 H), 1,82 - 2,03 (m, 4 H), 2,07 - 2,28 (m, 5 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 3,46 (td, J=11,33, 2,06 Hz, 2 H), 3,85 - 3,95 (m, 2 H), 4,00 - 4,15 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,38 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,62 - 8,74 (m, 2 H), m/z (ES+APCI)⁺: 465 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 41*

7-(Espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

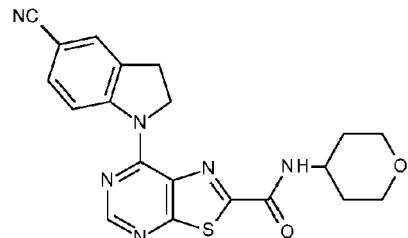


15

El ejemplo 41 se preparó de forma análoga al ejemplo 40. El producto se aisló por filtración de la mezcla de reacción para proporcionar un sólido amarillo que no requirió purificación adicional (rendimiento del 70%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 2,07 (m, 12 H), 3,43 (td, J=11,45, 2,29 Hz, 2 H), 3,84 - 4,12 (m, 4 H), 4,70 (s, 2 H), 7,13 (td, J=7,33, 0,92 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,37 (dd, J=7,33, 0,92 Hz, 1 H), 8,61 (dd, J=11,22, 8,01 Hz, 2 H), 8,69 (s, 1 H), m/z (ES+APCI)⁺: 436 [M+H]⁺.

Ejemplo 42*

25 7-(5-Ciano-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



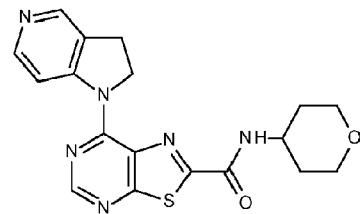
30

El ejemplo 42 se preparó de forma análoga al ejemplo 40. El producto se aisló por filtración de la mezcla de reacción para proporcionar un sólido blancuzco que no requirió purificación adicional (rendimiento del 68%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 - 1,88 (m, 4 H), 3,31 - 3,46 (m, 4 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 4,01 - 4,18 (m, 1 H), 4,95 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 7,69 - 7,81 (m, 2 H), 8,70 - 8,86 (m, 3 H), m/z (ES+APCI)⁺: 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 43*

35

7-(2,3-Dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]pirimidin-1-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



40

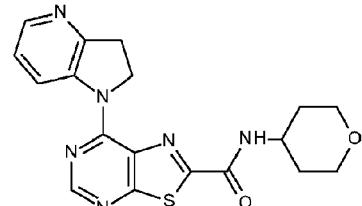
Una mezcla del intermedio 18 (100 mg, 0,334 mmol), 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (52 mg, 0,435 mmol), binap (10,4 mg, 0,017 mmol), t-butóxido de sodio (96 mg, 1,00 mmol) y acetato de paladio (II) (3,7 mg, 0,017 mmol) en tolueno (2 ml) se desgasificó, se dispuso en atmósfera de nitrógeno y se agitó y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase acuosa se reextrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto bruto

se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH 20:1 para dar un sólido amarillo (34 mg, 27%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,71 - 1,88 (m, 4 H), 3,34 - 3,48 (m, 4 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 4,02 - 4,18 (m, 1 H), 4,89 - 4,99 (m, 2 H), 8,41 (d, J =5,50 Hz, 1 H), 8,46 - 8,51 (m, 2 H), 8,74 - 8,86 (m, 2 H); m/z (ES+APCI) $^{+}$: 383 [M+H] $^{+}$.

5

Ejemplo 44*

7-(2,3-Dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirimidin-1-*i*l)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*i*l)[1,3]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida



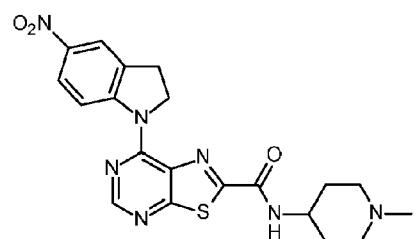
10

El ejemplo 44 se preparó de forma análoga al ejemplo 43. El producto bruto se disolvió en MeOH/DCM y se pasó por un cartucho SCX eluyendo el producto con NH₃ 2 M en metanol. El eluyente se concentró a sequedad y el residuo se trituró con Et₂O para dar un sólido de color naranja/marrón (rendimiento 27%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 - 1,92 (m, 4 H), 3,34 - 3,51 (m, 4 H), 3,84 - 3,99 (m, 2 H), 4,00 - 4,19 (m, 1 H), 4,94 (t, J =8,47 Hz, 2 H), 7,27 (dd, J =8,01, 4,81 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J =4,81, 1,14 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,76 - 8,90 (m, 2 H); m/z (ES+APCI) $^{+}$: 383 [M+H] $^{+}$.

15

Ejemplo 45*

20 *N*-(1-Metilpiperidin-4-*i*l)-7-(5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-*i*l)[1,3]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida



25

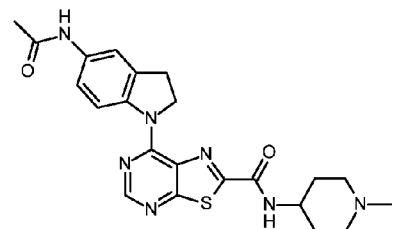
El intermedio 78 (320 mg, 0,933 mmol) en cloruro de tionilo (4 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El cloruro ácido bruto se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió TEA (0,919 ml, 2,80 mmol). Se añadió gota a gota una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (160 mg, 1,40 mmol) en DCM (2 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua y la fase orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se preabsorbió en gel de sílice antes de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:NH₃ 2 M 20:1 en metanol para dar un sólido amarillo (268 mg, 65%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,73 - 1,86 (m, 4 H), 1,96 (s ancho, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,76 - 2,90 (m, 2 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 5,02 (t, J =8,70 Hz, 2 H), 8,19 - 8,26 (m, 2 H), 8,73 - 8,86 (m, 3 H); m/z (ES+APCI) $^{+}$: 440 [M+H] $^{+}$.

30

Ejemplo 46*

35

7-[5-(Acetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-*i*l]-*N*-(1-metilpiperidin-4-*i*l)[1,3]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida



40

Se añadió cloruro de acetilo (16 μ l, 0,216 mmol) a una mezcla del intermedio 79 (59 mg, 0,144 mmol) y TEA (40 μ l, 0,289 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA y después se concentró a sequedad. El residuo se preabsorbió en gel de sílice antes de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:NH₃ 2 M 10:1 en metanol para dar un sólido amarillo. El sólido sometido a cromatografía se purificó adicionalmente por trituración con EtOAc para dar un sólido amarillo (30 mg, 46%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-

δ ppm 1,71 - 1,93 (m, 4 H), 1,97 - 2,42 (m, 8 H), 2,78 - 3,05 (m, 2 H), 3,25 - 3,42 (m, 2 H), 3,75 - 3,97 (m, 1 H), 4,89 (t, J =8,24 Hz, 2 H), 7,34 (d, J =8,70 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,51 - 8,66 (m, 2 H), 8,76 (d, J =8,24 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: 452 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 47**

N-[4-fluoro-2-(propan-2-iloxy)fenil][1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina



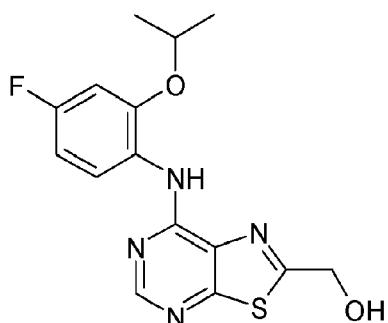
10

Una mezcla de 7-clorotiazol[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,292 mmol), ácido tolueno-4-sulfónico (6 mg, 0,032 mmol), 4-fluoroisopropoxianilina (49 mg, 0,290 mmol) e IPA (2 ml) se selló en un vial de reactor de microondas y se irradió a 170°C durante 15 minutos en el reactor de microondas Biotage I-60. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en MeOH al 20% en DCM y se pasó por un cartucho de aminopropilo. El producto se recuperó mediante lavado con MeOH al 20% en DCM. La solución se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con el 10-20% de EtOAc en éter de petróleo para dar un sólido rosa pálido (52 mg, 58%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,44 (d, J =5,95 Hz, 6H), 4,56-4,64 (m, 1H), 6,69-6,77 (m, 2H), 8,58-8,62 (m, 1H), 8,64-8,65 (m, 1H), 8,67-8,72 (m, 1H), 8,88 (s, 1H); m/z (ES+APCI)⁺ :304 [M+H]⁺.

15

20 **Ejemplo 48**

[7-(4-Fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]metanol

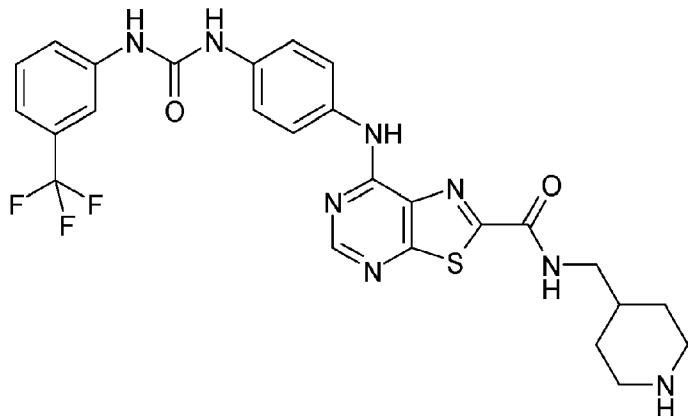


25

A una solución del intermedio 1 (50 mg, 0,13 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio (0,26 ml, 0,26 mmol) gota a gota y se agitó durante 2 horas. Se añadió cuidadosamente agua (10 μ l) seguida de 10 μ l de NaOH_(ac.) al 15% y finalmente 0,5 ml de agua. Se añadió DCM, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 10-50% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido de color amarillo claro (18 mg, 41%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (d, J =6,00 Hz, 6 H), 4,61 (spt, J =6,03 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,67 - 6,79 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,66 (dd, J =8,93, 6,18 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 335,1.

Ejemplo 49

N-(4-piperidilmetil)-7-[4-[3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]anilino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

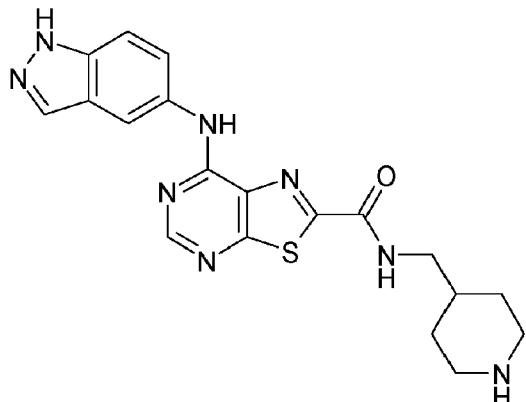


5

A una solución del intermedio 3 (75 mg, 0,18 mmol) en DCM (10 ml) se añadió m-CPBA (79 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió 1-(4-aminofenil)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea (52 mg, 0,18 mmol) en dioxano (5 ml) y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se añadió DCM y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 30-100% de EtOAc en éter de pet.) para dar un sólido amarillo. El sólido se recogió en DCM (5 ml), se añadió TFA (0,75 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC para dar un sólido amarillo; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 - 1,22 (m, 2 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,73 (s, 1 H), 2,51 - 2,60 (m, 2 H), 3,01 (d, J =11,5 Hz, 2 H), 3,25 (t, J =6,2 Hz, 2 H), 7,29 (d, J =7,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 3 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,78 (d, J =8,7 Hz, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,66 (t ancho, 1 H), 9,01 (s ancho, 1 H), 9,23 (s ancho, 1 H), 9,84 (s ancho, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 571,1.

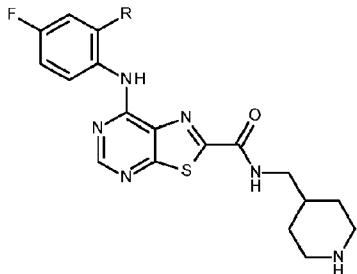
Ejemplo 50

20 *7-(1*H*-Indazol-5-ilamino)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*



25 El ejemplo 50 se preparó de forma análoga al ejemplo 49 a partir del intermedio 3 y 5-aminoindazol. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,25 - 1,39 (m, 2 H) 1,79 - 1,93 (m, 3 H) 2,68 (td, J =12,48, 2,52 Hz, 2 H) 3,09 - 3,19 (m, 2 H) 3,38 (d, J =6,41 Hz, 2 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 8,08 (d, J =0,92 Hz, 1 H) 8,28 (d, J =1,83 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 409,2.

Ejemplos 51-54



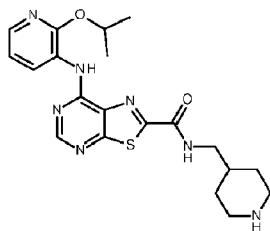
5 A una solución del intermedio 3 (400 mg, 0,90 mmol) en DCM (20 ml) se añadió m-CPBA (317 mg, 1,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (16 ml), se dividió en cuatro porciones iguales y se calentó a 90°C en tubos sellados en presencia de la amina apropiada (0,45 mmol) durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron mediante 10 CL-EM preparativa para dar los compuestos deseados.

| Ejemplo Nº | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---------------------------------|---|
| 51 | | 7-[2-(cyclopentoxi)-4-fluoro-anilino]-N-(4-piperidylmethyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 471 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- δ) δ ppm 0,99 - 1,13 (m, 2 H), 1,45 - 1,78 (m, 9 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 2,36-2,45 (m, 2 H), 2,85 - 3,01 (m, 2 H), 3,14 - 3,19 (m, 1 H), 3,22 (t, J =6,41 Hz, 2 H), 4,10 (d, J =4,58 Hz, 1 H), 4,84 - 5,07 (m, 1 H), 6,85 (td, J =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J =10,99, 2,75 Hz, 1 H), 7,96-8,17 (m, 1 H), 8,44 - 8,67 (m, 2 H), 9,10 (s ancho, 1 H) |
| 52 | | 7-[4-fluoro-2-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]anilino]-N-(4-piperidylmethyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 481 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- δ) δ ppm 1,01 - 1,16 (m, 2 H), 1,63 (d, J =12,82 Hz, 3 H), 2,44 (t, J =11,45 Hz, 2 H), 2,94 (d, J =11,91 Hz, 2 H), 3,15 - 3,28 (m, 3 H), 4,58 - 4,81 (m, 4 H), 4,95 - 5,14 (m, 1 H), 6,95 (td, J =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J =10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J =9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,63 (s ancho, 1 H), 9,10 (s, 1 H) |
| 53 | | 7-(2-ethoxy-4-fluoro-anilino)-N-(4-piperidylmethyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 431 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- δ) δ ppm 0,99 - 1,14 (m, 2 H), 1,31 (t, J =6,87 Hz, 3H), 1,53 - 1,75 (m, 3 H), 2,41 (td, J =12,02, 2,06 Hz, 2 H), 2,92 (d, J =11,91 Hz, 2 H), 3,11 - 3,27 (m, 3 H), 4,15 (c, J =7,02 Hz, 2 H), 6,86 (td, J =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,02 - 7,15 (m, 1 H), 8,06 (dd, J =8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,72 (s ancho, 1 H), 9,06 (s ancho, 1 H) |

| Ejemplo Nº | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|--|---------------------------------|--|
| 54 | | 7-[4-fluoro-2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-anilino]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 473 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,98 - 1,15 (m, 2 H), 1,54 - 1,72 (m, 3 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H), 2,13-2,29 (m, 1 H), 2,34 - 2,46 (m, 2 H), 2,93 (d, J=12,36 Hz, 2 H), 3,17 (d, J=2,75 Hz, 1 H), 3,22 (t, J=6,18 Hz, 2 H), 3,64 - 3,90 (m, 4 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 6,89 (td, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=10,53, 2,75 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J=8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,65 (s ancho, 1 H), 9,14 (s ancho, 1 H) |

Ejemplo 55

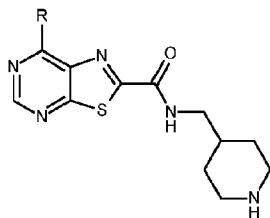
5 7-[(2-Isopropoxi-3-piridilo)amino]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10 Se preparó de forma análoga a los ejemplos 51-54. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 - 1,16 (m, 2 H), 1,32 (d, J=6,41 Hz, 6 H), 1,58 - 1,72 (m, 3 H), 2,38 - 2,48 (m, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 5,33 (quin, J=6,18 Hz, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1 H), 8,50 (dd, J=7,79, 1,37 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,71 - 8,81 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 428.

Ejemplos 56 63

15 Se prepararon de forma análoga al ejemplo 51 utilizando la amina apropiada



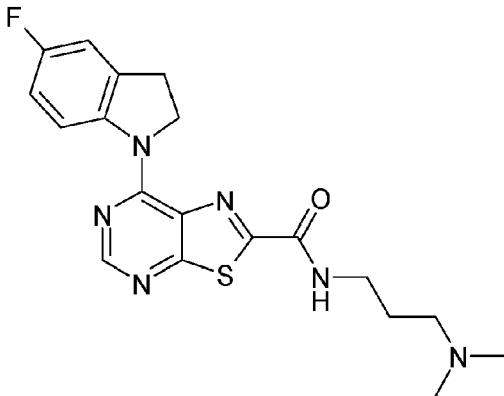
| Ejemplo Nº | R | Denominación IUPAC | Tiempo de retención CL-EM (Procedimiento) | CL-EM (ESI): (MH ⁺) |
|------------|---|--|---|---------------------------------|
| 56 | | 7-(7-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzoxazine-4-il)-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 1,61 (D) | 429 |

| Ejemplo Nº | R | Denominación IUPAC | Tiempo de retención CL-EM (Procedimiento) | CL-EM (ESI): (MH ⁺) |
|------------|---|---|---|---------------------------------|
| 57 | | 7-(6-fluoro-4-methyl-2,3-dihydroquinoxalin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 1,88 (D) | 442 |
| 58* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 2,2 (D) | 413 |
| 59 | | 7-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 1,73 (D) | 471 |
| 60 | | 7-[4-fluoro-2-[(1R,3S)-3-metoxiciclohexoxi]anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 2,06 (D) | 515 |
| 61 | | 7-[4-fluoro-2-[(1S,3R)-3-metoxiciclohexoxi]anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 2,06 (D) | 515 |
| 62 | | 7-[2-(2-furyl)anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 1,85 (D) | 435 |
| 63* | | 7-(5-methoxyindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 2,57 (B) | 425 |

* CL-EM Agilent 6120 cuadrupolo con columna Xbridge C18 (3,5 µm de tamaño de partícula y 4,6 x 30 mm) y un detector UV de matriz de diodos, caudal 3 ml/min;
 Procedimiento A pH 1; tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua, Disolvente B: Metanol; Gradiente -10-100% de metanol; tiempo de gradiente: 2,35 min,
 Procedimiento B pH 10; tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua, Disolvente B: Metanol; Gradiente -10-100% de metanol; tiempo de gradiente: 2,35 min,
 Procedimiento C pH 1; tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente -10-100% de acetonitrilo; tiempo de gradiente: 2,35 min,
 Procedimiento D pH 10; tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente -10-100% de acetonitrilo; tiempo de gradiente: 2,35 min.

Ejemplo 64**N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(5-fluoroindolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*

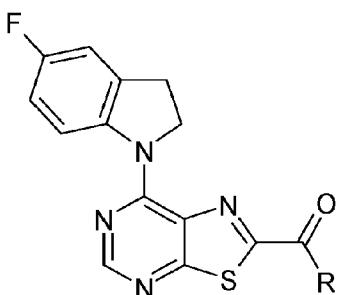
5



El intermedio 8 (50 mg, 0,16 mmol) y cloruro de tionilo (2 ml) se calentaron a reflugo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido naranja, que se recogió en DCM (3 ml). Se añadió trietilamina (65 μ l, 2,3 mmol) seguida de N,N-dimetilaminopropilamina (24 mg, 0,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el producto (7,5 mg, 6%); RMN de 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 (quin, J =7,3 Hz, 2 H), 2,13 (s, 6 H), 2,28 (t, J =6,9 Hz, 2 H), 3,30 - 3,39 (m, 4 H), 4,87 (t, J =8,2 Hz, 2 H), 7,07 (td, J =9,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J =8,2, 2,8 Hz, 1 H), 8,60 - 8,66 (m, 2 H), 9,11 (t, J =5,7 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 401,1.

10

15 Los ejemplos 65-80 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 64 a partir del intermedio 8 y la amina apropiada, opcionalmente protegida con BOC.

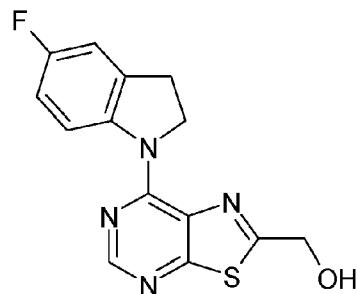


| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH^+) | RMN de 1 H |
|------------|---|--|-------------------------|---|
| 65* | | [7-(5-fluoroindolin-1-yl)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-yl]-4-methylpiperazine-1-carboxana | 399,1 | RMN de 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,42 (s ancho, 4 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,67 (s ancho, 2 H), 4,20 (s ancho, 2 H), 4,71 (t, J =8,47 Hz, 2 H), 7,06 (td, J =9,16, 2,75 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J =8,24, 2,75 Hz, 1 H), 8,57 (dd, J =8,93, 4,81 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H) |

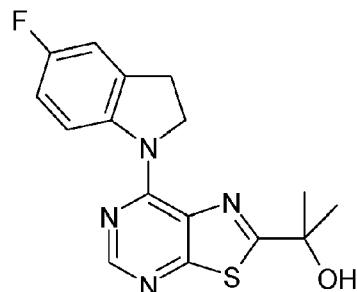
| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---------------------------------|--|
| 66* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 400,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,66 - 1,80 (m, 4 H), 3,31 - 3,42 (m, 4 H), 3,78 - 3,91 (m, 2 H), 3,98 - 4,13 (m, 1 H), 4,83 - 4,97 (m, 2 H), 7,07 (td, J=8,93, 2,75 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=8,47, 2,98 Hz, 1 H), 8,59 - 8,67 (m, 2 H), 8,72 (d, J=8,70 Hz, 1 H) |
| 67* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(1-metil-4-piperidil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 413,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 - 1,78 (m, 4 H), 1,87 - 1,96 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,77 (d, J=11,45 Hz, 2 H), 3,31 - 3,34 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 4,89 (t, J=7,80 Hz, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 8,59 - 8,64 (m, 2 H), 8,67 (d, J=8,24 Hz, 1 H) |
| 68* | | N-[3-(dimethylamino)propil]-7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 427,1 | H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 - 1,82 (m, 3 H) 1,87 (quin, J=6,53 Hz, 2 H) 2,49 - 2,60 (m, 4 H) 2,64 (t, J=6,64 Hz, 2 H) 3,33 (t, J=8,24 Hz, 2 H) 3,63 (c, J=6,11 Hz, 2 H) 4,81 - 4,95 (m, 2 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 7,91 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 8,56 - 8,79 (m, 2 H) |
| 69* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 330,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,90 (d, J=4,58 Hz, 3 H) 3,35 (s, 2 H) 4,89 - 4,96 (m, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 8,63 - 8,70 (m, 2 H) 8,94-9,00 (m, 1 H) |
| 70* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N,N-dimetiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 344,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 8,62 (dd, J=9,16, 5,04 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J=9,16, 3,21 Hz, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,29 (m, 2 H), 3,11 (s, 3 H) |
| 71* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-[2-(dimethylamino)ethyl]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 373,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,91 (m, N H), 8,63 (m, 2 H), 7,19 (dd, J=8,24, 2,75 Hz, 1 H), 7,07 (td, J=9,20, 2,00 Hz, 1 H), 4,88 (t, J=8,47 Hz, 2 H), 3,30 (m, 4 H), 2,66 (t, J=6,64 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H) |

| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|--|---------------------------------|--|
| 72* | | 7-(5-fluoroindolin-1-yl)-N-[3-(methylamino)propyl]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 387,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,32 (m, NH), 8,67 (m, 2 H), 7,23 (dd, J=8,47, 2,98 Hz, 1 H), 7,10 (td, J=9,16, 2,75 Hz, 1 H), 4,91 (t, J=8,47 Hz, 2 H), 3,40 (dt, J=7,33, 1,00 Hz, 3 H), 3,34 (m, 2 H), 2,57 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,71 (quin, J=6,60 Hz, 2 H) |
| 73* | | N-[2-(dimethylamino)ethyl]-7-(5-fluoroindolin-1-yl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 387,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 - 2,65 (m, 6 H) 2,84 - 3,06 (m, 2 H) 3,37 (m, 2 H) 3,59 (c, J=6,11 Hz, 2 H) 4,87 - 4,95 (m, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H) 8,63 - 8,71 (m, 2 H) 9,00 - 9,08 (m, 1 H) |
| 74* | | 7-(5-fluoroindolin-1-yl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 413,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,04 (d, J=6,00 Hz, NH), 8,67 (m, 2 H), 7,24 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,11 (td, J=9,04, 2,98 Hz, 1 H), 4,91 (t, J=8,47 Hz, 2 H), 3,59 (c, J=6,11 Hz, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 2,94 (s ancho, 2 H), 2,56 (s ancho, 6 H) |
| 75* | | 7-(5-fluoroindolin-1-yl)-N-(3-pirazol-1-ylpropyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 424,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,06 (t, J=6,18 Hz, NH), 8,67 (m, 2 H), 7,78 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=1,83, 0,92 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J=8,24, 2,75 Hz, 1 H), 7,11 (td, J=9,16, 2,75 Hz, 1 H), 6,24 (d, J=2,29 Hz, 1 H), 4,92 (t, J=8,20 Hz, 2 H), 4,20 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 3,36 (m, J=3,70 Hz, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,09 (quin, J=6,98 Hz, 2 H) |
| 76* | | 7-(5-fluoroindolin-1-yl)-N-(oxetan-3-yl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 372,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,56 (d, J=6,87 Hz, NH), 8,68 (m, 2 H), 7,25 (dd, J=8,70, 3,21 Hz, 1 H), 7,12 (td, J=9,04, 2,98 Hz, 1 H), 5,11 (sxt, J=7,14 Hz, 1 H), 4,96 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 4,81 (t, J=6,40 Hz, 2 H), 4,77 (t, J=6,90 Hz, 2 H), 3,37 (t, J=8,70 Hz, 2 H) |

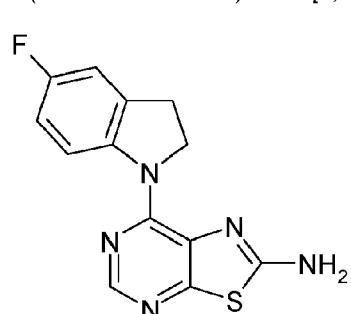
| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---------------------------------|---|
| 77* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-tetrahidrofuran-3-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 386,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (d, J=7,33 Hz, NH), 8,63 (m, 2 H), 7,20 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,07 (td, J=8,93, 2,75 Hz, 1 H), 4,90 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 4,52 (m, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,69 (m, 2 H), 3,32 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H) |
| 78* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(4-piperidil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 399,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (d, J=8,24 Hz, NH), 8,62 (m, 2 H), 7,20 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,06 (td, J=9,60, 2,70 Hz, 1 H), 4,88 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 2,96 (dt, J=12,36, 3,21 Hz, 2 H), 2,51 (td, J=13,30, 2,30 Hz, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,58 (cd, J=10,50, 6,00 Hz, 2 H) |
| 79* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(2-piperazin-1-il)imidazole-4-carboxamida | 428,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,40 - 2,60 (m, 4 H), 2,61 - 2,70 (m, 2 H), 2,94 (t, J=4,58 Hz, 4 H), 3,36 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 3,60 (c, J=5,50 Hz, 2 H), 4,95 (t, J=8,50 Hz, 2 H), 6,94 - 7,05 (m, 2 H), 7,97 (t ancho, J=4,60, 4,60 Hz, 1 H), 8,60 - 8,75 (m, 2 H) |
| 80* | | 7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 400,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (t, J=6,18 Hz, 1 H), 8,63 (m, 2 H), 7,19 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,07 (td, J=9,16, 2,75 Hz, 1 H), 4,88 (t, J=8,47 Hz, 2 H), 4,02 (quin, J=6,41 Hz 1 H), 3,76 (dd, J=15,10, 7,10 Hz, 1 H), 3,61 (dd, J=16,03, 7,03, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,32 (m, 1 H), 1,77 (m, 4 H) |

Ejemplo 81**[7-(5-Fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-*il*]metanol*

A una solución del intermedio 7 (250 mg, 7,3 mmol) en THF (25 ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF (0,15 ml, 0,15 mmol) gota a gota y se agitó durante 2,5 horas. A la mezcla se añadieron cuidadosamente 0,15 ml de agua, seguidos de 0,15 ml de NaOH_(ac.) al 15% y finalmente 3 ml de agua. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo. Se trituró con un mínimo de EtOAc para dar un sólido amarillo (60 mg, 27%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,23 (t, *J*=8,47 Hz, 2 H), 4,76 (t, *J*=8,47 Hz, 2 H), 4,82 (d, *J*=5,95 Hz, 2 H), 6,37 (t, *J*=6,00 Hz, 1 H), 7,03 (td, *J*=9,20, 2,80 Hz, 1 H), 7,16 (dt, *J*=8,20, 1,40 Hz, 1 H), 8,50 - 8,59 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 303,0.

Ejemplo 82**2-[7-(5-Fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-*il*]propan-2-ol*

20 A una solución del intermedio 7 (250 mg, 7,3 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota una solución 3 M de cloruro de metilo y magnesio en THF (0,74 ml, 2,2 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió cloruro de amonio saturado, seguido de EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo. Este se trituró con una cantidad mínima de EtOAc y el sólido se eliminó por filtración para dar 2-[7-(5-fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-*il*]propan-2-ol, un sólido blancuzco (138 mg, 58%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 (s, 6 H), 3,27 (t, *J*=8,40 Hz, 2 H), 4,80 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,05 (td, *J*=9,16, 2,75 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 8,49 - 8,61 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 331,0.

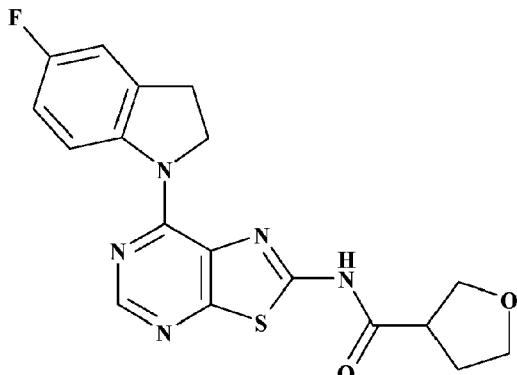
Ejemplo 83**7-(5-Fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-amina*

35 A una suspensión del intermedio 10 (100 mg, 0,20 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NaOMe (110 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se sometió a reflugio durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se formó un precipitado que se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar 7-(5-fluoroindolin-1-*il*)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-amina, un sólido de color rosa

claro (36 mg, 46%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,13 - 3,20 (m, 2 H), 4,71 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 6,99 (td, $J=9,04$, 2,98 Hz, 1 H), 7,13 (dd, $J=8,47$, 2,98 Hz, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,34 (dd, $J=8,70$, 5,04 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 288,0.

5 **Ejemplo 84***

*N-(7-(5-Fluoroindolin-1-*i*l)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-*i*l)tetrahidrofurano-3-carboxamida*

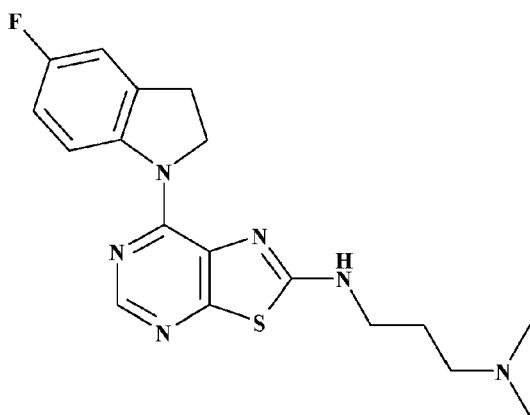


10

Se añadió ácido tetrahidro-3-furoico (30 mg, 0,250 mmol) a una suspensión agitada del ejemplo 83 (75 mg, 0,248 mmol), HATU (141 mg, 0,366 mol), DIPEA (0,29 ml, 1,57 mmol) y DMF (4 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para dar una suspensión naranja. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se purificó por HPLC para dar un sólido amarillo (12 mg, 13%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,50 (s, 2 H), 7,15 (dd, $J=9,16$, 2,75 Hz, 1 H), 7,02 (dd, $J=9,16$, 2,75 Hz, 1 H), 4,80 (t, $J=9,16$ Hz, 2 H), 4,58 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,23 (t, $J=8,24$ Hz, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 386,0.

20 **Ejemplo 85***

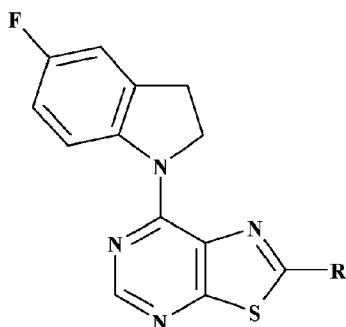
*N1-(7-(5-fluoroindolin-1-*i*l)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-*i*l)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina*



25

Se añadió cloruro de 3-dimetilamino-1-propilo (33 mg, 0,209 mmol) a una suspensión en agitación del intermedio 11 (50 mg, 0,174 mmol) y carbonato de potasio (47 mg, 0,348 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 24 horas a 80°C para dar una suspensión naranja. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se purificó por HPLC para dar un sólido amarillo (15 mg, 24%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,27 (m, 3 H), 7,08 (dd, $J=8,70$, 2,75 Hz, 1 H), 6,95 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 4,70 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 3,16 (t, $J=8,24$ Hz, 2 H), 2,28 (t, $J=6,87$, 2 H), 2,12 (s, 6 H), 1,71 (t, $J=7,10$ Hz, 2 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 373,2.

30 Los ejemplos 86-88 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 85 a partir del intermedio 11 y la amina apropiada

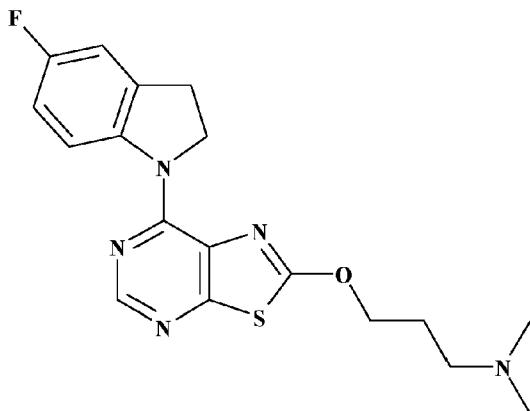


| Ejemplo N° | R | Denominaciones IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---------------------------------|--|
| 86* | | <i>N</i> -[7-(5-fluoroindolin-1-yl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]- <i>N,N</i> -dimethylpropan-1,3-diamina | 359,2 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,43 (t, J=5,50 Hz, NH), 8,31 (m, 2 H), 7,11 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 6,98 (td, J=9,16, 3,21 Hz, 1 H), 4,71 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 3,72 (c, J=5,95 Hz, 2 H), 3,32 (c, J=5,50 Hz, 2 H), 3,17 (t, J=9,20 Hz, 2 H), 2,81 (d, J=5,04 Hz, 6 H) |
| 87* | | 4-[7-(5-fluoroindolin-1-yl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]morpholina | 358,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,40 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 4,79 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 3,86 (t, J=5,04 Hz, 4 H), 3,61 (t, 4 H), 3,22 (s, 2 H) |
| 88* | | 7-(5-fluoroindolin-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazolo[5,4-d]pyrimidina | 371,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,40 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 4,79 (m, 2 H), 3,64 (m, 4 H), 3,21 (m, 2 H), 2,56 (s, 4 H), 2,38 (s, 3 H) |

Ejemplo 89*

5

3-((7-(5-Fluoroindolin-1-yl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropan-1-amina

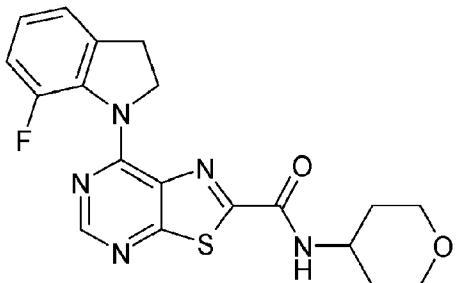


10 Se añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (6 mg, 0,149 mmol) a una solución de 3-dimetilamino-1-propanol (16 mg, 0,157 mmol) en THF (10 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se trató con el intermedio 11 (50 mg, 0,142 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recogió un precipitado verde que se secó por filtración al vacío y se purificó por HPLC. El producto se obtuvo como un sólido blanco (5 mg, 9%); RMN de ¹H (400 MHz, RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,97 - 2,05 (m, 2 H) 2,23 - 2,27 (m, 6 H) 2,45 (t, J=7,10 Hz, 2 H) 3,18 - 3,26 (m, 2 H) 4,58 (t, J=6,41 Hz, 2 H) 4,73 - 4,79 (m, 2 H) 6,87 - 6,96 (m, 2 H) 8,41 - 8,49 (m, 2 H); CL-EM: (MH⁺) 374,1.

15

Ejemplo 90*

7-(7-Fluoroindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



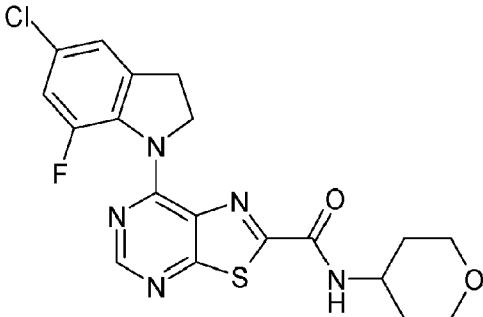
5

Se añadió cloruro de tionilo (2 ml) al intermedio 14 (75 mg, 0,24 mmol) y se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró para dar una goma naranja. Esta se recogió en DCM, se añadió 4-aminotetrahidropirano (48 mg, 0,48 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo. Se purificó mediante HPLC para dar un sólido amarillo (26 mg, 28%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,96 - 2,09 (m, 2 H), 3,30 (t, J =7,79 Hz, 2 H), 3,56 (td, J =11,56, 2,06 Hz, 2 H), 3,94 - 4,07 (m, 2 H), 4,12 - 4,28 (m, 1 H), 4,67 (t, J =7,80 Hz, 2 H), 6,92 - 7,05 (m, 2 H), 7,06 - 7,17 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 400,0.

10

Ejemplo 91*

7-(5-Cloro-7-fluoro-indolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

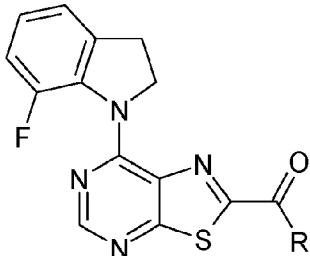


20

El ejemplo 91 se aisló como subproducto durante la formación del ejemplo 90. (7,1 mg); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,59 - 1,70 (m, 2 H), 2,04 (dd, J =12,59, 2,52 Hz, 2 H), 3,29 (t, J =7,79 Hz, 2 H), 3,57 (td, J =11,56, 2,06 Hz, 2 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 4,14 - 4,28 (m, 1 H), 4,69 (t, J =8,01 Hz, 2 H), 6,99 (d, J =7,80 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J =10,08, 1,83 Hz, 1 H), 7,13 (d, J =1,40 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 434 / 436

25

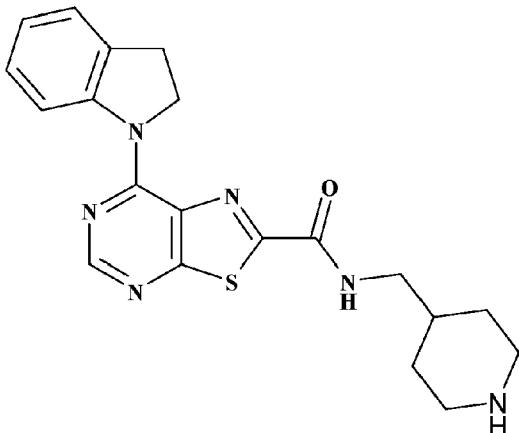
Los ejemplos 92 y 93 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 90 a partir del intermedio 14 y la amina apropiada



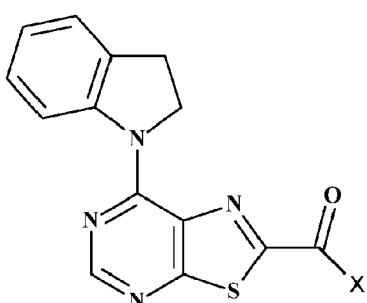
| Ejemplo Nº | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|--|---------------------------------|---|
| 92* | | <i>N</i> -(3-(dimethylamino)propyl)-7-(7-fluoroindolin-1-yl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 401,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80 (quin, <i>J</i> =6,18 Hz, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 2,47 (t, <i>J</i> =6,18 Hz, 2 H), 3,28 (t, <i>J</i> =7,80 Hz, 2 H), 3,61 (c, <i>J</i> =6,40 Hz, 2 H), 4,71 (t, <i>J</i> =7,80 Hz, 2 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 2 H), 8,62 (t ancho, <i>J</i> =5,00, 5,00 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H) |
| 93* | | 7-(7-fluoroindolin-1-yl)- <i>N</i> -(1-methyl-4-piperidinyl)metyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 427,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 1,70 - 1,79 (m, 2 H), 1,93 (td, <i>J</i> =11,68, 2,29 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,88 (m, <i>J</i> =11,90 Hz, 2 H), 3,27 (t, <i>J</i> =7,80 Hz, 2 H), 3,38 (t, <i>J</i> =6,64 Hz, 2 H), 4,65 (t, <i>J</i> =7,80 Hz, 2 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,22 (t, <i>J</i> =6,18 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H) |

Ejemplo 94*7-Indolin-1-yl-*N*-(4-piperidinyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida

5



Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) al intermedio 16 (50 mg, 0,17 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se concentró para dar un sólido de color naranja oscuro. El cloruro de ácido se recogió en DCM (2 ml), se añadió trietilamina (51 mg, 0,50 mmol) seguida de 4-(aminometil)-1-BOC-piperidina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió TFA (1 ml) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para dar un sólido amarillo (4,7 mg, 8%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=7,79 Hz, 2 H), 7,24 (t, *J*=6,41 Hz, 1 H), 7,11 (td, *J*=7,79, 1,83 Hz, 1 H), 4,84 (t, *J*=8,24 Hz, 2 H), 3,43 (t, *J*=6,87 Hz, 2 H), 3,37 (t, *J*=8,70 Hz, 2 H), 3,14 (dt, *J*=11,90, 4,10 Hz, 2 H), 2,64 (td, *J*=12,36, 2,75 Hz, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,28 (cd, *J*=11,91, 3,66 Hz, 2 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 395,1.

Ejemplos 95-104

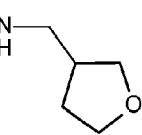
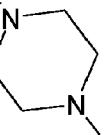
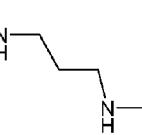
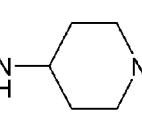
5

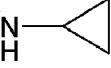
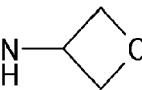
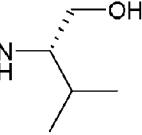
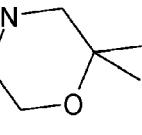
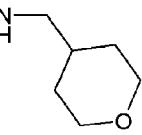
Los ejemplos 95-104 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 94 a partir del intermedio 16 y la amina apropiada, opcionalmente protegida con BOC. Procedimiento general: se añadió cloruro de tionilo (30 ml) al intermedio 16 (650 mg, 2,18 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos. La solución resultante se concentró para dar un sólido de color naranja oscuro. El cloruro de ácido se recogió en DCM (32 ml) y se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol). Se añadieron partes alícuotas a 11 viales de reacción que contenían una solución de la amina deseada (0,24 mmol) en DCM (0,2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

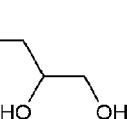
Elaboración de todos los ejemplos excepto los ejemplos 97 y 98: El sólido se recogió por filtración al vacío y se purificó por cromatografía en columna o CL-EM preparativa.

10

Elaboración de los ejemplos 97 y 98: Se añadió TFA (1 ml) a la mezcla y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por CL-EM preparativa.

| Ejemplo Nº | x | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---------------------------------|---|
| 95* |  | 7-(Indolin-1-yl)-N-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)triazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 382,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (t, J=6,40 Hz, NH), 8,63 (m, 2 H), 7,32 (d, J=7,30 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=8,70 Hz, 1 H), 7,05 (t, J=8,20 Hz, 1 H), 4,86 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,36 (t, J=6,40 Hz, 2 H), 3,30 (t, J=7,80 Hz, 2 H), 1,84 (m, 3 H), 1,59 (m, 1 H) |
| 96* |  | (7-indolin-1-yl)triazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-(4-methylpiperazin-1-yl)methanone | 381,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,64 (d, J=8,70 Hz, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,10 (td, J=6,87, 0,92 Hz, 1 H), 4,74 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 4,37 (t, J=4,58 Hz, 2 H), 3,88 (t, J=5,04 Hz, 2 H), 3,33 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 2,55 (dt, J=13,62, 5,09 Hz, 4 H), 2,37 (s, 3 H) |
| 97* |  | 7-indolin-1-yl-N-[3-(methylamino)propyl]triazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 369,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (s ancho, NH), 8,68 (m, 2 H), 7,37 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=7,33 Hz, 1 H), 7,10 (td, J=7,78, 0,92 Hz, 1 H), 4,89 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 3,42 (t, J=6,41 Hz, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,57 (t, J=6,41 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,72 (t, J=6,87 Hz, 2 H) |
| 98* |  | 7-indolin-1-yl-N-(4-piperidyl)triazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 381,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,65 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=7,78 Hz, 2 H), 7,12 (td, J=7,33, 1,37 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=8,70 Hz, NH), 4,83 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 3,37 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 3,16 (dt, J=12,82, 3,66 Hz, 2 H), 2,79 (td, J=11,91, 1,83 Hz, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,54 (cd, J=13,30, 4,12 Hz, 2 H) |

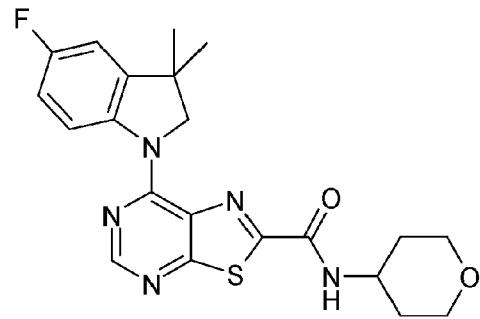
| Ejemplo Nº | x | Denominación IUPAC | CL- EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|---------------|---|--|---|---|
| 99* |  | <i>N</i> -ciclopropil-7-indolin-1-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 338,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,00 (m, 1 H), 8,66 (m, 2 H), 7,35 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 1 H), 7,26 (td, <i>J</i> =7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,09 (td, <i>J</i> =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 4,87 (t, <i>J</i> =8,24 Hz, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 0,74 (s, 4 H) |
| 100* |  | 7-indolin-1-yl- <i>N</i> -(oxetan-3-yl)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 354,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,54 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, NH), 8,64 (m, 2 H), 7,34 (d, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,24 (td, <i>J</i> =7,79, 1,37 Hz, 1 H), 7,07 (td, <i>J</i> =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 5,07 (sxt, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 4,90 (t, <i>J</i> =8,24 Hz, 2 H), 4,76 (t, <i>J</i> =7,79 Hz, 2 H), 4,73 (t, <i>J</i> =6,87 Hz, 2 H), 3,34 (t, <i>J</i> =8,70 Hz, 2 H) |
| 101* |  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(hidroximetil)-2-methylpropyl]-7-indolin-1-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 384,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,65 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> =9,62 Hz, NH), 7,35 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> =7,79 Hz, 1 H), 7,09 (t, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 4,88 (m, 3 H), 3,79 (m, 1 H), 3,62 (t, <i>J</i> =5,04 Hz, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 3 H), 0,91 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 3 H) |
| 102* |  | (2,2-dimethylmorpholin-4-yl)-(7-indolin-1-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-yl)metanona | 396,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,69 (s, 1 H), 8,61 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =7,79 Hz, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,09 (t, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 4,73 (c, <i>J</i> =7,79 Hz, 2 H), 4,24 (dd, <i>J</i> =5,95, 4,58 Hz, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 3,76 (c, <i>J</i> =4,58 Hz, 2 H), 3,56 (s, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 1,20 (d, <i>J</i> =4,58 Hz, 7 H) |
| 103* |  | 7-indolin-1-yl- <i>N</i> -(tetrahydropiran-4-ylmethyl)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 396,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,05 (t, <i>J</i> =6,41 Hz, NH), 8,67 (m, 2 H), 7,36 (d, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 7,08 (td, <i>J</i> =7,78, 0,92 Hz, 1 H), 4,89 (t, <i>J</i> =8,47 Hz, 2 H), 3,85 (dt, <i>J</i> =10,10, 4,60 Hz, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 3,26 (d, <i>J</i> =6,41 Hz, 5 H), 1,88 (m, 1 H), 1,60 (m, 2 H), 1,22 (cd, <i>J</i> =12,40, 10,50 Hz, 2 H) |

| Ejemplo N° | x | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|--|---------------------------------|---|
| 104* |  | <i>N</i> -(2,3-dihidroxipropil)-7-indolin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 372,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,90 (t, J=6,41 Hz, NH), 8,68 (m, 2 H), 7,36 (d, J=6,87 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=8,24 Hz, 1 H), 7,09 (t, J=7,79 Hz, 1 H), 4,97 (d, J=5,04 Hz, 1 H), 4,89 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 4,73 (t, J=5,95 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,39 (s, 4 H), 3,29 (m, 2 H) |

Ejemplo 105*

7-(5-Fluoro-3,3-dimetil-indolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

5



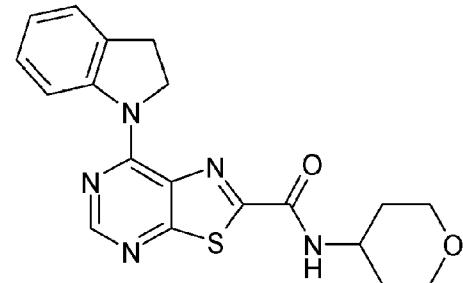
Se combinaron 5-fluoro-3,3-dimetil-indolina (28mg, 0,17 mmol), el intermedio 18 (50 mg, 0,17 mmol) y propan-2-ol (2 ml), se sellaron en un tubo de microondas y se calentaron a 80°C en un bloque de calentamiento durante 4 horas. La mezcla se enfrió, momento en el que se formó un precipitado amarillo. Se recogió mediante filtración al vacío, se cargó en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de 0-5% de MeOH en DCM) para dar un sólido amarillo (24 mg, 33%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 6 H), 1,76 - 1,85 (m, 4 H), 3,36 - 3,45 (m, 2 H), 3,85 - 3,96 (m, 2 H), 3,97 - 4,14 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 7,11 (td, J=9,16, 2,75 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 8,57 (dd, J=8,93, 4,81 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 428,1.

10

Ejemplo 106*

7-Indolin-1-il-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

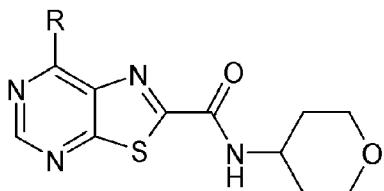
15



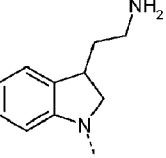
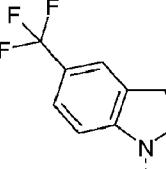
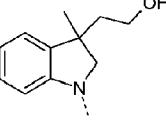
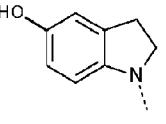
20

El intermedio 18 (50 mg, 0,17 mmol), indolina (20 mg, 0,17 mmol) y propan-2-ol (2 ml) se combinaron, se sellaron en un tubo de microondas y se calentaron térmicamente a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, momento en el que se formó un precipitado amarillo. Este se recogió y se secó mediante filtración al vacío hasta obtener un sólido amarillo (45 mg, 70%); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 - 1,86 (m, 4 H), 3,34 - 3,37 (m, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 2 H), 3,87 - 3,96 (m, 2 H), 4,02 - 4,19 (m, 1 H), 4,91 (t, J=8,40 Hz, 2 H), 7,09 (td, J=7,33, 0,92 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=7,33 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 8,62 - 8,71 (m, 2 H), 8,77 (d, J=8,70 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 382,0.

Los ejemplos 107-113 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 105 a partir del intermedio 18 y la indolina apropiada.



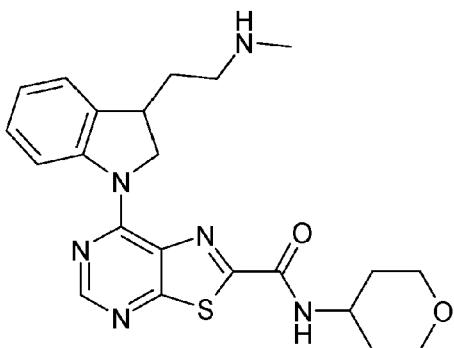
| Ejemplo Nº | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---------------------------------|---|
| 107* | | 7-(5'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 426,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,21 - 1,26 (m, 4 H), 1,61 - 1,71 (m, 2 H), 2,06 (dd, <i>J</i> =12,36, 2,29 Hz, 2 H), 3,57 (td, <i>J</i> =11,68, 2,29 Hz, 2 H), 4,01 - 4,08 (m, 2 H), 4,18 - 4,29 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 6,48 (dd, <i>J</i> =8,24, 2,75 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 6,95 (td, <i>J</i> =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 8,64 (dd, <i>J</i> =8,93, 4,81 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H) |
| 108* | | 7-espiro[indolin-3,4'-tetrahidropiran]-1-il-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 452,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60 (d, <i>J</i> =12,82 Hz, 2 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,78 - 1,85 (m, 2 H), 1,95 (td, <i>J</i> =12,82, 4,58 Hz, 2 H), 3,41 (td, <i>J</i> =11,45, 2,29 Hz, 2 H), 3,59 (t, <i>J</i> =11,45 Hz, 2 H), 3,84 - 3,92 (m, 4 H), 3,96 - 4,08 (m, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 8,61 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 8,64 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H) |
| 109* | | 7-[3-(hidroximetil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 412,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,69 - 1,78 (m, 2 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 3,57 (td, <i>J</i> =11,79, 1,60 Hz, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,88 (dd, <i>J</i> =11,00, 6,90 Hz, 1 H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,50, 5,00 Hz, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 2 H), 4,17 - 4,31 (m, 1 H), 4,79 - 4,94 (m, 2 H), 7,06 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 8,65 - 8,73 (m, 2 H) |
| 110* | | 7-[3-(2-hidroxietil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 426,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,67 - 1,82 (m, 5 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 3,53 - 3,65 (m, 3 H), 3,88 (d, <i>J</i> =10,99 Hz, 2 H), 3,97-4,09 (m, 1 H), 4,56 (dd, <i>J</i> =12,36, 5,95 Hz, 1 H), 4,62 (t, <i>J</i> =5,27 Hz, 1 H), 5,03 (dd, <i>J</i> =12,40, 9,20 Hz, 1 H), 7,08 (td, <i>J</i> =7,44, 1,14 Hz, 1 H), 7,25 (t, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,34 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H) |

| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|--|---------------------------------|---|
| 111* |  | 7-[3-(2-aminoethyl)indolin-1-yl]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 425,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,76 - 1,86 (m, 1 H), 1,99 - 2,10 (m, 3 H), 2,83 - 3,01 (m, 2 H), 3,52 - 3,67 (m, 3 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 4,16 - 4,30 (m, 1 H), 4,53 (dd, <i>J</i> =11,91, 5,95 Hz, 1 H), 4,96 (dd, <i>J</i> =11,91, 9,16 Hz, 1 H), 7,06 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 7,11 (td, <i>J</i> =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 8,60 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H) |
| 112* |  | N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(5-(trifluorometil)indolin-1-yl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,79 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 4,96 (t, <i>J</i> =8,47 Hz, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,93 (d, <i>J</i> =10,99 Hz, 2 H), 3,41 (m, 4 H), 1,84 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H) |
| 113* |  | 7-[3-(2-hidroxietil)-3-metilindolin-1-yl]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 440,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,47 (s, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 2 H), 2,02 - 2,07 (m, 4 H), 3,56 (m, 2 H), 3,76 - 3,82 (m, 2 H), 3,97 - 4,05 (m, 2 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 4,51 (d, <i>J</i> =11,90 Hz, 1 H), 5,02 (d, <i>J</i> =11,91 Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H) |
| 114* |  | 7-(5-hidroxiindolin-1-yl)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 398 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 4 H), 3,26 (t, <i>J</i> =8,24 Hz, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 3,86 - 3,95 (m, 2 H), 4,82 - 4,89 (m, 2 H), 6,66 (dd, <i>J</i> =8,70, 2,29 Hz, 1 H), 6,77 (d, <i>J</i> =2,29 Hz, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,73 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), |

Ejemplo 115*

7-[3-(2-(Metilamino)etil)indolin-1-yl]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

5

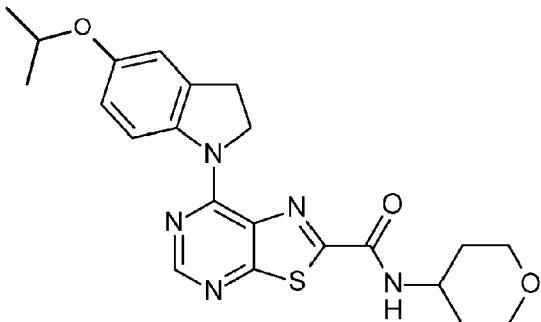


A una solución del ejemplo 110 (23 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se añadió trietilamina (15 μ l, 0,1 mmol) y cloruro de mesilo (6 mg, 0,05 mmol) y se agitó durante 45 min. Se añadió una solución al 33% de metilamina en EtOH (1 ml) y se

agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se sometió a purificación mediante HPLC para dar 7-[3-[2(metilamino)ethyl]indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida (8,8 mg, 37%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,85 - 1,91 (m, 1 H), 2,01 - 2,05 (m, 2 H), 2,11 - 2,16 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,77 - 2,94 (m, 2 H), 3,50 - 3,66 (m, 3 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 - 4,29 (m, 1 H), 4,52 (dd, J =11,91, 5,50 Hz, 1 H), 4,92 (dd, J =11,91, 9,16 Hz, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 8,61 (d, J =8,24 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 439,1.

Ejemplo 116*

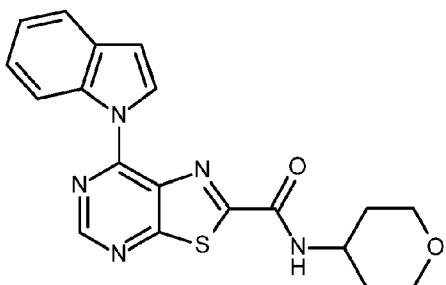
10 7-(5-Isopropoxiindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



15 El ejemplo 114 (26 mg, 0,06 mmol), K_2CO_3 (18 mg, 0,13 mmol) y 2-bromopropano (9 μl , 0,09 mmol) se agitaron en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron otros 2 equivalentes de 2-bromopropano y 1 equivalente de K_2CO_3 y se continuó con la agitación durante otras 4 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con agua y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó un sólido amarillo (25 mg, 94%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,22 - 1,31 (m, 6 H), 1,70 - 1,87 (m, 4 H), 3,24 - 3,47 (m, 4 H), 3,84 - 3,99 (m, 2 H), 4,08 (d, J =7,78 Hz, 1 H), 4,50 - 4,67 (m, 1 H), 4,88 (t, J =8,24 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J =8,93, 2,52 Hz, 1 H), 6,95 (d, J =2,29 Hz, 1 H), 8,57 (d, J =9,16 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,74 (d, J =8,70 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 440.

Ejemplo 117*

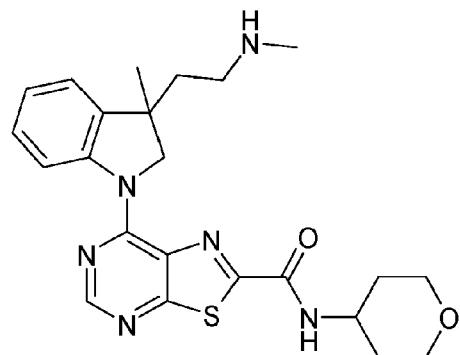
25 7-Indol-1-il-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



30 A una solución del intermedio 18 (50 mg, 0,17 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió indol (20 mg, 0,17 mmol), Cs_2CO_3 (109 mg, 0,34 mmol) y Xantphos (9,7 mg, 0,017 mmol). La mezcla se desgasificó antes de añadir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7,7 mg, 0,0085 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente del 0 al 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar un sólido marrón, que se trituró con metanol y se secó para dar un sólido blancuzco (25 mg, 39%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,65 - 1,85 (m, 2 H), 2,09 (dd, J =12,59, 2,06 Hz, 2 H), 3,59 (td, J =11,91, 2,29 Hz, 2 H), 4,07 (dd, J =9,85, 2,06 Hz, 2 H), 4,19 - 4,37 (m, 1 H), 6,91 (d, J =3,66 Hz, 1 H), 7,14 (d, J =8,24 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,69 (d, J =6,87 Hz, 1 H), 8,90 (d, J =3,66 Hz, 1 H), 8,94 - 9,00 (m, 1 H), 9,05 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 380.

Ejemplo 118*

7-[3-Metil-3-[2-(metilamino)etil]indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

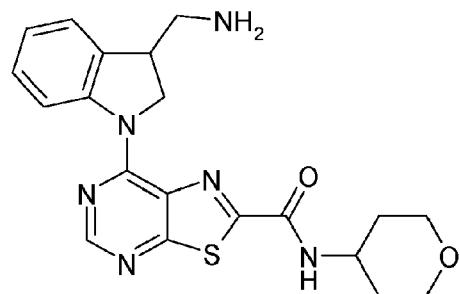


5

El ejemplo 118 se preparó de forma análoga al ejemplo 115 del ejemplo 113. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,86 - 2,00 (m, 2 H), 2,00 - 2,10 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,43 - 2,53 (m, 1 H), 2,57 - 2,67 (m, 1 H), 3,55 (td, J =11,68, 1,83 Hz, 2 H), 4,02 (d, J =11,45 Hz, 2 H), 4,16 - 4,30 (m, 1 H), 4,42 (d, J =11,45 Hz, 1 H), 4,76 (d, J =11,45 Hz, 1 H), 7,05 - 7,16 (m, 2 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 8,55 (d, J =8,24 Hz, 1 H), 8,62 - 8,67 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 453,1.

Ejemplo 119*

7-[3-(Aminometil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

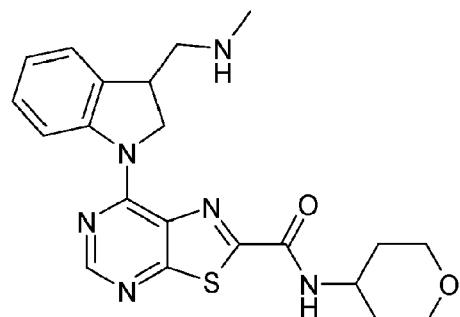


A una solución del ejemplo 109 (50 mg, 0,12 mmol) en THF (3 ml) se añadió trietilamina (35 μl , 2,4 mmol) y cloruro de mesilo (10 μl , 0,12 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró, se recogió en DMF y se añadió ftalimida de potasio (27 mg, 0,15 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se añadió EtOAc y agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró. El residuo se recogió en EtOH, se añadieron 2 equivalentes de hidracina y se calentó a refljo durante 3 horas. La mezcla se enfrió, el sólido precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. La purificación por CL-EM dio el producto deseado (2,3 mg, 5%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 2 H), 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 1 H), 3,09 - 3,20 (m, 1 H), 3,51 - 3,64 (m, 3 H), 4,03 (m, J =10,50 Hz, 2 H), 4,19 - 4,29 (m, 1 H), 4,76 (dd, J =11,90, 4,60 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J =11,90, 9,20 Hz, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 7,26 (d, J =5,04 Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 8,63 - 8,70 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 411,1.

Ejemplo 120*

30

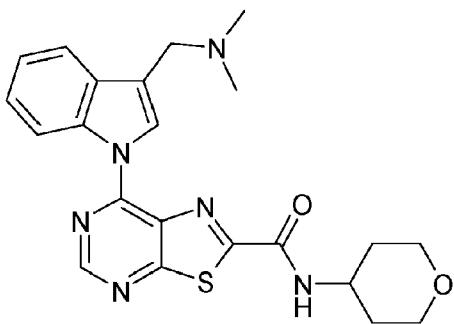
7-[3-(Metilaminometil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



A una solución del ejemplo 109 (50 mg, 0,12 mmol) en THF (3 ml) se añadió trietilamina (35 μ l, 2,4 mmol) y cloruro de mesilo (10 μ l, 0,12 mmol) y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió un exceso de metilamina al 33% en etanol, se cerró el vial y se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró y se sometió a purificación por HPLC para dar 7-[3-(metilaminometil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida (12,6 mg, 24%); RMN de 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 (dd, J =12,82, 3,66 Hz, 2 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,82 (dd, J =11,91, 8,70 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J =11,68, 4,81 Hz, 1 H), 3,56 (td, J =11,68, 2,29 Hz, 2 H), 3,63 - 3,72 (m, 1 H), 3,99 - 4,06 (m, 2 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 4,76 (dd, J =11,91, 5,50 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J =11,90, 9,20 Hz, 1 H), 7,11 (td, J =7,30, 1,40 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 8,63 - 8,70 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 425,0.

10 **Ejemplo 121***

7-[3-[(Dimetilamino)metil]indol-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



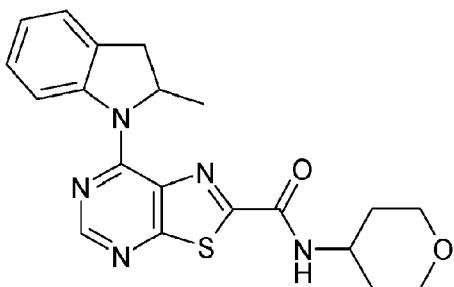
15

A una solución del ejemplo 109 (100 mg, 0,24 mmol) en THF (5 ml) se añadió, a 0°C, peryodinano de Dess-Martin (113 mg, 0,27 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. El residuo se recogió en DCM (5 ml), se añadió dimetilamina (40 mg, 0,48 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (78 mg, 0,37 mmol) y ácido acético (15 mg, 0,25 mmol) y se agitó durante la noche. El análisis indicó la oxidación de la indolina a indol. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC para dar 7-[3-[(dimetilamino)metil]indol-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida (1,7 mg, 2%); RMN de 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74 - 1,83 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 2,40 (s, 6 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 4,21 - 4,34 (m, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,97 (d, J =8,70 Hz, 1 H), 9,00 - 9,02 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 437,1.

20 **Ejemplo 122***

7-(2-Metilindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

25

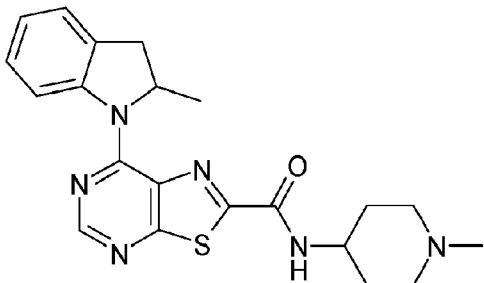


30

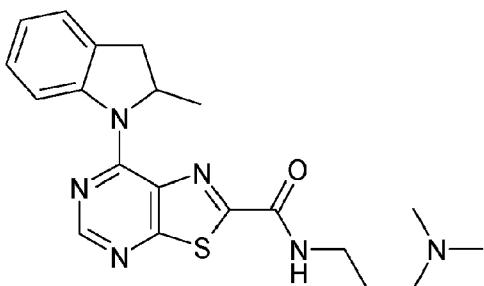
Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) al intermedio 36 (200 mg, 0,64 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró y se recogió en DCM. A la solución se añadió trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (194 mg, 1,9 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente del 15-45% de EtOAc en éter de pet.) proporcionando un sólido de color amarillo claro (56 mg, 22%); RMN de 1 H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J =6,41 Hz, 3 H), 1,68 - 1,84 (m, 4 H), 2,85 (d, J =15,57 Hz, 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 2 H), 3,50 (dd, J =15,80, 8,93 Hz, 1 H), 3,80 - 3,92 (m, 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 6,01 - 6,11 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 8,55 - 8,66 (m, 3 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 396,1.

Ejemplo 123*

7-(2-Metilindolin-1-il)-N-(1-metil-4-piperidil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



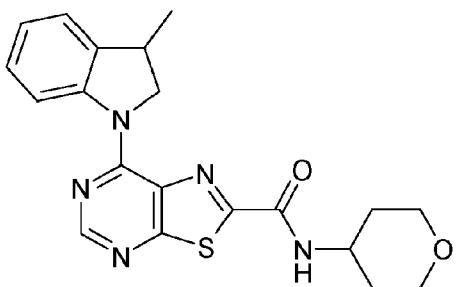
El ejemplo 123 se preparó de forma análoga al ejemplo 122 a partir del intermedio 36 y 1-metilpiperidin-4-amina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (d, $J=6,41$ Hz, 3 H), 1,71 - 1,89 (m, 4 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,75 - 2,85 (m, 2 H), 2,89 (d, $J=15,57$ Hz, 1 H), 3,54 (dd, $J=15,57, 8,70$ Hz, 1 H), 3,73 - 3,91 (m, 1 H), 6,04 - 6,19 (m, 1 H), 7,12 (td, $J=7,33, 0,92$ Hz, 1 H), 7,30 (t, $J=7,56$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 409,2.

Ejemplo 124*

El ejemplo 124 se preparó de forma análoga al ejemplo 122 a partir del intermedio 36 y N,N-dimetil-3-propilamina. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (d, $J=6,41$ Hz, 3 H), 1,91 (s ancho, 3 H), 2,39 (s ancho, 6 H), 2,63 (s ancho, 2 H), 2,82 - 2,91 (m, 1 H), 3,51 - 3,62 (m, 3 H), 3,66 - 3,78 (m, 1 H), 5,92 - 6,02 (m, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 8,42 (s ancho, 1 H), 8,62 - 8,72 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 397,1.

Ejemplo 125*

7-(3-Metilindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

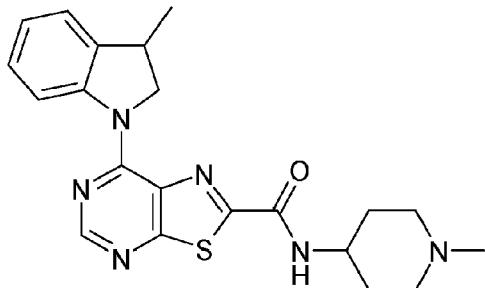


El ejemplo 125 se preparó de forma análoga al ejemplo 122 a partir del intermedio 35 y 4-aminotetrahidropirano. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 (d, $J=6,90$ Hz, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 2,07 (m, $J=12,40, 2,30$ Hz, 2 H), 2,08 (s, 1 H), 3,58 (td, $J=11,68, 2,29$ Hz, 2 H), 3,61 - 3,71 (m, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,31 (dd, $J=11,45, 6,41$ Hz, 1 H), 5,01 (dd, $J=11,91, 9,16$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 7,14 (td, $J=7,30, 1,00$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 8,59 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 396,1.

Ejemplo 126*

7-(3-Metilindolin-1-il)-N-(1-metil-4-piperidil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

5

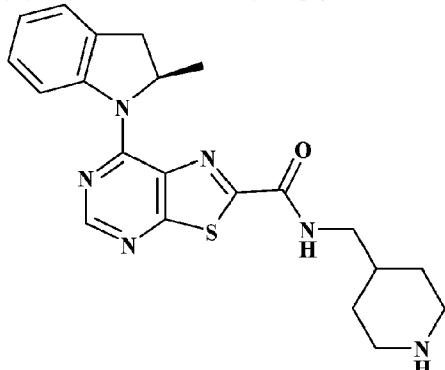


El ejemplo 126 se preparó de forma análoga al ejemplo 122 a partir del intermedio 35 y 1-metilpiperidin-4-amina. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (d, $J=6,90$ Hz, 3 H), 1,62 - 1,70 (m, 2 H), 2,10 (dd, $J=12,82, 4,12$ Hz, 2 H), 2,21 (t, $J=11,22$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,77 - 2,92 (m, 2 H), 3,59 - 3,70 (m, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 4,30 (dd, $J=11,40, 6,90$ Hz, 1 H), 5,01 (dd, $J=11,68, 9,39$ Hz, 1 H), 6,95 - 7,07 (m, 1 H), 7,13 (td, $J=7,33, 0,92$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 8,60 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 409,2.

Ejemplo 127*

15

(R)-7-(2-Metilindolin-1-il)-N-(piperidin-4-ilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

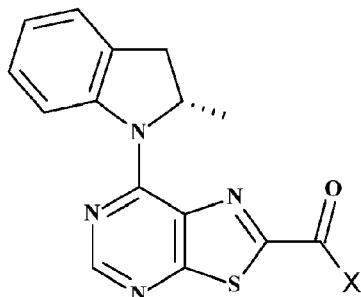


El intermedio 43 (350 mg, 1,08 mmol) y SOCl_2 (10 ml) se calentaron a reflujo durante 3 horas. La solución resultante se concentró para dar una goma de color naranja oscuro. El cloruro de ácido se recogió en DCM (10 ml) y se añadió una parte alícuota de 1,4 ml de la solución resultante a un vial de reacción que contenía una solución de trietilamina (0,20 ml, 1,57 mmol) y 4-aminometil-1-BOC-piperidina (168 mg, 7,87 mmol). La mezcla se agitó durante la noche para dar una solución verde. Se trató con TFA (1 ml) y se dejó en agitación durante 30 minutos. A la solución resultante se añadió NaHCO_3 (ac.) sat. (5 ml) hasta alcanzar un pH de 7. La capa orgánica se separó y se concentró antes de enviarla a la purificación por HPLC. El producto, (R)-7-(2-metilindolin-1-il)-N-(piperidin-4-ilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida, se obtuvo como un sólido amarillo tras la purificación (30,2 mg, 14%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,59 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 7,25 (t, $J=8,70$ Hz, 1 H), 7,11 (t, $J=8,20$ Hz, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 3,54 (dd, $J=15,11, 8,70$ Hz, 1 H), 3,42 (dd, $J=13,74, 6,87$ Hz, 2 H), 3,27 (m, 2 H), 2,84 (d, $J=15,57$ Hz, 1 H), 2,75 (t, $J=13,30$ Hz, 2 H), 1,89 (m, 3 H), 1,47 (m, 2 H), 1,42 (d, $J=5,95$ Hz, 4 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 409,1.

Los ejemplos 128-129 se produjeron de forma análoga al ejemplo 127, a partir del intermedio 43 y la amina apropiada, protegida con BOC. El ejemplo 130 se preparó de forma análoga al ejemplo 122 a partir del intermedio 43 y 4-aminotetrahidropirano.

| Ejemplo N° | Estructura | Denominación IUPAC | CL- EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|------------|---|---|---|
| 128* | | <i>N</i> -[3-(methylamino)propyl]-7-[(2 <i>R</i>)-2-methylindolin-1-yl]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 383,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,65 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,47 (t, <i>J</i> =6,40 Hz, NH), 7,30 (m, 2 H), 7,10 (td, <i>J</i> =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 5,87 (m, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 3,53 (dd, <i>J</i> =16,03, 9,16 Hz, 1 H), 2,82 (m, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,83 (quin, <i>J</i> =5,95 Hz, 3 H), 1,39 (d, <i>J</i> =5,95 Hz, 3 H) |
| 129* | | 7-[(2 <i>R</i>)-2-methylindolin-1-yl]- <i>N</i> -(4-piperidyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 395,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,63 (s, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,33 Hz, 2 H), 7,10 (td, <i>J</i> =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, NH), 5,71 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 3,54 (dd, <i>J</i> =15,57, 8,70 Hz, 1 H), 3,11 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 2,07 (t, <i>J</i> =13,70 Hz, 2 H), 1,52 (cd, <i>J</i> =11,45, 4,12 Hz, 2 H), 1,43 (d, <i>J</i> =5,95 Hz, 3 H) |
| 130* | | 7-[(2 <i>R</i>)-2-methylindolin-1-yl]- <i>N</i> -tetrahydropiran-4-yltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 396,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,63 (s, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 7,31 (m, <i>J</i> =7,80 Hz, 2 H), 7,11 (td, <i>J</i> =7,79, 0,92 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 5,70 (m, 1 H), 4,21 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 4,01 (dc, <i>J</i> =13,28, 3,21 Hz, 2 H), 3,56 (m, 3 H), 2,83 (d, <i>J</i> =15,57 Hz, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,65 (s, 2 H), 1,43 (d, <i>J</i> =6,41 Hz, 3 H) |

Los ejemplos 131-134 se produjeron de forma análoga al ejemplo 127, a partir de ácido (S)-7-(2-methylindolin-1-yl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico, producido a su vez de forma análoga al intermedio 43, y la amina apropiada



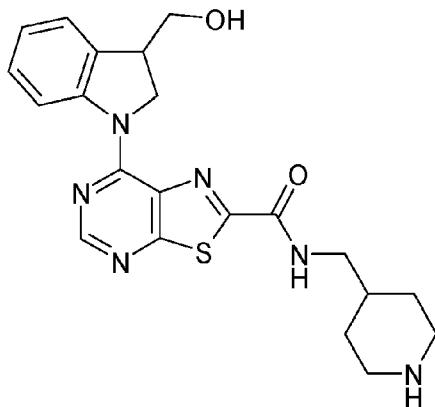
| Ejemplo N° | X | Denominación IUPAC | CL- EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---|---|
| 131* | | <i>N</i> -[3-(methylamino)propyl]-7-[(2 <i>S</i>)-2-methylindolin-1-yl]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 383,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,34 (t, <i>J</i> =5,04 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,10 (td, <i>J</i> =7,33, 1,37 Hz, 1 H), 5,87 (m, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 3,53 (dd, <i>J</i> =16,49, 9,16 Hz, 1 H), 2,87 (m, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 1,90 (quin, <i>J</i> =6,41 Hz, 2 H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,41 Hz, 3 H) |

| Ejemplo N° | X | Denominación IUPAC | CL- EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|--|---|--|
| 132* | | 7-[(2S)-2-methylindolin-1-yl]-N-(4-piperidyl)triazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 395,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,30 (s, 2 H), 7,11 (td, <i>J</i> =7,79, 0,92 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> =9,16 Hz, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,54 (dd, <i>J</i> =16,03, 8,24 Hz, 1 H), 3,14 (dc, <i>J</i> =12,36, 4,12 Hz, 2 H), 2,79 (m, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,55 (c, <i>J</i> =11,91 Hz, 2 H), 1,44 (d, <i>J</i> =6,41 Hz, 3 H) |
| 133* | | 7-[(2S)-2-methylindolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yltriazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 396,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> =7,79 Hz, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 4,02 (dc, <i>J</i> =11,91, 3,66 Hz, 2 H), 3,57 (m, 3 H), 2,84 (d, <i>J</i> =15,11 Hz, 1 H), 2,06 (m, 2 H), 1,65 (s, 2 H), 1,44 (d, <i>J</i> =6,41 Hz, 3 H) |
| 134* | | 7-[(2R)-2-methylindolin-1-yl]-N-(4-piperidylmethyl)triazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida | 409,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,79 Hz, 2 H), 7,21 (t, <i>J</i> =6,41 Hz, 1 H), 7,12 (td, <i>J</i> =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 3,54 (dd, <i>J</i> =15,57, 8,70 Hz, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,19 (dt, <i>J</i> =11,91, 3,21 Hz, 2 H), 2,83 (d, <i>J</i> =15,11 Hz, 1 H), 2,67 (td, <i>J</i> =13,28, 1,83 Hz, 2 H), 1,87 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,43 (d, <i>J</i> =6,41 Hz, 3 H), 1,34 (cd, <i>J</i> =12,36, 3,66 Hz, 2 H) |

Ejemplo 135*

7-[3-(Hidroximetil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

5



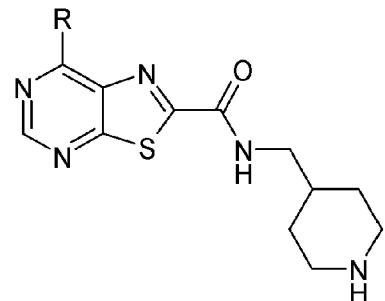
10 El intermedio 45 (50 mg, 0,12 mmol), el intermedio 29 (18 mg, 0,12 mmol) y propan-2-ol (2 ml) se sellaron en un vial y se calentaron a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y se eliminó el grupo BOC utilizando TFA (1 ml) en DCM (5 ml). La mezcla se neutralizó con NaHCO₃(ac)₃ sat., se separó la capa orgánica, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante CL-EM preparativa para dar un sólido amarillo (19 mg, 36%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28- 1,44 (m, 2 H), 1,69 - 1,78 (m, 2 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 2,59 - 2,69 (m, 2 H), 3,12 (td, *J*=8,01, 4,12 Hz, 2 H), 3,38 (dt, *J*=13,51, 5,84 Hz, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 1 H), 3,70 - 3,81 (m, 2 H), 3,94 - 4,02 (m, 1 H), 4,81 - 4,95 (m, 2 H),

7,09 (td, $J=7,30, 0,90$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,40 (t ancho, $J=6,00, 6,00$ Hz, 1 H), 8,62 - 8,69 (m, 2 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 425,1.

Ejemplos 136-146

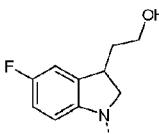
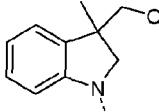
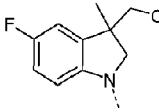
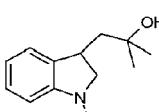
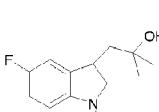
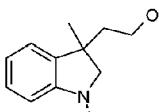
5

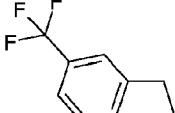
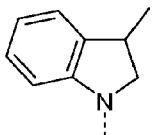
Los ejemplos 136-146 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 135 a partir del intermedio 45 y la indolina apropiada



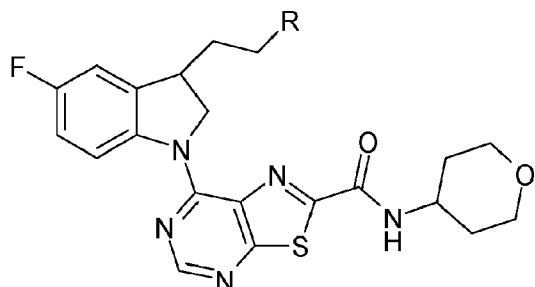
10

| Ejemplo N° | R (Denominación IUPAC) | CL-EM (ESI): (MH^+) | RMN de ^1H |
|------------|--|--------------------------------|--|
| 136* | (7-[3-(2-hidroxietil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 439,1 | RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,56 - 1,71 (m, 4 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 2,19 - 2,28 (m, 1 H), 2,66 - 2,74 (m, 2 H), 3,13 - 3,23 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,77 - 3,84 (m, 1 H), 3,89 - 3,96 (m, 1 H), 4,76 (dd, $J=12,80, 9,60$ Hz, 1 H), 7,11 (td, $J=7,33, 0,92$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 8,73 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) |
| 137* | (7-[(2S)-2-(hidroximetil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 425,0 | RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,30 - 1,43 (m, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 1 H), 2,61 (tdd, $J=11,91, 11,91, 4,81, 2,52$ Hz, 2 H), 3,02 - 3,15 (m, 2 H), 3,19 (d, $J=15,57$ Hz, 1 H), 3,27 (dt, $J=13,74, 4,58$ Hz, 1 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 4,09 (dd, $J=9,16, 3,66$ Hz, 1 H), 5,52 - 5,60 (m, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,30 (t, $J=8,01$ Hz, 2 H), 7,59 - 7,72 (m, 1 H), 8,38 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H) |
| 138* | (7-[(2R)-2-(hidroximetil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 425,0 | RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,28 - 1,41 (m, 1 H), 1,44 - 1,58 (m, 1 H), 1,70 (t, $J=12,14$ Hz, 2 H), 1,75 - 1,87 (m, 1 H), 2,60 (tdd, $J=11,91, 11,91, 4,58, 2,75$ Hz, 2 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 3,18 (d, $J=16,03$ Hz, 1 H), 3,27 (dt, $J=13,28, 4,58$ Hz, 1 H), 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 3,55 - 3,68 (m, 2 H), 4,09 (dd, $J=9,39, 3,89$ Hz, 1 H), 5,56 (td, $J=8,13, 3,89$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,29 (t, $J=8,01$ Hz, 2 H), 7,59 - 7,75 (m, 1 H), 8,38 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H) |

| Ejemplo N° | R (Denominación IUPAC) | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---------------------------------------|--|
| 139* |  (7-[5-fluoro-3-(2-hidroxietil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 457,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,59 - 1,73 (m, 4 H), 1,78 - 1,93 (m, 2 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 2,73 (s ancho, 2 H), 2,98 - 3,00 (m, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 2 H), 3,49 - 3,60 (m, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 1 H), 3,79 (td, J=9,27, 3,43 Hz, 1 H), 3,92 (ddd, J=9,96, 5,61, 4,12 Hz, 1 H), 4,76 (dd, J=12,36, 7,33 Hz, 1 H), 5,23 (dd, J=12,59, 9,39 Hz, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,70 (dd, J=8,70, 4,58 Hz, 1 H) |
| 140* |  (7-[3-(hidroximetil)-3-metilindolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 439,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 - 1,50 (m, 5 H), 1,73 - 1,95 (m, 3 H), 2,61 - 2,74 (m, 2 H), 3,13 - 3,25 (m, 2 H), 3,32 - 3,44 (m, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 1 H), 3,70 (c, J=10,30 Hz, 2 H), 4,37 (d, J=11,90 Hz, 1 H), 5,08 (d, J=11,90 Hz, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 8,61 - 8,68 (m, 2 H) |
| 141* |  (7-[5-fluoro-3-(hidroximetil)-3-metilindolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 457,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 - 1,14 (m, 2 H), 1,40 (s, 3 H), 1,55 - 1,77 (m, 3 H), 2,35 - 2,48 (m, 2 H), 2,93 (d, J=12,36 Hz, 2 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,48 - 3,57 (m, 2 H), 4,48 (d, J=12,82 Hz, 1 H), 4,88 (d, J=12,80 Hz, 1 H), 7,12 (td, J=8,93, 2,75 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J=8,93, 4,81 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,79 - 8,90 (m, 1 H) |
| 142* |  (7-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 467,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,60 - 1,72 (m, 4 H), 1,82 - 1,94 (m, 2 H), 1,95 - 2,02 (m, 1 H), 2,66 - 2,76 (m, 3 H), 3,21 (td, J=7,33, 3,21 Hz, 2 H), 3,43 - 3,50 (m, 1 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 4,73 (dd, J=12,80, 7,30 Hz, 1 H), 5,19 (dd, J=12,80, 9,20 Hz, 1 H), 7,09 (td, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 8,72 (d, J=8,20 Hz, 1 H) |
| 143* |  (7-[5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metil-propil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 485,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 - 1,20 (m, 2 H), 1,24 (s, 6 H), 1,59 - 1,78 (m, 4 H), 1,97 - 2,10 (m, 1 H), 2,46 (s ancho, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 2 H), 3,63 - 3,77 (m, 1 H), 4,59 - 4,65 (m, 1 H), 5,17 - 5,30 (m, 1 H), 7,10 (td, J=9,10, 2,80 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=9,20, 2,30 Hz, 1 H), 8,46 (t, J=6,00 Hz, 1 H), 8,60 (dd, J=9,20, 5,00 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H) |
| 144* |  (7-[3-(2-hidroxietil)-3-metilindolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 453,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 1,55 - 1,74 (m, 4 H), 1,82 - 1,96 (m, 2 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 2,63 - 2,76 (m, 2 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,60 - 3,69 (m, 1 H), 3,76 - 3,93 (m, 2 H), 4,63 (d, J=11,90 Hz, 1 H), 5,15 (d, J=11,91 Hz, 1 H), 7,11 (td, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,70 (d, J=7,80 Hz, 1 H) |

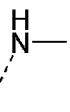
| Ejemplo N° | R (Denominación IUPAC) | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---------------------------------|---|
| 145* |  | 463,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,07 (t, J=6,41 Hz, NH), 8,79 (d, J=8,70 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,65 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 4,95 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 3,41 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 3,24 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 3,02 (m, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 1,77 (m, 1 H), 1,66 (m, 2 H), 1,15 (cd, J=13,70, 4,58 Hz, 2 H) |
| 146* |  | 409,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,65 (s, 1 H), 8,59 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,11 (td, J=7,33, 1,00 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J=9,62, 5,50 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J=11,45, 6,41 Hz, 1 H), 3,63 (sxt, J=6,90 Hz, 1 H), 3,42 (m, 2 H), 3,20 (dt, J=11,91, 2,75 Hz, 2 H), 2,67 (td, J=12,36, 2,75 Hz, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,81 (d, J=13,28 Hz, 2 H), 1,45 (d, J=6,87 Hz, 3 H), 1,36 (cd, J=12,36, 3,66 Hz, 2 H) |

Ejemplos 147-151



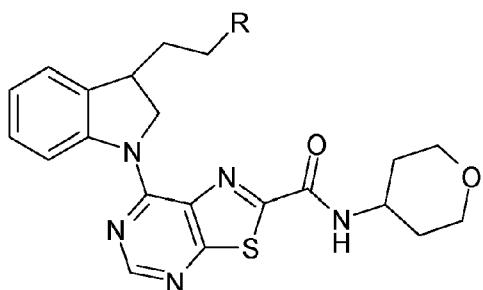
5

A una solución del intermedio 63 (250 mg, 0,68 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,35 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de mesilo (55 µl, 0,074 mmol) gota a gota y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se recogió en DMF (10 ml) y la solución se dispuso en cinco viales separados. A cada uno de estos viales se añadió K₂CO₃ (4 mg, 0,11 mmol) y la amina deseada (0,23 mmol). Los viales se cerraron y se calentaron a 80°C durante la noche. Las mezclas se enfriaron, se sometieron a un procesamiento acuoso, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró. Las muestras se purificaron mediante HPLC para dar los productos deseados como sólidos amarillos.

| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|--------------------|---|-----------------------|
| 147* |  | 457,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,81 - 1,94 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,76 - 2,93 (m, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,96 - 4,06 (m, 3 H), 4,16 - 4,30 (m, 1 H), 4,55 (dd, J=11,90, 6,00 Hz, 1 H), 4,97 (dd, J=11,90, 9,60 Hz, 1 H), 6,91 - 7,00 (m, 2 H), 7,37 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 8,56 - 8,67 (m, 2 H) | |

| Ejemplo Nº | R | Denominación IUPAC | CL- EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---|---|
| 148* | | 7-[3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-fluoro-indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 471,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 2,01 - 2,09 (m, 2 H), 2,09 - 2,16 (m, 1 H), 2,35 (s, 6 H), 2,41 - 2,50 (m, 1 H), 2,51 - 2,61 (m, 1 H), 3,53 - 3,60 (m, 2 H), 3,61 - 3,68 (m, 1 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 4,18 - 4,32 (m, 1 H), 4,63 (dd, <i>J</i> =11,91, 5,95 Hz, 1 H), 4,98 (dd, <i>J</i> =11,91, 9,16 Hz, 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 1 H), 8,60 - 8,68 (m, 2 H) |
| 149* | | 7-[5-fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-yl)indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 497,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,69 (dd, <i>J</i> =12,59, 4,35 Hz, 2 H), 1,77 - 1,84 (m, 4 H), 1,84 - 1,93 (m, 1 H), 2,00 - 2,09 (m, 2 H), 2,10 - 2,18 (m, 1 H), 2,48-2,63 (m, 5 H), 2,65 - 2,75 (m, 1 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 3,61 - 3,68 (m, 1 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 4,16 - 4,32 (m, 1 H), 4,59 (dd, <i>J</i> =11,90, 6,00 Hz, 1 H), 4,95 (dd, <i>J</i> =11,90, 9,20 Hz, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 2 H), 7,13 (d, <i>J</i> =7,80 Hz, 1 H), 8,56 - 8,67 (m, 2 H) |
| 150* | | 7-[5-fluoro-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 526,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,61 - 1,76 (m, 2 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 2,02 - 2,13 (m, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,39 - 2,70 (m, 9 H), 3,51 - 3,67 (m, 3 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H), 4,17 - 4,30 (m, 1 H), 4,64 (dd, <i>J</i> =11,90, 6,00 Hz, 1 H), 4,92 (dd, <i>J</i> =11,90, 9,20 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 8,60 (dd, <i>J</i> =9,39, 4,81 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H) |
| 151* | | 7-[5-fluoro-3-(2-morpholinoethyl)indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 513,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,57 - 1,70 (m, 2 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 1,95 - 2,11 (m, 3 H), 2,37 - 2,60 (m, 6 H), 3,55 (td, <i>J</i> =11,68, 1,83 Hz, 3 H), 3,69 (t, <i>J</i> =4,58 Hz, 4 H), 3,96 - 4,05 (m, 2 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 4,56 (dd, <i>J</i> =11,90, 5,50 Hz, 1 H), 4,90 (dd, <i>J</i> =11,90, 9,20 Hz, 1 H), 6,92 - 7,05 (m, 3 H), 8,51 - 8,60 (m, 1 H), 8,62 (s, 1 H) |

Ejemplos 152-155



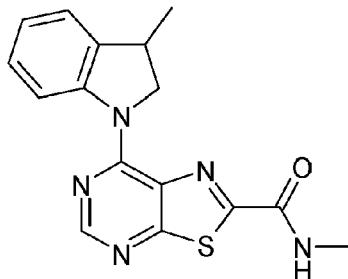
A una solución del intermedio 64 (210 mg, 0,49 mmol) en DCM (5 ml) se añadió trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol) y cloruro de mesilo (0,04 ml, 0,49 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se sometió a partición con agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y

se concentraron para dar un sólido naranja. Se recogió en DMF (9 ml) y se añadió una parte alícuota a un vial que contenía la amina deseada (0,14 mmol) y K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante cuatro horas. Una vez enfriado se añadió EtOAc (5 ml) y agua (5 ml) y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10ml), se secó y se concentró. Las muestras se purificaron mediante HPLC para dar los productos deseados como sólidos de color amarillo.

| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH^+) | RMN de 1H |
|------------|---|--|-------------------------|--|
| 152* | | 7-[3-[2-(dimethylamino)ethyl]indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 453,1 | RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 8,63 (d, J =8,24 Hz, 1 H), 7,31 (t, J =7,33 Hz, 1 H), 7,27 (d, J =7,33 Hz, 1 H), 7,12 (td, J =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J =11,91, 9,16 Hz, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,03 (dc, J =11,45, 1,83 Hz, 2 H), 3,63 (m, 1 H), 3,54 (td, J =12,36, 2,29 Hz, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,41 (s ancho, 6 H), 2,17 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,73 (cd, J =12,40, 5,00 Hz, 2 H) |
| 153* | | 7-[3-(2-pyrrolidin-1-yl)indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 479,1 | RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,66 (m, 2 H), 7,31 (t, J =8,20 Hz, 2 H), 7,25 (d, J =6,41 Hz, 1 H), 7,10 (td, J =7,79, 0,92 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J =8,70, 5,95 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J =11,45, 5,50 Hz, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,02 (dc, J =10,53, 1,83 Hz, 2 H), 3,63 (m, 1 H), 3,55 (td, J =11,91, 2,29 Hz, 2 H), 2,90 (m, 6 H), 2,21 (m, 2 H), 2,01 (m, 2 H), 1,93 (m, 4 H), 1,74 (m, 2 H) |
| 154* | | 7-[3-(2-morpholinoethyl)indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 495,1 | RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,59 - 1,77 (m, 4 H) 1,80 - 2,27 (m, 4 H) 2,49 (m, 4 H) 3,45 - 3,50 (m, 1 H) 3,55 (t, J =11,68 Hz, 2 H) 3,59 - 3,89 (m, 4 H) 4,02 (d, J =11,45 Hz, 2 H) 4,17 - 4,29 (m, 1 H) 4,43 - 4,74 (m, 1 H) 4,82 - 4,90 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 8,51 - 8,71 (m, 2 H) |
| 155* | | 7-[3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)indolin-1-yl]-N-tetrahydropiran-4-yl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 508,1 | RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 8,59 (d, J =8,24 Hz, 1 H), 7,31 (t, J =8,24 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,11 (td, J =7,33, 0,92 Hz, 1 H), 4,86 (dd, J =9,16, 5,95 Hz, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 3,56 (td, J =12,82, 2,29 Hz, 2 H), 2,55 (m, 6 H), 2,33 (s ancho, 3 H), 2,13 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,86 (m, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,59 (s ancho, 4 H) |

Ejemplo 156**N-Metil-7-(3-metilindolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida*

5

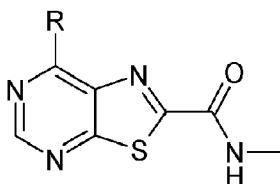


A una solución de 3-metilindolina (54 mg, 0,41 mmol) en IPA (2 ml) se añadió el intermedio 65 (93 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y mediante CL-EM preparativa para dar el producto deseado (23 mg, 17%); RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,67 (s, 1 H), 8,62 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,16 (td, $J=8,24, 0,92$ Hz, 1 H), 7,11 (s ancho, NH), 5,07 (dd, $J=9,16, 6,41$ Hz, 1 H), 4,35 (t, $J=6,41$ Hz, 1 H), 3,65 (sxt, $J=7,33$ Hz, 1 H), 3,12 (d, $J=5,04$ Hz, 3 H), 1,47 (d, $J=6,87$ Hz, 3 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$)326,0.

10

Ejemplos 157-158

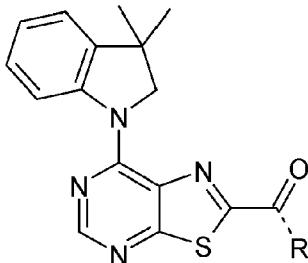
15 Los ejemplos 157-158 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 156 a partir del intermedio 65 y la indolina apropiada.



| Ejemplo N° | R (Denominación IUPAC) | CL-EM (ESI): (MH $^+$) | RMN de ^1H |
|------------|---|-------------------------|--|
| 157* | (7-[3-(2-hidroxietil)indolin-1-il]-N-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | 356,0 | RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 2,39 - 2,47 (m, 1 H), 3,06 (d, $J=5,00$ Hz, 3 H), 3,73 - 3,78 (m, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 4,54 - 4,62 (m, 2 H), 5,23 (dd, $J=12,36, 9,16$ Hz, 1 H), 7,12 (td, $J=7,33, 0,92$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,73 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) |
| 158* | (<i>N</i> -metil-7-[5-(trifluorometil)indolin-1-il]taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida) | - | RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,75 (d, $J=8,70$ Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,53 (d, $J=8,00$ Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,15 (m, NH), 4,89 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 3,38 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 3,10 (d, $J=5,50$ Hz, 3 H) |

* CL-EM (pH 10, MeCN), tiempo de retención 1,90 min

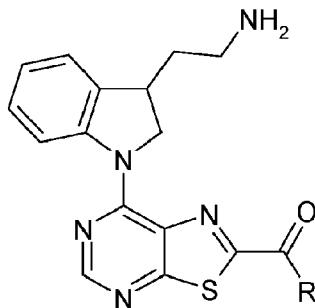
Ejemplos 159-163



5 Los ejemplos 159, 161 y 162 se prepararon de forma análoga al ejemplo 127 a partir del intermedio 68 y la amina apropiada protegida por BOC. Los ejemplos 160 y 163 se prepararon de forma análoga al ejemplo 122 a partir del intermedio 68 y la amina apropiada.

| Ejemplo N° | R (Denominación IUPAC) | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---------------------------------------|---|
| 159* | (7-(3,3-dimethylindolin-1-yl)-N-(3-(diethylamino)propyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida) | 397,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 6 H), 1,85 (quin, <i>J</i> =6,00 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,83 (t, <i>J</i> =6,00 Hz, 2 H), 3,65 (c, <i>J</i> =6,00 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 7,12 (td, <i>J</i> =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,24 (dd, <i>J</i> =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 8,50 (t ancho, <i>J</i> =5,20, 5,20 Hz, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> =7,80 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H) |
| 160* | (7-(3,3-dimethylindolin-1-yl)-N-(3-(diisopropylamino)propyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida) | 437,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 6 H), 1,80 - 1,86 (m, 4 H), 1,93 (quin, <i>J</i> =6,40 Hz, 2 H), 2,54 - 2,79 (m, 6 H), 3,64 (c, <i>J</i> =6,41 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 7,12 (td, <i>J</i> =7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,24 (dd, <i>J</i> =7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,86 (s ancho, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,62 - 8,67 (m, 1 H) |
| 161* | (7-(3,3-dimethylindolin-1-yl)-N-(4-(piperidin-1-yl)methyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida) | 423,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,44 (s, 6 H), 1,77 (m ancho, 3 H), 2,59 - 2,69 (m, 2 H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 3,42 (t, <i>J</i> =6,40 Hz, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 7,12 (td, <i>J</i> =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H) |
| 162* | (7-(3,3-dimethylindolin-1-yl)-N-(4-(piperidin-2-yl)methyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida) | 409,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 6 H), 1,58 - 1,69 (m, 2 H), 2,09 - 2,18 (m, 2 H), 2,78 - 2,89 (m, 2 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 7,01 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 7,13 (td, <i>J</i> =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H) |
| 163* | (7-(3,3-dimethylindolin-1-yl)-N-(3-hydroxypropyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-carboxamida) | 384,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 6 H), 1,91 (quin, <i>J</i> =5,90 Hz, 3 H), 3,71 (c, <i>J</i> =6,00 Hz, 2 H), 3,83 (t, <i>J</i> =5,50 Hz, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,13 (td, <i>J</i> =7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,74 (t ancho, <i>J</i> =5,90, 5,90 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H) |

Ejemplos 164-167



5 Procedimiento general (parte de una serie)

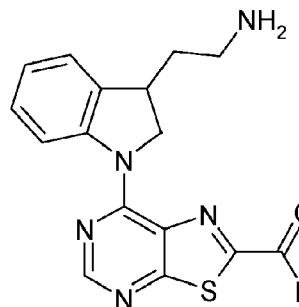
Etapa 1

10 El intermedio 2 (640 mg, 2,80 mmol) se sometió a refluo en SOCl_2 (10 ml) a 85°C durante 3 horas dando una solución amarilla. Una vez enfriada, la solución se concentró para dar un sólido amarillo. El cloruro de ácido se recogió en DCM (12 ml) y se añadió trietilamina (0,77 ml, 5,60 mmol). Se añadió una parte alícuota de 2 ml a un vial que contenía la amina adecuada (0,47 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, tras lo cual se diluyó con DCM y se sometió a partición con agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó por cromatografía en columna y se utilizó en la etapa 2.

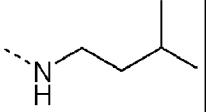
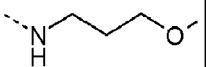
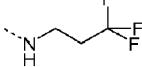
15

Etapa 2

20 A una solución de la etapa 1 (0,10 mmol) en IPA (2 ml) se añadió el intermedio 32 (27 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 7 horas. Una vez enfriada, la solución se concentró al vacío y se recogió en DCM (2 ml), se añadió TFA (1 ml) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la solución se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante CL-EM preparativa

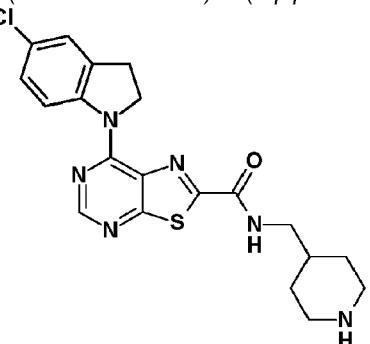


| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH^+) | RMN de ^1H |
|------------|---|--|--------------------------------------|---|
| 164* | | 7-(3-(2-aminoethyl)indolin-1-yl)-N-cyclopropylthiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 381,1 | RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,97 (d, $J=4,12$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,59 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J=7,79$ Hz, 1 H), 7,08 (td, $J=6,87, 1,37$ Hz, 1 H), 4,99 (dd, $J=13,74, 8,70$ Hz, 1 H), 4,51 (dd, $J=13,28, 5,50$ Hz, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 2,81 (m, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 0,77 (m, 2 H), 0,69 (m, 2 H) |

| Ejemplo N° | R | Denominación IUPAC | CL-EM (ESI): (MH ⁺) | RMN de ¹ H |
|------------|---|---|---------------------------------------|--|
| 165* |  | 7-[3-(2-aminoethyl)indolin-1-yl]-N-isopentyl-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 411,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,90 (t, J=6,41 Hz, NH), 8,62 (s, 1 H), 8,56 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,24 (td, J=7,79, 0,92 Hz, 1 H), 7,06 (td, J=7,44, 1,15 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J=12,36, 9,62 Hz, 1 H), 4,53 (dd, J=12,82, 5,50 Hz, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,33 (c, J=8,20 Hz, 2 H), 2,69 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 1,82 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,46 (c, J=7,79 Hz, 2 H), 0,90 (d, J=5,95 Hz, 6 H) |
| 166* |  | 7-[3-(2-aminoethyl)indolin-1-yl]-N-(3-metoxipropyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 413,1 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,91 (t, J=5,95 Hz, NH), 8,63 (s, 1 H), 8,57 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 7,24 (t, J=7,33 Hz, 1 H), 7,07 (td, J=7,33, 1,37 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J=13,28, 10,53 Hz, 1 H), 4,53 (dd, J=12,36, 5,50 Hz, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,38 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 2,69 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 1,82 (m, 4 H), 1,66 (m, 1 H) |
| 167* |  | 7-[3-(2-aminoethyl)indolin-1-yl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida | 437,0 | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,14 (m, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,58 (d, J=8,70 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 7,27 (td, J=8,24, 1,83 Hz, 1 H), 7,09 (td, J=6,87, 0,92 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J=8,70, 6,41 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J=5,95, 4,58 Hz, 1 H), 3,59 (m, 3 H), 2,80 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 1,92 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H) |

Ejemplo 168*

7-(5-Cloroindolin-1-yl)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



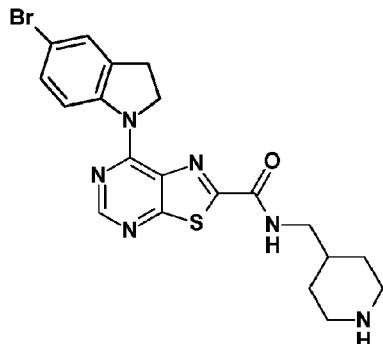
5

El intermedio 80 (29 mg, 0,07 mmol) y 5-cloroindolina (11 mg, 0,07 mmol) se combinaron en isopropanol (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se disolvió en DCM y se concentró sobre SiO₂ y se sometió a cromatografía ultrarrápida para dar el intermedio N-BOC como un sólido amarillo. El sólido se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en DCM-MeOH 1:1 y se cargó en un cartucho SCX y se eluyó con DCM-MeOH 1:1 seguido de amoniaco 2 M en metanol. La solución amoniacal se concentró y el residuo se trituró con MeOH para dar el producto como un sólido de color amarillo pálido (15 mg, 50%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 - 1,15 (m,

2 H), 1,60 (d, $J=10,99$ Hz, 2 H), 1,70 (s ancho, 1 H), 2,35 - 2,47 (m, 2 H), 2,93 (d, $J=11,45$ Hz, 2 H), 3,13 - 3,26 (m, 3 H), 4,91 (t, $J=8,47$ Hz, 2 H), 7,32 (dd, $J=8,70, 2,29$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 8,65 (d, $J=8,70$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 9,03 (t, $J=6,18$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 429 / 431.

5 **Ejemplo 169***

7-(5-Bromoindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10

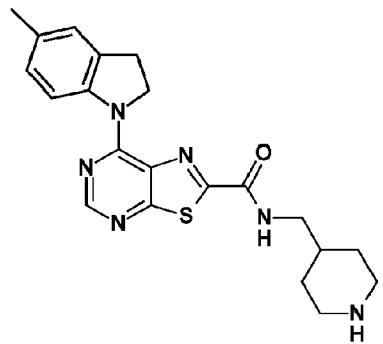
Se preparó de forma análoga al ejemplo 168 a partir del intermedio 80 (100 mg, 0,24 mmol) y 5-bromoindolina (48 mg, 0,24 mmol) para dar el producto como un sólido amarillo (20 mg, 17%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,96 - 1,11 (m, 2 H), 1,57 (d, $J=12,36$ Hz, 2 H), 1,67 (s ancho, 1 H), 2,34 - 2,43 (m, 2 H), 2,49 - 2,65 (m, 1 H), 2,90 (d, $J=12,36$ Hz, 2 H), 3,18 (t, $J=6,64$ Hz, 2 H), 4,87 (t, $J=8,47$ Hz, 2 H), 7,42 (dd, $J=8,70, 2,29$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=2,29$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J=8,70$ Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,99 (t, $J=5,95$ Hz, 1 H), CL-EM (ESI): (MH⁺) 473 / 475.

15

Ejemplo 170*

7-(5-Metilindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)taiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

20



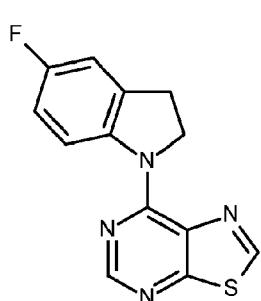
25

Se preparó de forma análoga al ejemplo 168 a partir del intermedio 80 (100 mg, 0,24 mmol) y 5-metilindolina (32 mg, 0,24 mmol) para dar el producto como un sólido amarillo (50 mg, 50%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,11 - 1,27 (m, 3 H), 1,68 (d, $J=11,91$ Hz, 2 H), 1,78 (s ancho, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,52 - 2,60 (m, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 4 H), 4,83 - 4,91 (m, 2 H), 7,06 (d, $J=8,70$ Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 8,52 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,76 - 8,84 (m, 1 H), CL-EM (ESI): (MH⁺) 409.

30

Ejemplo 171*

7-(5-Fluoroindolin-1-il)taiazolo[5,4-d]pirimidina



7-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,29 mmol), 5-fluoroindolina (42 mg, 0,31 mmol), HCl 4 M en dioxano (0,075 ml) en IPA (0,7ml) se irradiaron en el microondas a 100°C durante 30 min. El precipitado se filtró y se lavó con metanol. El residuo se purificó mediante filtración a través de un cartucho de aminopropilo eluyendo con DCM:MeOH (10:1) para dar un sólido verde (23 mg, 27%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,29 (t, $J=8,47$ Hz, 2 H), 4,74 - 4,92 (m, 2 H), 7,08 (td, $J=9,16, 2,75$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 1 H), 8,61 (dd, $J=8,93, 4,81$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H).

5

Ensayos bioquímicos de Cl_{50} de MNK1 y 2

10 Los efectos de los compuestos sobre la actividad de MNK1 y MNK2 se determinaron en un ensayo bioquímico mediante supervisión de la fosforilación del péptido de serina/treonina quinasa 5FAM-RRRLSSLRA-NH₂. El producto peptídico fosforilado y el sustrato peptídico no fosforilado se detectaron mediante un ensayo de desplazamiento de movilidad de Caliper utilizando el lector Caliper LabChip EZ Reader II.

15 La tecnología del ensayo de desplazamiento de movilidad de Caliper se basa en la utilización de un chip de microfluidos para medir la conversión de un péptido fluorescente no fosforilado en producto fosforilado mediante la separación por electroforesis del sustrato y el producto y la detección mediante fluorescencia inducida por láser. El programa informático LabChip EZ Reader calcula las alturas relativas de los picos de sustrato y de producto y notifica la relación de picos (pico de producto (P) dividido por la suma de pico de producto (P) y pico de sustrato (S)). El porcentaje de conversión se calcula como $100 \times [(P/(P+S)]$. Todos los ensayos se configuraron para funcionar en la fase lineal con un máximo del 10 por ciento 20 de conversión de sustrato.

Reactivos

25 Las enzimas MNK1 y MNK2 utilizadas para todas las actividades de cribado se obtuvieron de Carna Biosciences (códigos de producto 02-145 y 02-146 respectivamente). Se trata de proteínas de fusión GST N-terminal expresadas en un sistema de expresión de baculovirus y purificadas mediante cromatografía de afinidad con glutatión-sefarosa. Específicamente, estos constructos comprendían MNK1 humana de longitud completa [aminoácidos 1-424(extremo) y T344D del número de acceso BAA19885.1] y MNK2 humana de longitud completa [aminoácidos 1-465(extremo) y T379D del número de acceso NP_951009.1]. Se adquirió un sustrato péptido genérico de ser/thr quinasa marcado con FAM de Anaspec - 5-30 FAM-RRRLSSLRA-NH₂. Los reactivos de detección para su uso en el lector Caliper –Labchip EZ reader 12-sipper (Nº de cat. 760404), el tampón de separación y el reactivo de recubrimiento-8 (CR-8)- se adquirieron en Perkin Elmer. Todos los demás reactivos de ensayo se obtuvieron de Sigma.

Ensayo MNK1

35 Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO para generar una curva de dilución semilogarítmica de 10 puntos con una concentración final máxima de 100 μM en el ensayo. Las reacciones se prepararon en un volumen total de 30 μl en placas de polipropileno de 384 pocillos con fondo en U (Thermo Scientific 4340). Los compuestos se preincubaron con la enzima y el péptido en el tampón de reacción durante 30 minutos antes de la adición del ATP para iniciar la reacción. Las 40 concentraciones finales del ensayo fueron MNK1 3 nM, sustrato peptídico 2 μM , ATP 50 μM , Hepes 50 mM, pH 7,0, BSA al 0,01%, MgCl_2 10 mM, ditiotriol 1 mM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de 2 volúmenes (60 μl) de EDTA 50 mM en un punto en el que se había alcanzado aproximadamente el 10% de conversión del sustrato.

45 Los tiempos de incubación del ensayo se ajustaron dependiendo de la concentración de ATP utilizada. Los ensayos se realizaron a una concentración de ATP baja (50 μM) y alta (1 mM). Los valores de ATP de baja concentración se seleccionaron para la ejecución en condiciones de Km para el ensayo estándar para permitir la comparación de potencias relativas con otras quinasas. La concentración alta de ATP se seleccionó como representativa de las concentraciones celulares de ATP, y para una indicación de la competencia de ATP, en las que se esperaría un desplazamiento significativo (superior a semilogarítmico) en la potencia aparente en comparación con las condiciones de Km. Todos los valores de Cl_{50} indicados son la media de al menos dos experimentos independientes.

Ensayo MNK2

55 Las reacciones se realizaron como anteriormente usando MNK2 10 nM en el ensayo. Los ensayos estándar contenían ATP 50 μM y los ensayos de alta concentración de ATP contenían ATP 1 mM. El tiempo para alcanzar el 10% de conversión era variable. Todas las demás condiciones fueron similares.

Ensayo de detección de actividad celular de MNK fosfo-eIF4E

60 La actividad de MNK en las células se midió mediante supervisión de la fosforilación de eIF4E en ser209, el sustrato endógeno conocido de MNK1/2, en lisados celulares. Se utilizó un ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado (kit Alphascreen Surefire p-eIF4E, Perkin Elmer) para poder cuantificar las respuestas dependientes de la dosis en un ensayo basado en células de formato 384. La detección del ensayo se basa en la formación de complejos de anticuerpos de tipo sándwich acoplados a perlas donantes y aceptoras. La excitación a 680 nm provoca la transferencia

de una especie de oxígeno singlete entre las perlas donante y aceptora cuando están muy próximas al unirse al analito (p-eIF4a-ser209), lo que da lugar a la emisión de luz a 520-620 nm.

5 Se investigaron varias líneas celulares de cáncer, y se seleccionó la línea celular MV4.11 (ATCC, CRL-9591), una línea celular de leucemia mielomonocítica B bifenotípica, para el perfilado rutinario de los compuestos. Se prepararon diluciones de compuestos en medio IMDM-10% de FBS para generar una dilución en serie semilogarítmica de 10 puntos partiendo de una concentración final máxima en el ensayo de 30 μ M. Las células congeladas se suspendieron en medio IMDM-10% de FBS a una concentración de 1.2×10^6 /ml. Se dispensaron 4 μ l (4.800 células por pocillo) en cada pocillo de una placa Proxiplate de cultivo de tejidos de 384 (Perkin Elmer 6008238) y se añadieron 4 μ l de dilución de medio compuesto a las células y se incubaron durante 1,5 h a 37 °C, 5% de CO₂. A continuación las células se lisaron y se siguió el protocolo Aphastream Surefire según las recomendaciones del fabricante. Se añadieron 8 μ l de perlas aceptoras (dilución 1:50 en el tampón de activación del kit) al lisado, se agitó a 150 rpm durante 2 minutos y se incubó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 μ l de perlas donantes (dilución 1:20 en el tampón de dilución del kit), se agitaron a 150 rpm durante 2 minutos y se incubaron durante 1,5 horas adicionales a temperatura ambiente, tras lo cual se leyeron las placas en el Pherastar FS utilizando el módulo óptico Aphastream.

10

15

Los datos se normalizaron con respecto a los controles de solo DMSO no tratados y las curvas se repitieron en experimentos por duplicado. Los datos indicados son medias de al menos 2 experimentos independientes.

20 Cribado de selectividad de quinasas

El cribado de quinasas se llevó a cabo utilizando reactivos y protocolos disponibles en el mercado, mediante un servicio de perfilado de quinasas de terceros, tal como Eurofins KinaseProfiler™ (véase www.eurofins.com/pharmadiscovery) o un proveedor de servicios similar.

25

20 Los resultados de un cribado de selectividad de quinasa para los ejemplos 10, 58 y 64 se muestran en la tabla 2. Los datos se expresan como % de inhibición de cada quinasa específica en presencia de 1 μ M de compuesto.

30

30 Diversas modificaciones y variaciones de los aspectos descritos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance y el espíritu de la invención. Aunque la invención se ha descrito con respecto a formas de realización preferidas específicas, debe entenderse que la invención reivindicada no debe limitarse indebidamente a dichas formas de realización específicas. De hecho, se pretende que están previstas dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que resultan evidentes para los expertos en los campos pertinentes.

35 Referencias

Buxade, M., et al. (2008). "The Mnks: MAP kinase-interacting kinases (MAP kinase signal-integrating kinases)." *Front Biosci* 13: 5359-5373.

40 Buxade, M., et al. (2005). "The Mnks are novel components in the control of TNF alpha biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1." *Immunity* 23(2): 177-189.

45 Cherla, R. P., et al. (2006). "Shiga toxin 1-induced cytokine production is mediated by MAP kinase pathways and translation initiation factor eIF4E in the macrophage-like THP-1 cell line." *J Leukoc Biol* 79(2): 397-407.

Chrestensen, C. A., et al. (2007). "Loss of MNK function sensitizes fibroblasts to serum-withdrawal induced apoptosis." *Genes Cells* 12(10): 1133-1140.

50 Jauch, R., et al. (2006). "Mitogen-activated protein kinases interacting kinases are autoinhibited by a reprogrammed activation segment." *EMBO J* 25(17): 4020-4032.

Kjellerup, R. B., et al. (2008). "Pro-inflammatory cytokine release in keratinocytes is mediated through the MAPK signal-integrating kinases." *Exp Dermatol* 17(6): 498-504.

55 Konicek, B. W., et al. (2008). "Targeting the eIF4F translation initiation complex for cancer therapy." *Cell Cycle* 7(16): 2466-2471.

Konicek, B. W., et al. (2011). "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases." *Cancer Res* 71(5): 1849-1857.

Nikolcheva, T., et al. (2002). "A translational rheostat for RFLAT-1 regulates RANTES expression in T lymphocytes." *J Clin Invest* 110(1): 119-126.

60 Noubade, R., et al. (2011). "Activation of p38 MAPK in CD4 T cells controls IL-17 production and autoimmune encephalomyelitis." *Blood* 118(12): 3290-3300.

Rowlett, R. M., et al. (2008). "MNK kinases regulate multiple TLR pathways and innate proinflammatory cytokines in macrophages." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(2): G452-459.

5 Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic Inhibition of MNKs in Acute Myeloid Leukemia." *Mol Pharmacol* 88(2): 380-389.

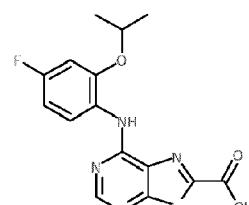
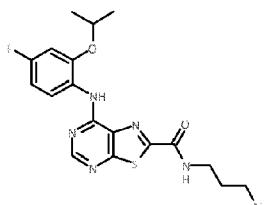
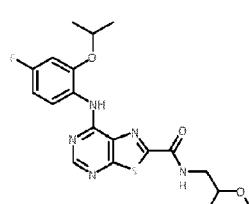
Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic co-inhibition of Mnks and mTORC1 synergistically suppresses proliferation and perturbs cell cycle progression in blast crisis-chronic myeloid leukemia cells." *Cancer Lett* 357(2): 612-623.

10 Ueda, T., et al. (2010). "Combined deficiency for MAP kinase-interacting kinase 1 and 2 (Mnk1 and Mnk2) delays tumor development." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32): 13984-13990.

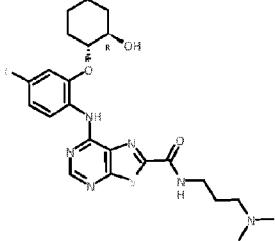
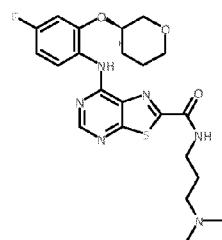
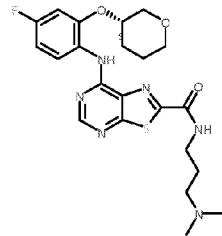
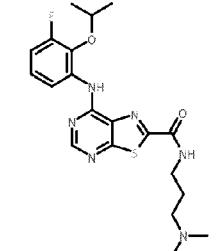
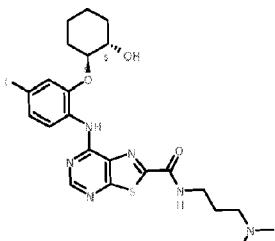
Wendel, H. G., et al. (2007). "Dissecting eIF4E action in tumorigenesis." *Genes Dev* 21(24): 3232-3237.

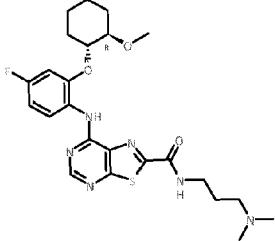
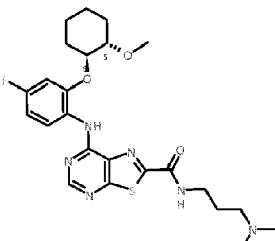
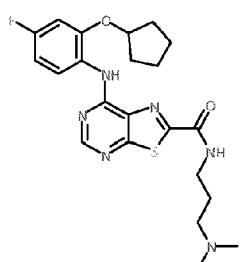
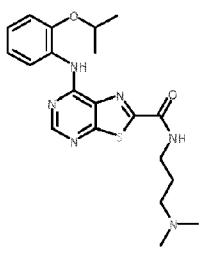
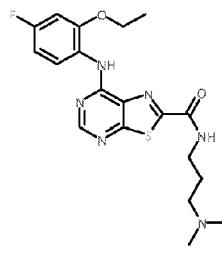
15 Tabla 1: Compuestos seleccionados según la invención

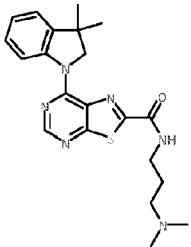
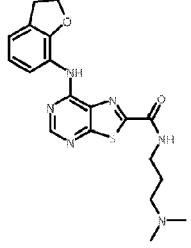
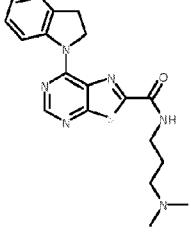
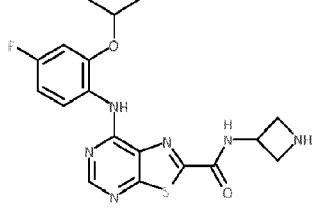
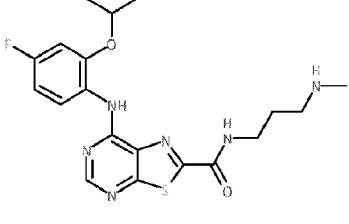
15 Tabla 1: Compuestos seleccionados según la invención

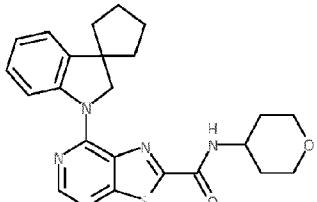
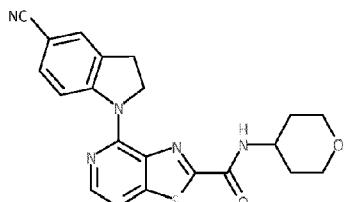
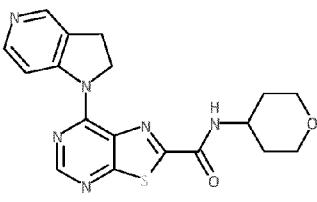
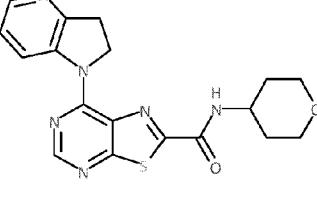
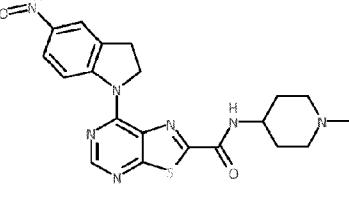
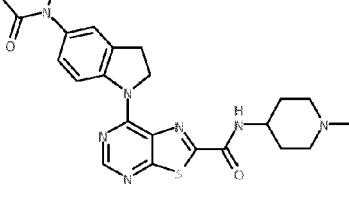
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 1 | 7,6 | 7,3 | 7,5 |
|  | 2 | 6,4 | 6,3 | 6,6 |
|  | 3 | 7,3 | 7,2 | 7,3 |
|  | 4 | 7,0 | 7,3 | 7,4 |

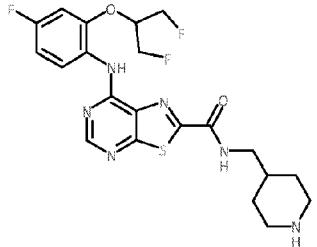
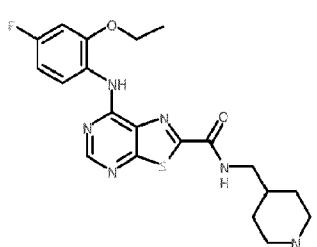
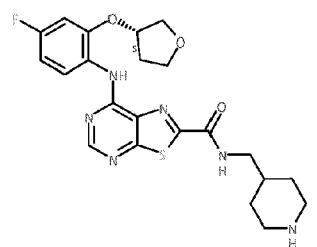
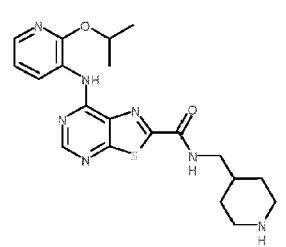
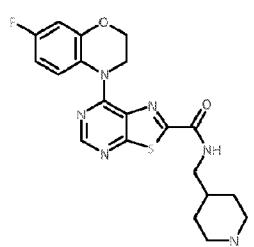
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|------------|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
| | 5 | 7,0 | 6,8 | 7,1 |
| | 6 | 6,6 | 6,1 | 6,4 |
| | 7 | 6,5 | 6,6 | 6,6 |
| | 8 | 7,2 | 7,3 | 7,3 |
| | 9 | 7,4 | 7,3 | 7,5 |

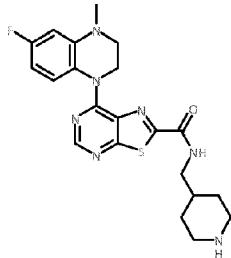
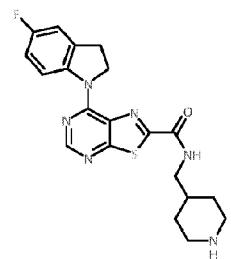
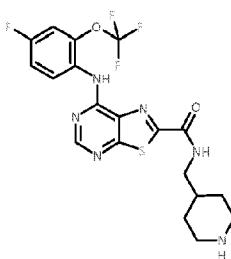
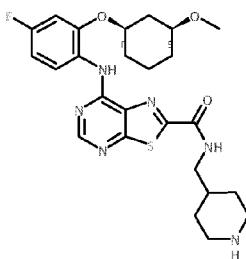
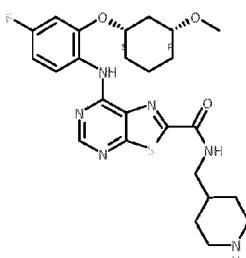
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 15 | 6,6 | 6,1 | 6,2 |
|  | 16 | 6,8 | 7,0 | 7,0 |
|  | 17 | 7,0 | 6,9 | 7,0 |
|  | 18 | 7,4 | 7,3 | 7,3 |
|  | 19 | 6,6 | 6,1 | 6,1 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 20 | 6,5 | 6,1 | 6,4 |
|  | 21 | 6,5 | 5,7 | 5,9 |
|  | 22 | 7,2 | 7,0 | 7,2 |
|  | 23 | 7,2 | 7,0 | 7,2 |
|  | 24 | 7,1 | 7,0 | 7,0 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 25* | 7,8 | 8,2 | 8,4 |
|  | 26 | 6,0 | 5,8 | 5,8 |
|  | 27* | 7,5 | 8,0 | 8,1 |
|  | 28 | 7,1 | 6,9 | 7,1 |
|  | 29 | 7,4 | 7,2 | 7,3 |

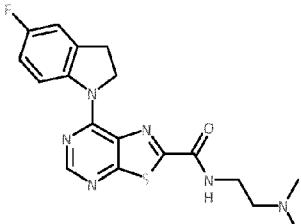
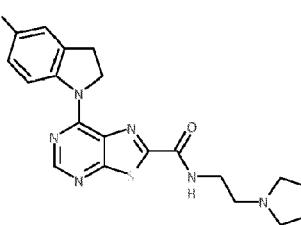
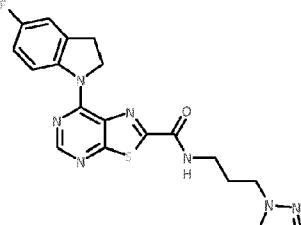
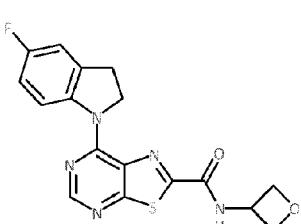
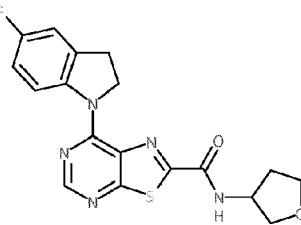
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 41* | 7,7 | 7,6 | 7,9 |
|  | 42* | 7,5 | 7,5 | 7,7 |
|  | 43* | 7,6 | 7,4 | 7,5 |
|  | 44* | 7,0 | 6,8 | 7,0 |
|  | 45* | 7,5 | 7,8 | 7,7 |
|  | 46* | 7,0 | 6,3 | 6,7 |

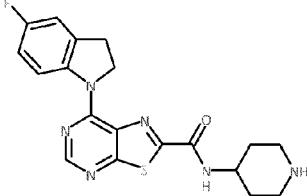
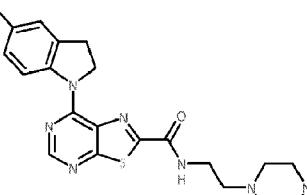
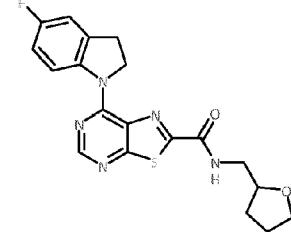
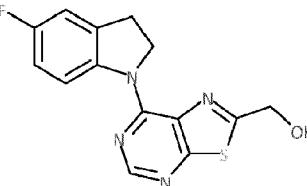
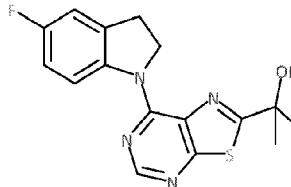
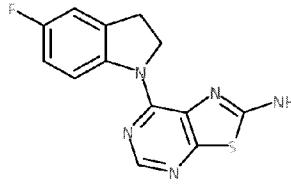
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 52 | 7,0 | 7,2 | 7,2 |
|  | 53 | 6,9 | 7,0 | 6,9 |
|  | 54 | 6,7 | 7,1 | 7,0 |
|  | 55 | 6,5 | 6,5 | 6,6 |
|  | 56 | 6,1 | 6,0 | 6,1 |

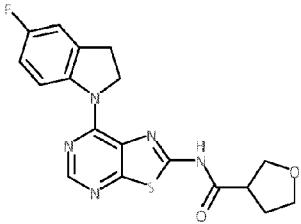
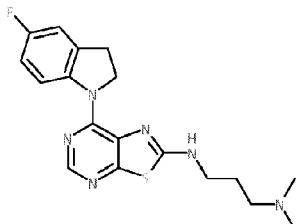
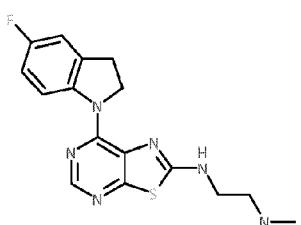
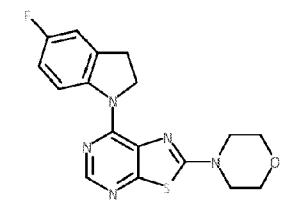
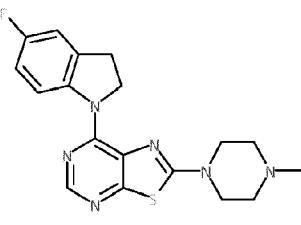
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 57 | 6,6 | 6,6 | 6,6 |
|  | 58* | 8,1 | 8,3 | 8,4 |
|  | 59 | 6,2 | 5,7 | 5,8 |
|  | 60 | 6,2 | 6,1 | 6,0 |
|  | 61 | 7,1 | 7,0 | 6,9 |

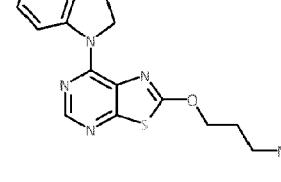
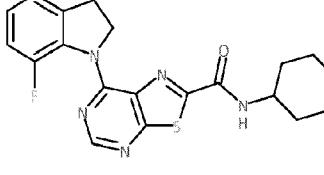
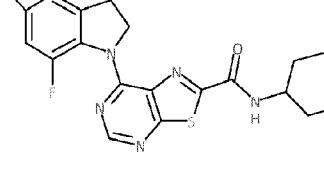
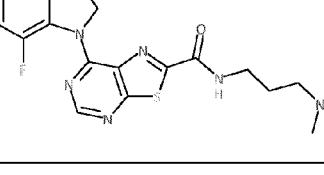
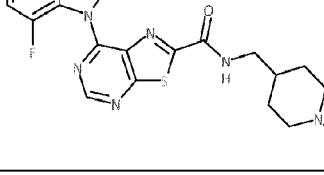
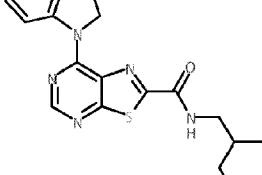
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|------------|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
| | 62 | 6,5 | 6,2 | 6,5 |
| | 63* | 7,4 | 7,1 | 7,2 |
| | 64* | 8,1 | 8,6 | 8,7 |
| | 65* | 6,6 | 7,1 | 7,1 |
| | 66* | 8,0 | 8,3 | 8,4 |
| | 67* | 8,4 | 8,4 | 8,5 |

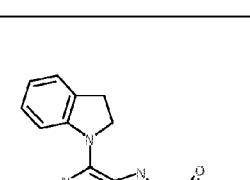
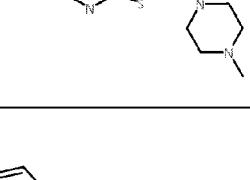
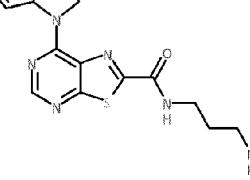
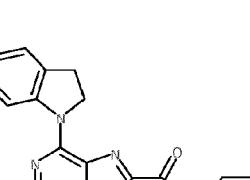
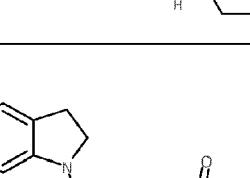
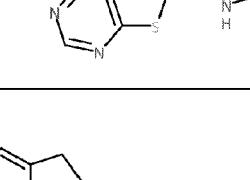
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|------------|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
| | 68* | 8,2 | 8,7 | 8,7 |
| | 69* | 8,2 | 8,2 | 8,3 |
| | 70* | 7,2 | 7,3 | 7,7 |
| | 71* | 7,8 | 8,0 | 8,2 |
| | 72* | 8,3 | 8,3 | 8,3 |

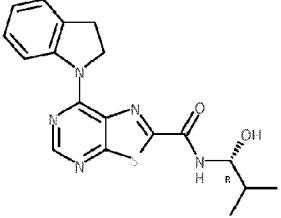
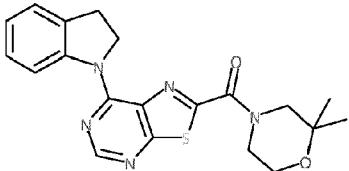
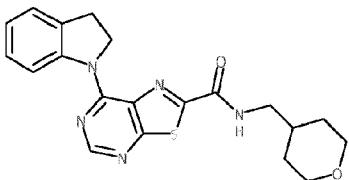
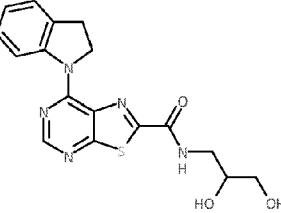
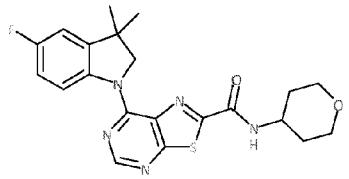
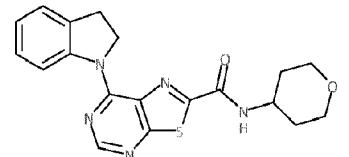
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 73* | 7,8 | 8,3 | 8,3 |
|  | 74* | 7,7 | 8,2 | 8,3 |
|  | 75* | 7,8 | 8,5 | 8,5 |
|  | 76* | 8,1 | 8,2 | 8,5 |
|  | 77* | 8,4 | 8,7 | 8,7 |

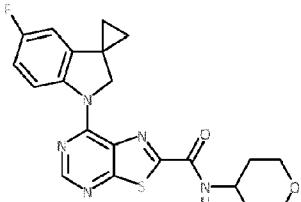
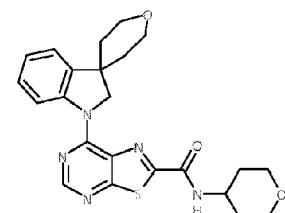
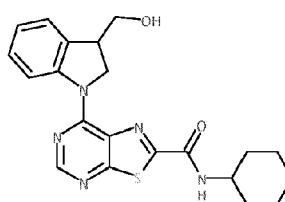
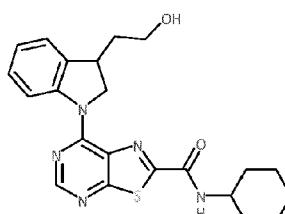
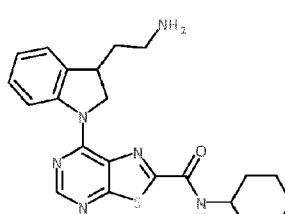
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 78* | 8,5 | 8,7 | 8,7 |
|  | 79* | 8,0 | 8,5 | 8,5 |
|  | 80* | 7,7 | 8,1 | 8,3 |
|  | 81* | 7,0 | 7,4 | 7,7 |
|  | 82* | 6,8 | 7,5 | 7,5 |
|  | 83* | 6,9 | 7,5 | 7,4 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 84* | 8,4 | 7,3 | 8,3 |
|  | 85* | 8,0 | 7,0 | 7,7 |
|  | 86* | 7,2 | 6,6 | 7,1 |
|  | 87* | 6,9 | 6,7 | 7,1 |
|  | 88* | 7,3 | 6,6 | 7,1 |

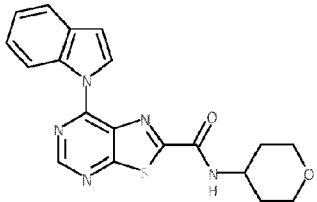
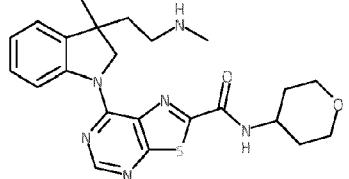
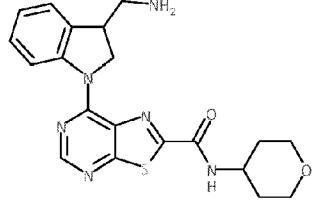
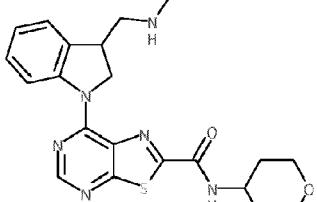
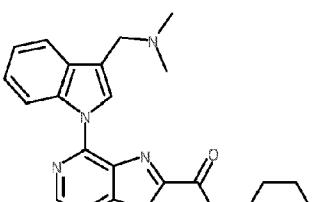
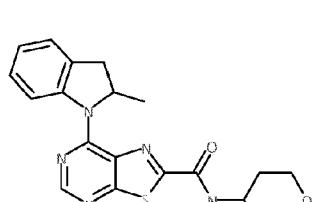
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | eIF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 89* | 89* | 6,7 | 7,4 |
|  | 90* | 90* | 6,8 | 6,9 |
|  | 91* | 91* | 7,0 | 7,2 |
|  | 92* | 92* | 6,6 | 6,8 |
|  | 93* | 93* | 6,6 | 6,7 |
|  | 94* | 94* | 8,1 | 8,2 |

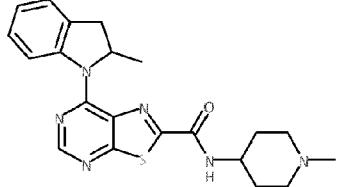
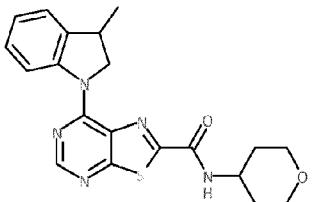
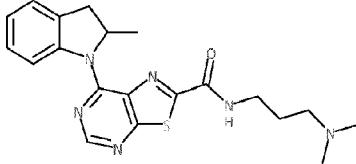
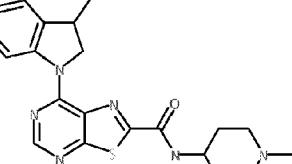
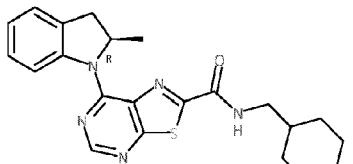
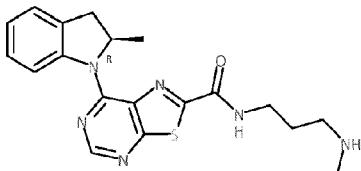
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 95* | 7,0 | 7,4 | 7,6 |
|  | 96* | 6,3 | 6,4 | 6,6 |
|  | 97* | 7,8 | 8,1 | 8,1 |
|  | 98* | 8,4 | 8,5 | 8,4 |
|  | 99* | 7,8 | 7,9 | 8,3 |
|  | 100* | 7,8 | 7,6 | 7,7 |

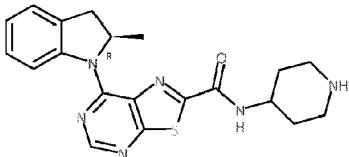
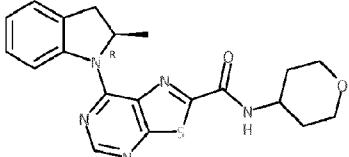
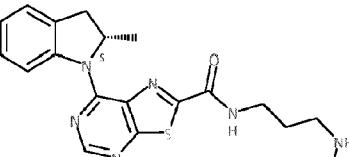
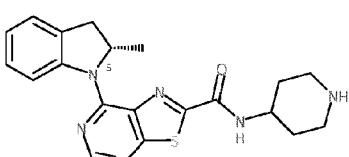
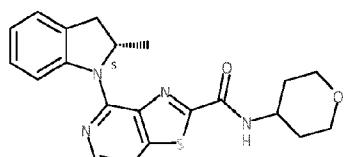
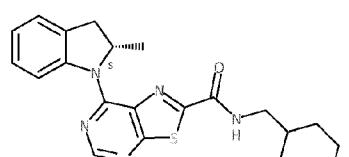
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 101* | 7,5 | 8,0 | 7,9 |
|  | 102* | 6,2 | 6,8 | 6,7 |
|  | 103* | 7,2 | 8,0 | 8,0 |
|  | 104* | 8,0 | 7,7 | 7,9 |
|  | 105* | 8,6 | 8,7 | 8,5 |
|  | 106* | 7,7 | 7,9 | 8,1 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 107* | 8,7 | 8,8 | 8,5 |
|  | 108* | 7,5 | 7,2 | 7,4 |
|  | 109* | 7,9 | 7,9 | 8,1 |
|  | 110* | 8,0 | 8,0 | 8,0 |
|  | 111* | 7,2 | 8,3 | 8,2 |

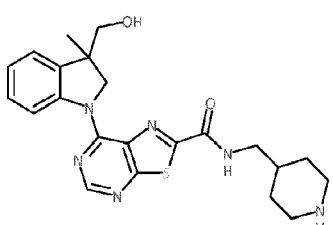
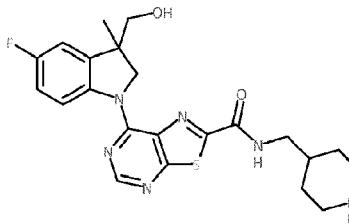
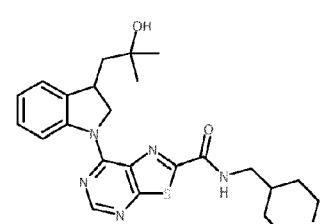
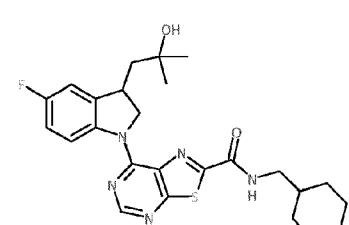
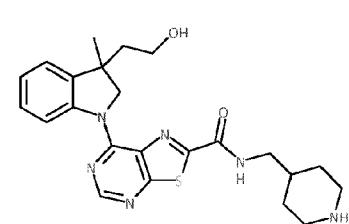
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|------------|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
| | 112* | 6,5 | 6,7 | 6,9 |
| | 113* | 7,4 | 7,4 | 7,4 |
| | 114* | 8,8 | 8,6 | 8,6 |
| | 115* | 6,9 | 7,5 | 7,8 |
| | 116* | 6,3 | 5,7 | 6,2 |

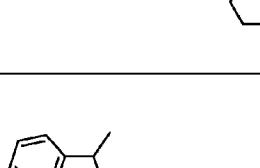
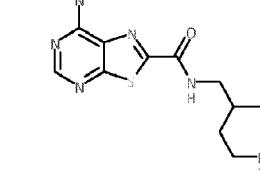
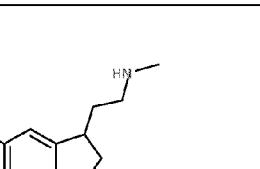
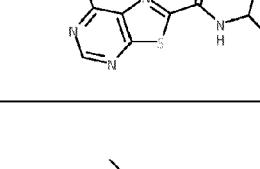
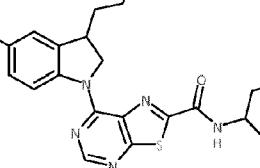
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 117* | 7,3 | 7,3 | 7,5 |
|  | 118* | 6,6 | 6,9 | 6,8 |
|  | 119* | 7,7 | 7,9 | 7,8 |
|  | 120* | 6,9 | 7,3 | 7,5 |
|  | 121* | 7,1 | 7,4 | 7,1 |
|  | 122* | 7,3 | 7,4 | 7,5 |

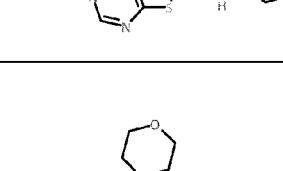
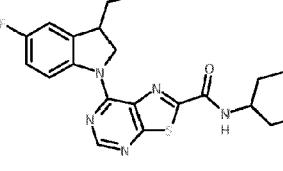
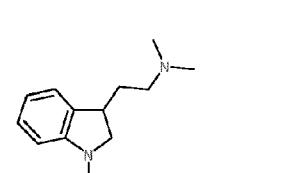
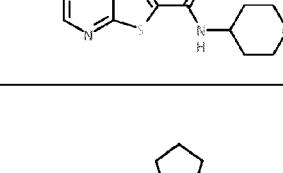
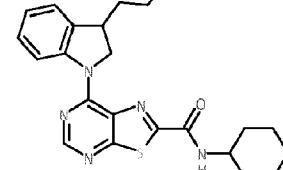
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 123* | 7,7 | 7,6 | 7,8 |
|  | 125* | 8,4 | 8,5 | 8,4 |
|  | 124* | 7,5 | 7,5 | 7,7 |
|  | 126* | 8,4 | 8,4 | 8,2 |
|  | 127* | 7,8 | 7,9 | 7,8 |
|  | 128* | 7,1 | 7,7 | 7,9 |

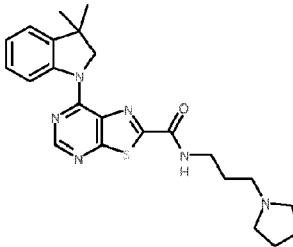
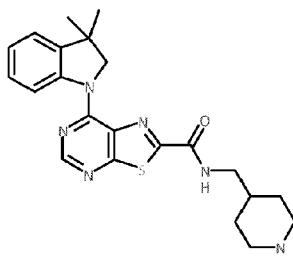
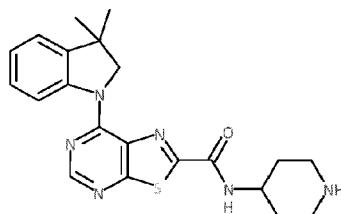
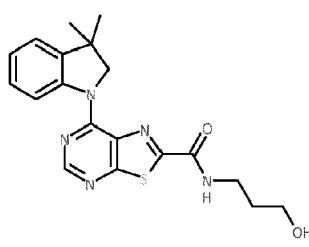
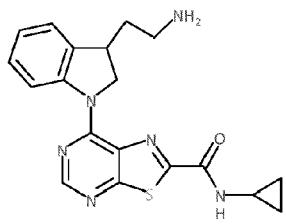
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 129* | 7,1 | 7,8 | 7,8 |
|  | 130* | 7,3 | 7,3 | 7,4 |
|  | 131* | 7,4 | 7,0 | 7,5 |
|  | 132* | 7,6 | 7,7 | 7,8 |
|  | 133* | 7,3 | 7,1 | 7,4 |
|  | 134* | 7,4 | 7,5 | 7,6 |

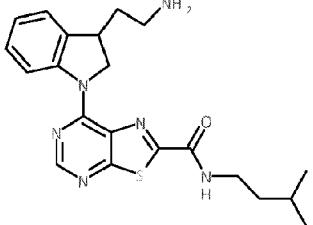
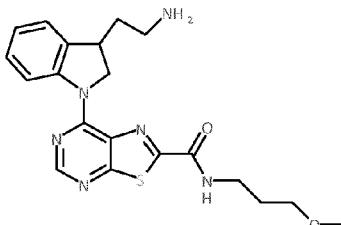
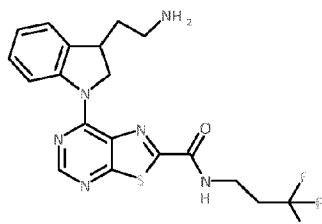
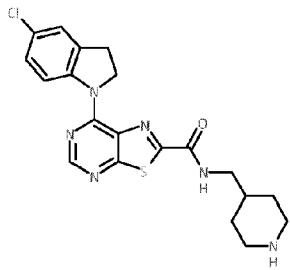
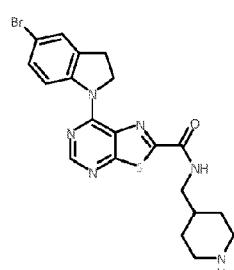
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|------------|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
| | 135* | 7,5 | 8,0 | 8,1 |
| | 136* | 8,2 | 8,1 | 8,3 |
| | 137* | 6,8 | 6,7 | 6,9 |
| | 138* | 6,7 | 6,4 | 6,5 |
| | 139* | 7,5 | 8,6 | 8,5 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 140* | 7,4 | 8,2 | 8,2 |
|  | 141* | 7,7 | 8,5 | 8,3 |
|  | 142* | 8,0 | 7,8 | 7,8 |
|  | 143* | 8,3 | 8,1 | 8,2 |
|  | 144* | 7,7 | 7,9 | 7,8 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 145* | 145* | 6,3 | 6,9 |
|  | 146* | 146* | 8,3 | 8,2 |
|  | 147* | 147* | 7,8 | 8,1 |
|  | 148* | 148* | 7,2 | 7,3 |
|  | 149* | 149* | 7,2 | 7,3 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | eIF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 150* | 7,6 | 7,2 | 7,2 |
|  | 151* | 7,5 | 7,0 | 7,0 |
|  | 152* | 7,3 | 7,0 | 7,1 |
|  | 153* | 7,0 | 7,3 | 7,3 |
|  | 154* | 7,0 | 7,1 | 7,1 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 160* | 8,1 | 8,2 | 8,2 |
|  | 161* | 8,5 | 8,5 | 8,6 |
|  | 162* | 8,1 | 8,2 | 8,3 |
|  | 163* | 8,3 | 8,0 | 8,4 |
|  | 164* | 8,3 | 8,3 | 8,3 |

| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 165* | 7,8 | 8,0 | 8,0 |
|  | 166* | 8,4 | 8,3 | 8,3 |
|  | 167* | 7,8 | 8,1 | 8,3 |
|  | 168* | 7,5 | 8,5 | 8,5 |
|  | 169* | 7,5 | 8,1 | 8,1 |

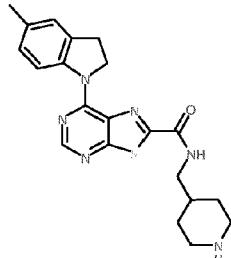
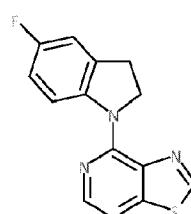
| ESTRUCTURA | Ejemplo N° | P(Cl ₅₀) | | |
|---|------------|----------------------|------|------|
| | | elF4E | MNK1 | MNK2 |
|  | 170* | 7,1 | 7,2 | 7,6 |
|  | 171* | 6,6 | 7,1 | 7,2 |

Tabla 2: Datos de selectividad de quinasa para los ejemplos 10, 58* y 64*

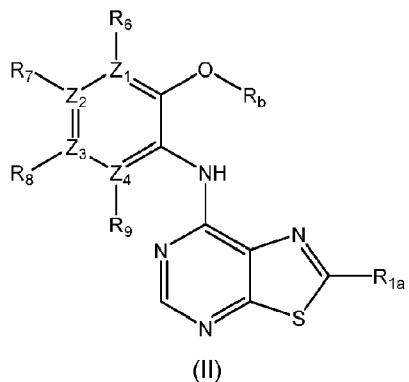
| Quinasa | Compuesto ID | | | Quinasa | Compuesto ID | | |
|------------|--------------|------------|------------|------------|--------------|------------|------------|
| | Ejemplo 10 | Ejemplo 58 | Ejemplo 64 | | Ejemplo 10 | Ejemplo 58 | Ejemplo 64 |
| MKNK2 | 81 | 93 | 96 | MAPK8 | 5 | 1 | 0 |
| STK10 | 28 | 71 | 81 | PIP5K1A | 2 | 1 | 0 |
| STK17A | 2 | 41 | 70 | PLK1 | 0 | 1 | 0 |
| RPS6KA1 | 30 | 36 | 49 | PRKAA2 | 1 | 1 | 45 |
| NUAK1 | 15 | 33 | 43 | RAF1 | 0 | 1 | 0 |
| MAP3K9 | 11 | 24 | 1 | AKT1 | 0 | 0 | 0 |
| SGK1 | 14 | 24 | 41 | EPHA5 | 11 | 0 | 0 |
| DYRK2 | 7 | 21 | 44 | ACVR1B | 6 | 0 | 15 |
| ULK2 | 0 | 21 | 81 | BLK | 18 | 0 | 1 |
| INSR | 8 | 20 | 0 | FER | 4 | 0 | 0 |
| TYROS | 0 | 20 | 0 | PAK7 | 1 | 0 | 0 |
| CAMK2B | 2 | 17 | 57 | PIK3CG | 6 | 0 | 3 |
| TBK1 | 14 | 17 | 7 | BMX | 0 | 0 | 6 |
| FES | 13 | 16 | 1 | FGFR3 | 0 | 0 | 3 |
| MYLK | 10 | 15 | 15 | CDK1/CCNB1 | 8 | 0 | 4 |
| MAP3K7 | 20 | 14 | 0 | CDK6/CCND3 | 3 | 0 | 9 |
| YES1 | 4 | 14 | 4 | PTK2 | 16 | 0 | 0 |
| INSRR | 10 | 13 | 0 | PTK6 | 0 | 0 | 4 |
| PIM2 | 7 | 13 | 42 | RPS6KA5 | 0 | 0 | 24 |
| CDK9/CCNT1 | 2 | 11 | 4 | EEF2K | 4 | 0 | 0 |
| CaMK1 | 11 | 11 | 18 | EGFR | 0 | 0 | 5 |
| IGF1R | 12 | 11 | 0 | FGFR1 | 1 | 0 | 2 |

ES 2 981 048 T3

| Quinasa | Compuesto ID | | | Quinasa | Compuesto ID | | |
|---------|--------------|------------|------------|---------|--------------|------------|------------|
| | Ejemplo 10 | Ejemplo 58 | Ejemplo 64 | | Ejemplo 10 | Ejemplo 58 | Ejemplo 64 |
| FGFR4 | 0 | 10 | 0 | RET | 0 | 0 | 0 |
| BTK | 6 | 9 | 0 | SRC | 5 | 0 | 0 |
| PAK1 | 0 | 9 | 0 | ABL2 | 0 | 0 | 0 |
| ROCK2 | 1 | 8 | 18 | DMPK | 0 | 0 | 0 |
| ALK | 10 | 7 | 3 | PRKCA | 8 | 0 | 0 |
| KIT | 0 | 7 | 0 | ROCK1 | 0 | 0 | 4 |
| MAP2K1 | 0 | 7 | 5 | RPS6KB1 | 0 | 0 | 0 |
| PIP4K2A | 12 | 7 | 0 | EPHB4 | 4 | 0 | 8 |
| STK11 | 21 | 7 | 10 | PAK4 | 15 | 0 | 4 |
| ABL1 | 4 | 6 | 4 | PRKCE | 4 | 0 | 0 |
| CHEK1 | 0 | 6 | 35 | LCK | 12 | 0 | 0 |
| FLT1 | 12 | 6 | 27 | MTOR | 4 | 0 | 3 |
| PIP5K1C | 6 | 6 | 3 | NTRK1 | 10 | 0 | 5 |
| AURKC | 14 | 5 | 15 | PRAK | 0 | 0 | 0 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

en el que:

10 R_b se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo y alcoxi;

R_{1a} se selecciona de entre:

15 - CO-NR_{12a}R_{13a}, en el que R_{12a} y R_{13a} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico, en los que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos (CH₂)_mR_{14a}, y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre R₁₀ y (CH₂)_mR_{14a}; o R_{12a} y R_{13a} se unen, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo heterocicloalquilo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre R₁₀ y (CH₂)_mR_{14a};

20

- hidroxialquilo; y

- COOH;

25 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, CN, NO₂, OH, alcoxi, NHCO-alquilo, halo y haloalquilo; o

30 Z₁, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₂ es N, R₇ está ausente y R₆, R₈ y R₉ son tal como se han definido anteriormente; o

Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₁ es N, R₆ está ausente y R₇, R₈ y R₉ son tal como se han definido anteriormente;

35 m es un número entero de 1 a 10;

35

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente alquilo;

40 cada R_{14a} se selecciona independientemente de entre CO₂R₁₀, COOH, OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos R₁₀;

en los que "alquilo" indica un grupo alquilo C₁-C₁₂.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

45

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

R₆, R₇, R₈ y R₉ son todos H; o

50

R₆, R₈ y R₉ son todos H y R₇ es halo.

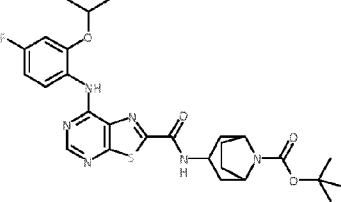
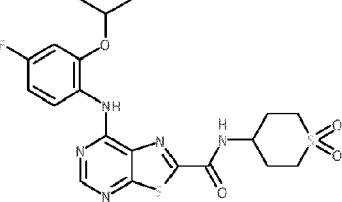
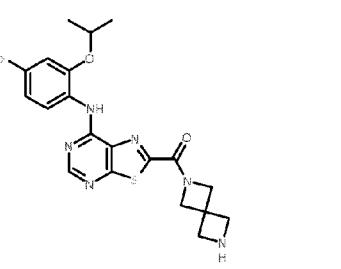
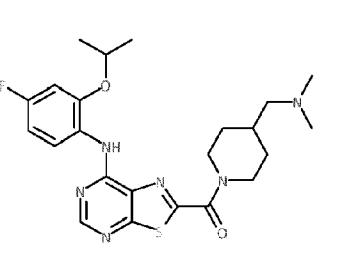
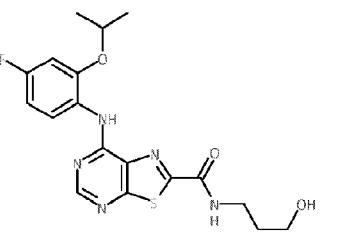
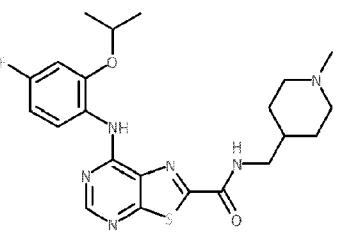
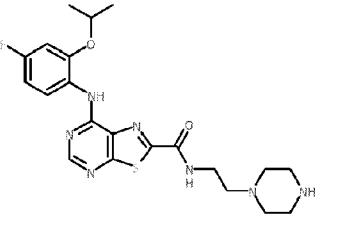
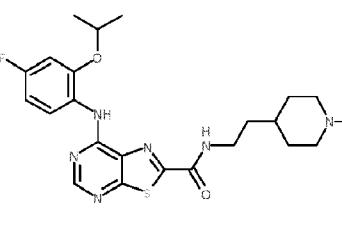
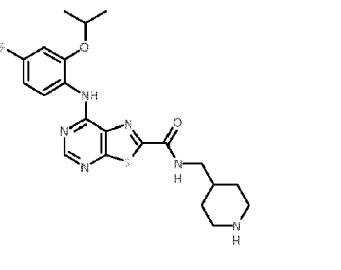
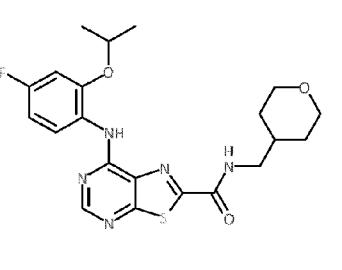
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, R₆, R₈ y R₉ son todos H, y R₇ es flúor.

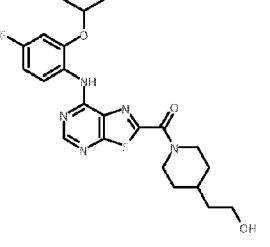
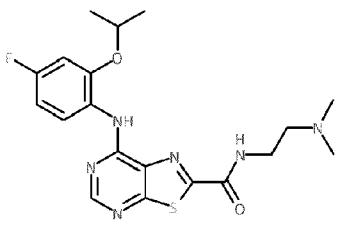
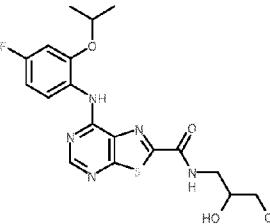
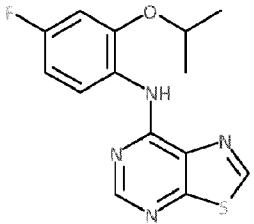
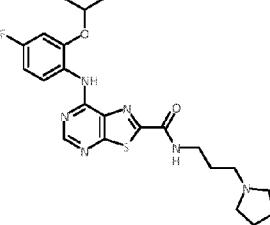
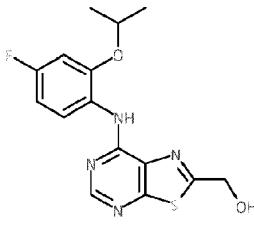
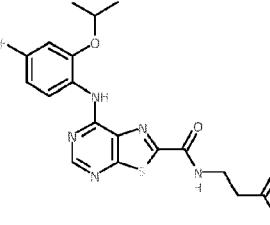
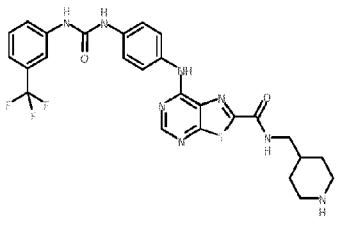
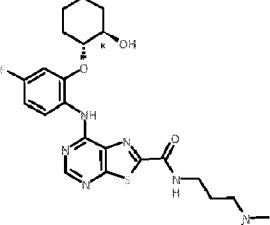
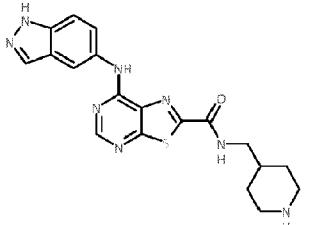
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_b es alquilo, de forma más preferida isopropilo.

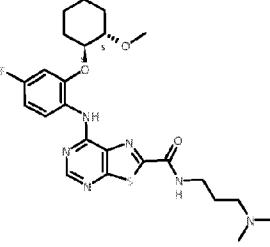
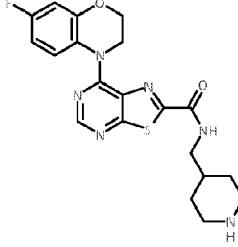
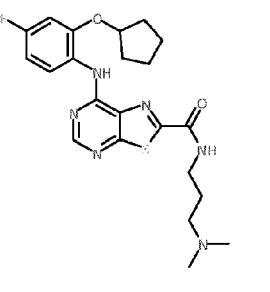
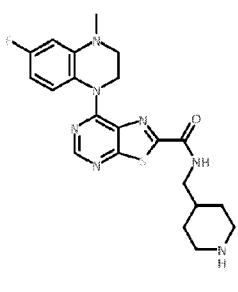
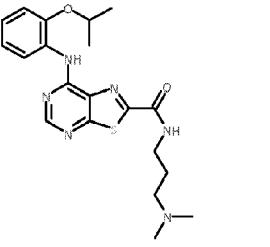
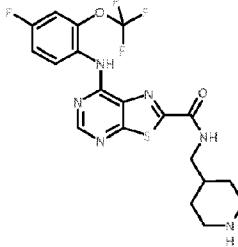
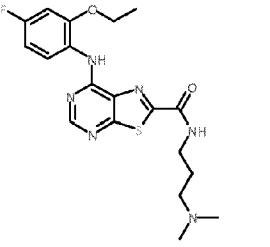
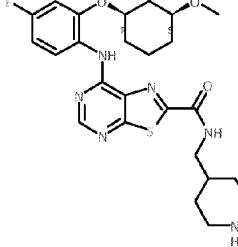
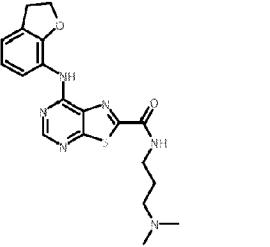
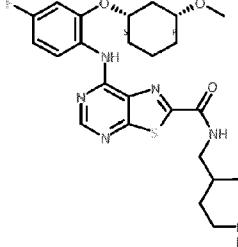
5 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_{1a} es $CO-NR_{12a}R_{13a}$ en el que R_{12a} y R_{13a} se unen, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre R_{10} y $(CH_2)_mR_{14a}$.

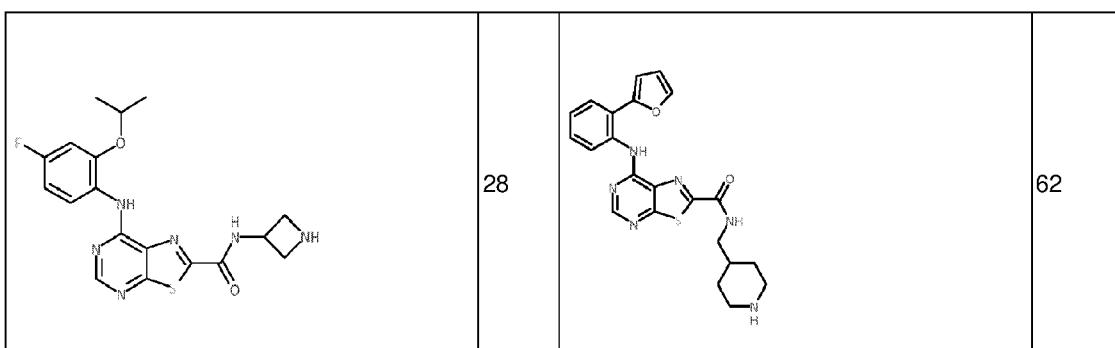
6. Un compuesto que se selecciona de entre los siguientes

10

| | | | |
|---|----|--|----|
|  | 6 |  | 34 |
|  | 7 |  | 35 |
|  | 8 |  | 36 |
|  | 9 |  | 37 |
|  | 10 |  | 38 |

| | | | |
|---|----|--|----|
|  | 11 |  | 39 |
|  | 12 |  | 47 |
|  | 13 |  | 48 |
|  | 14 |  | 49 |
|  | 15 |  | 50 |

| | | | |
|---|----|--|----|
|  | 21 |  | 56 |
|  | 22 |  | 57 |
|  | 23 |  | 59 |
|  | 24 |  | 60 |
|  | 26 |  | 61 |



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un segundo agente terapéutico.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en medicina.

10 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, una respuesta inmunitaria celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada.

15 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo seleccionado de entre un tumor hematológico, un tumor sólido y/o la metástasis del mismo, de forma más preferida seleccionado de entre leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluidos tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o la metástasis de los mismos.

20 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno neurodegenerativo, preferentemente una tauopatía, de forma incluso más preferida la enfermedad de Alzheimer.

25 12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en un ensayo para identificar otros compuestos candidatos capaces de inhibir MNK.

13. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y otro agente terapéutico.