

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 154**

51 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

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2016 PCT/GB2016/053580**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17085484**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2016 E 16801016 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021 EP 3377501**

54 Título: **Derivados de tiazolopirimidina fusionados como inhibidores de MNKs**

30 Prioridad:

20.11.2015 GB 201520500

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

08.02.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 893 154 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 MNKs

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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 al ATP en lugar del típico motivo DFG, lo que sugiere una confirmación alterada del bucle de activación (Jauch et al. EMBO J 2006, 4020-4032). Las MNK1/2 se expresan de forma ubicua y fosforilan el factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E), la fosfolipasa A2 citoplasmática (cPLA2), la proteína nuclear heterogénea de unión al ARN A1 (hnRNP A1), los factores de empalme asociados a la proteína de unión a la polipirimidina (PSF) y Sprouty 2 (hSPRY2) (Buxade et al. Front Biosci 2008, 5359-5373).

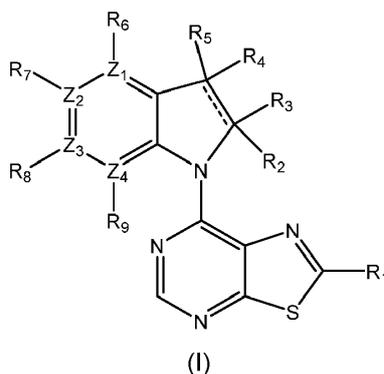
Las MNKs se han relacionado con el cáncer a través de la fosforilación de eIF4E. eIF4E es un oncogén que se amplifica en el cáncer y que sólo es fosforilado por las MNKs (Konicek et al. Ciclo celular 2008, 2466-2471). La sobreexpresión de eIF4E induce la formación de tumores en modelos animales. Se ha observado un aumento de la fosforilación de eIF4E en muchos tumores sólidos y en las metástasis de los ganglios linfáticos, donde se correlaciona con un mal pronóstico. eIF4E es el factor que limita la tasa de la traducción dependiente de la cápsula, donde dirige a los ribosomas hacia la estructura de la cápsula del ARNm, de forma independiente o como parte del complejo de preiniciación eIF4F. Casi todas las proteínas requieren de eIF4E para su traducción. La fosforilación de eIF4E conduce a la traducción preferente del ARNm implicado en la supervivencia celular, la angiogénesis y la metástasis del cáncer, como el ARNm de la ciclina D1, Myc, Mcl-1, Bcl-2 y VEGF. Estos ARNm suelen ser traducidos de forma menos eficiente debido a sus largos y complejos 5'UTRs. La fosforilación de eIF4 no afecta a la tasa global de traducción, pero se ha sugerido que ayuda a la formación de polisomas, lo que facilita una traducción más eficiente.

Se conocen varios inhibidores de MNK1/MNK2 en la técnica. Por ejemplo, US 8,754,079 y US 8.853.193 (ambos a nombre de Boehringer Ingelheim International GmbH) divulgan compuestos de tienopirimidina que son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2. Igualmente, WO 2014/135480 (Bayer Pharma Aktiengesellschaft) divulga tiazolopirimidinas sustituidas por 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.

La presente invención busca proporcionar compuestos alternativos que sean capaces de interferir con la actividad de MNK y sus vías. Dichos compuestos tienen potenciales aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo trastornos proliferativos y trastornos neurodegenerativos.

DECLARACIÓN DE INVENCION

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



en el que:

R₁ se selecciona entre:

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

hidroxialquilo;

H;

NH₂;

10 NH-alquilo, donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;

NH-CO-heterocicloalquilo;

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀; y

alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;

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

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

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

20 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno de forma independiente 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 los definidos anteriormente; o Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₁ es N, R₆ está ausente y R₇, R₈ y R₉ son los definidos anteriormente;

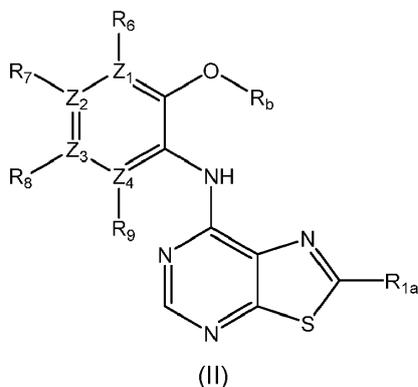
25 n es un número entero de 1 a 10;

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

30 cada R₁₄ se selecciona de forma independiente entre OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀

donde "alquilo" denota un grupo alquilo C₁-C₁₂.

También se describe un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo,



en el que:

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

R_{1a} se selecciona entre:

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

10 hidroxialquilo;

COOH; y

H;

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

15 R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno de forma independiente 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 los definidos anteriormente; o

Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₁ es N, R₆ está ausente y R₇, R₈ y R₉ son los definidos anteriormente;

m es un número entero de 1 a 10;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente alquilo;

20 cada R_{14a} se selecciona independientemente entre CO₂R₁₀, COOH, OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀.

25 Ventajosamente, los compuestos reivindicados en la actualidad son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2. Además, en una realización, los compuestos actualmente reivindicados exhiben ventajosamente una selectividad mejorada para MNK1 y/o MNK2 sobre 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 como el descrito anteriormente y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

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

40 También se describe un procedimiento para tratar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad aliviado por la inhibición de una quinasa (preferentemente MNK), en el que el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito anteriormente.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

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

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

"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 ser benzocondensado, por ejemplo, fenilo o naftilo.

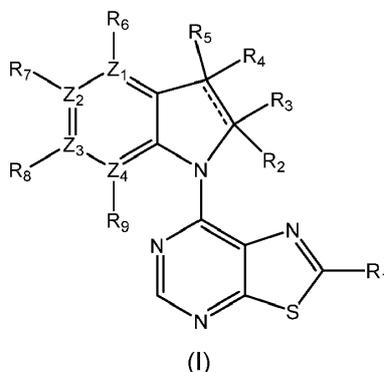
10 "Heteroarilo" se define en el presente documento como un anillo aromático monocíclico o bicíclico C₂₋₁₂ que comprende uno o más heteroátomos (que pueden ser iguales o diferentes), como oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados son el tienilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y sus derivados benzo, como el benzofuranoilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, etc. o piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, etc. y sus derivados benzoicos, como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, etc.

15 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alifático monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados 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, más preferentemente un heterocicloalquilo C₃₋₆. Alternativamente, el grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄₋₇, más preferentemente un heterocicloalquilo C₄₋₆. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurano y tetrahidropirano.

Compuestos de fórmula (I)

25 Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente.

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



en el que:

30 R₁ se selecciona entre:

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

35

hidroxialquilo;

H;

NH₂;

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

40 NH-CO-heterocicloalquilo;

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_{10} ; y

alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{14} ;

R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan de forma independiente entre H, alquilo, hidroxialquilo y $(CH_2)_n-R_{12}$;

5 o R_2 y R_3 están unidos para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{10} ;

o R_4 y R_5 están unidos para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{10} ;

o uno de R_2 y R_3 está ausente, uno de R_4 y R_5 está ausente, y la línea discontinua es un doble enlace;

Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son todos C;

10 R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan cada uno de forma independiente entre H, CN, NO₂, OH, alcoxi, NHCO-alquilo, halo y haloalquilo; o

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 los definidos 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 los definidos anteriormente;

n es un número entero de 1 a 10;

15 cada R_{12} se selecciona independientemente entre NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁ y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_{10} ; cada R_{10} y R_{11} es independientemente alquilo; y

cada R_{14} se selecciona de forma independiente entre OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_{10} ,

20 donde "alquilo" denota un grupo C₁-C₁₂-alquilo.

Preferentemente, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están todos presentes, es decir, hay un solo enlace entre el carbono que lleva R_1/R_2 y el carbono que lleva R_3/R_4 .

En una realización preferida, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son todos C.

En una realización preferida, R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo y $(CH_2)_n-R_{12}$.

25 En una realización preferida, R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son todos H; o R_2 y R_3 son ambos H, y R_4 y R_5 son ambos Me; o R_2 y R_3 son ambos H, y R_4 y R_5 están unidos para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En una realización preferida, R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre H y halo.

En una realización preferida:

Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son todos C;

30 R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son todos H; o

R_6 , R_8 y R_9 son todos H y R_7 se selecciona entre fluoro, cloro, bromo, metilo y CF₃; y

R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo y $(CH_2)_n-R_{12}$.

En una realización preferida:

35 R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno de forma independiente entre H, hidroxialquilo, alquilo y $(CH_2)_n-R_{12}$, donde n es 1 o 2 y R_{12} se selecciona entre NH₂, OH, NMe, NMe₂, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-il y 4-metilpiperazin-1-ilo.

En una realización preferida, R_1 es CO-NR₁₂R₁₃.

En una realización preferida, R_1 es CO-NR₁₂R₁₃ donde:

uno de R_{12} y R_{13} es H y el otro se selecciona entre

tetrahidropiran-4-yl;

40 piperidin-4-yl;

ciclopropilo;

tetrahidrofuran-4-ilo;

N-metilpiperidin-4-ilo;

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

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

Compuestos de fórmula (II)

También se describen compuestos de fórmula (II) como los descritos anteriormente.

- 10 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ pueden ser todos C; R₆, R₇, R₈ y R₉ pueden ser todos H; o R₆, R₈ y R₉ pueden ser todos H y R₇ puede ser halo.

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, R₆, R₈ y R₉ son todos H, y R₇ es fluoro.

R_b puede ser alquilo, más preferentemente, isopropilo.

- 15 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, más preferentemente, un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros.

R_b puede unirse a R₆ (donde Z₁ es carbono) para formar un grupo heterocicloalquilo, preferentemente un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

R_{1a} puede ser CO-NR_{12a}R_{13a} donde:

uno de R_{12a} y R_{13a} es H y el otro se selecciona entre

- 20 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre NR₁₀R₁₁, COOH, OH y heterocicloalquilo; y

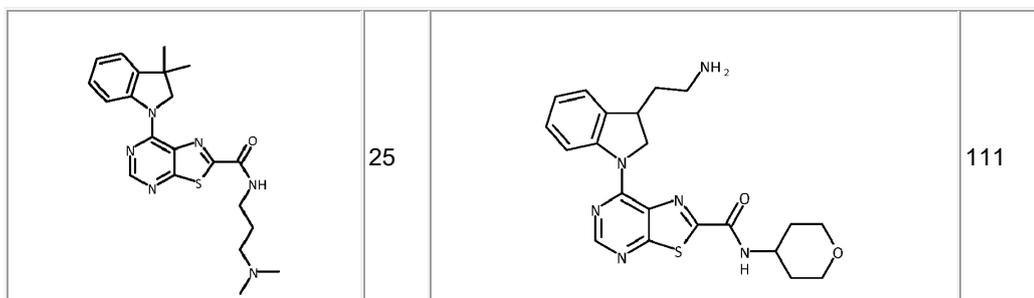
heterocicloalquilo mono o bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre R₁₀ y CO₂R₁₀; o

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

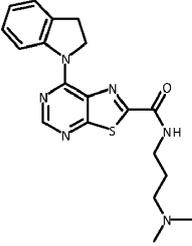
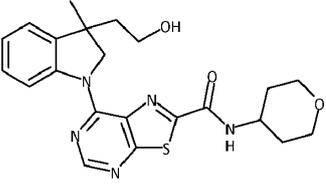
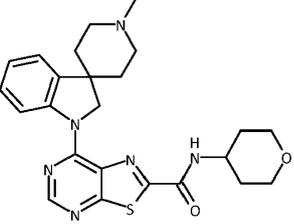
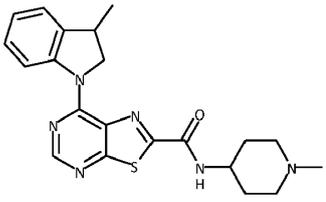
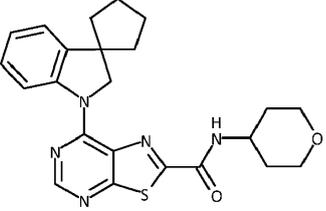
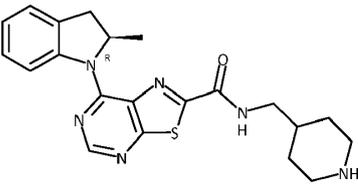
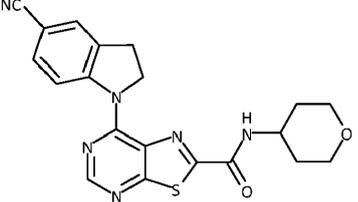
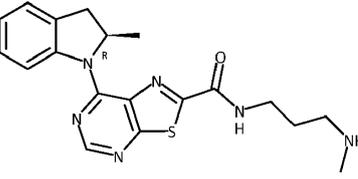
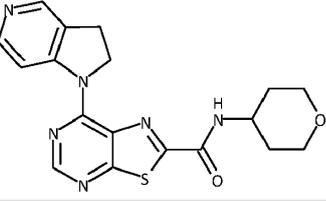
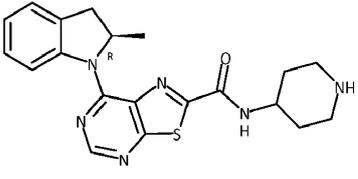
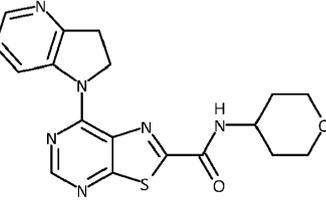
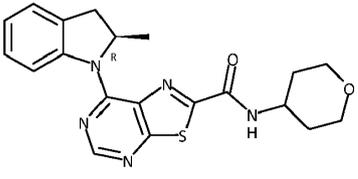
R_{1a} puede ser alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre NR₁₀R₁₁ y un grupo heterocicloalquilo seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, donde dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀.

- 30 R_{1a} puede ser un grupo heterocicloalquilo seleccionado entre piperidinilo, quinuclidinilo, azetidino, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀.

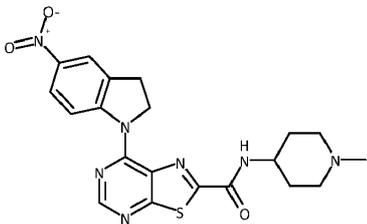
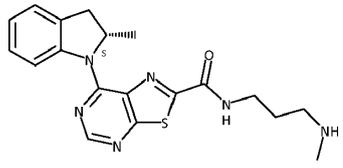
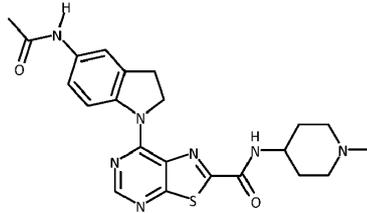
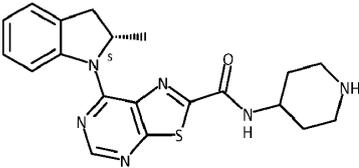
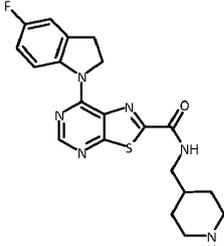
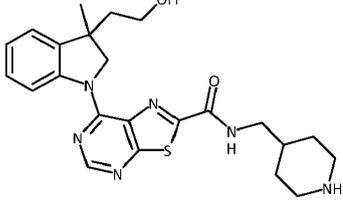
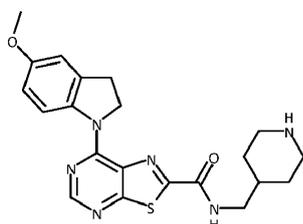
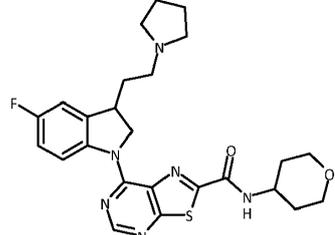
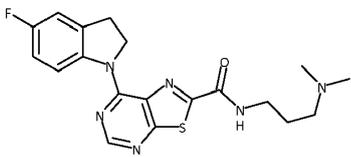
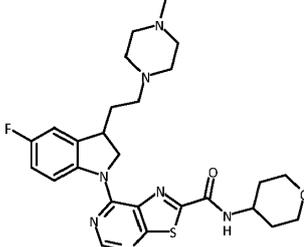
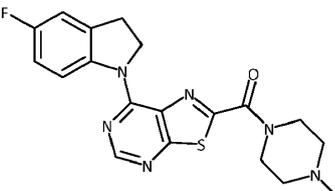
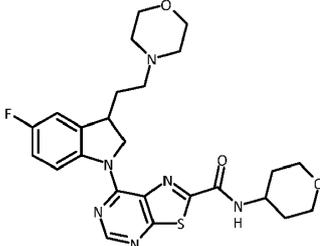
En una realización, el compuesto de la invención se selecciona entre los siguientes:



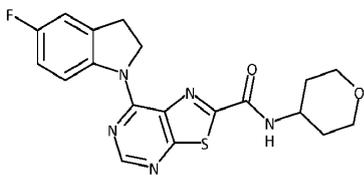
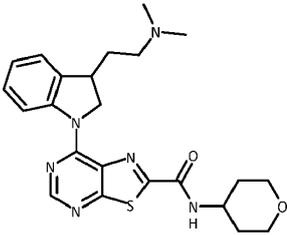
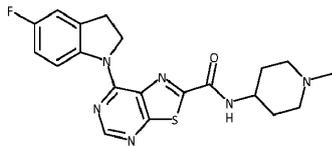
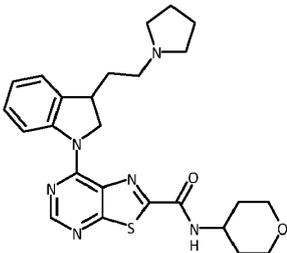
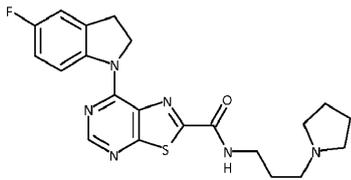
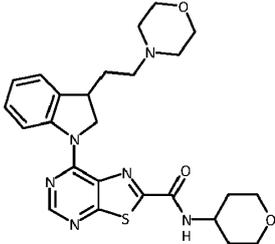
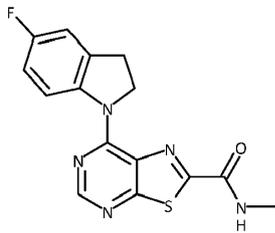
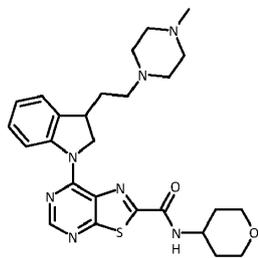
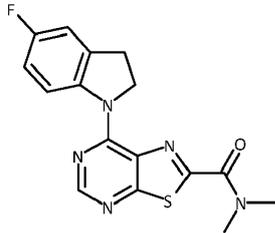
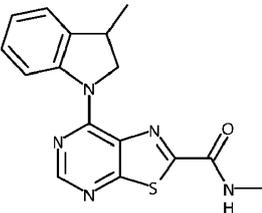
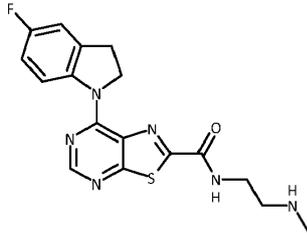
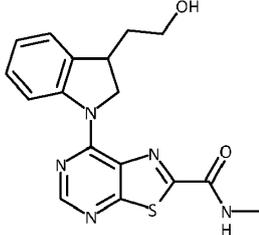
(continuación)

	27		113
	40		126
	41		127
	42		128
	43		129
	44		130

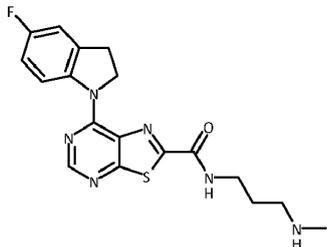
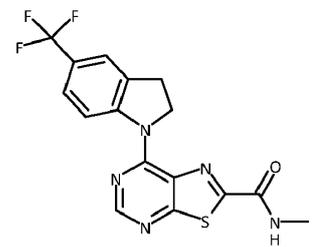
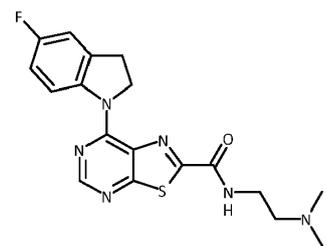
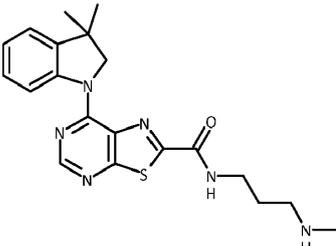
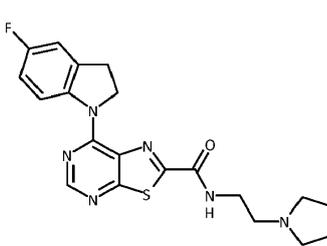
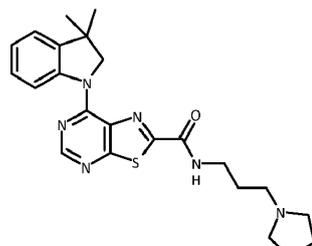
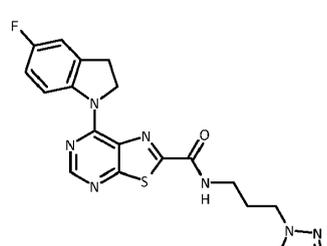
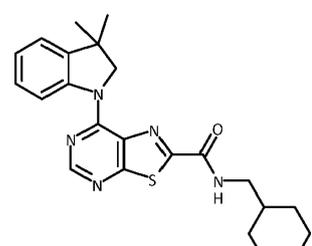
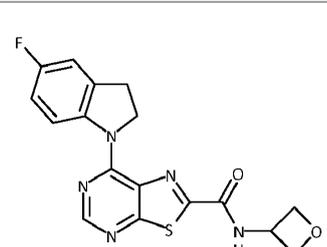
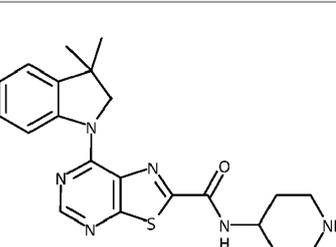
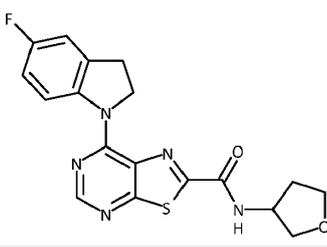
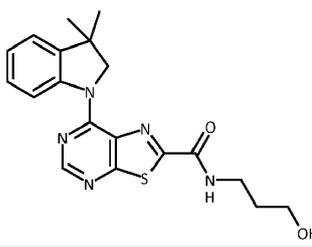
(continuación)

	45		131
	46		132
	58		144
	63		149
	64		150
	65		151

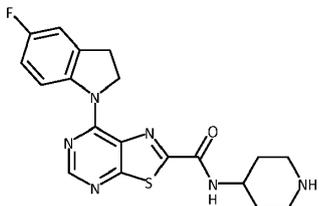
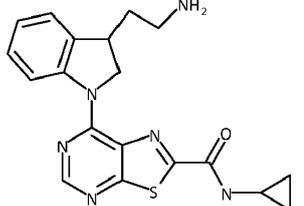
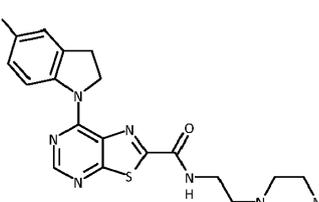
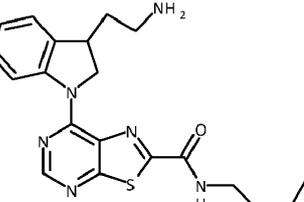
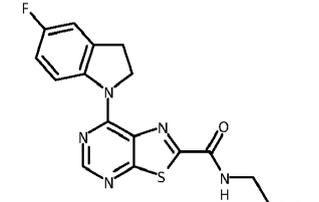
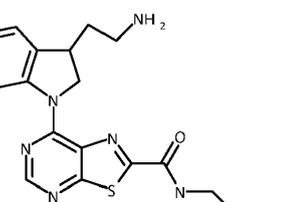
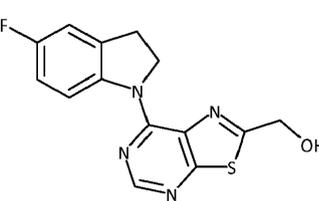
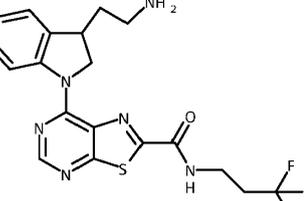
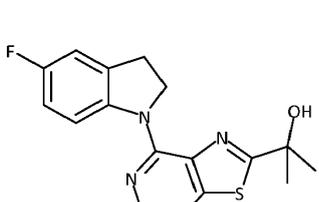
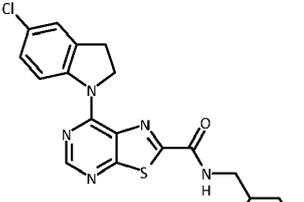
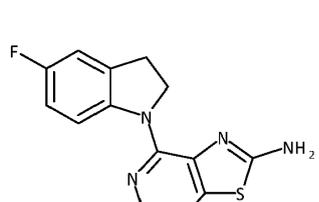
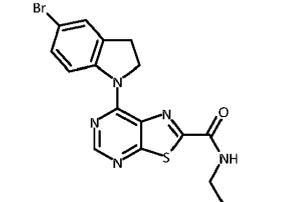
(continuación)

	66		152
	67		153
	68		154
	69		155
	70		156
	71		157

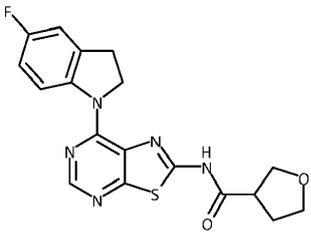
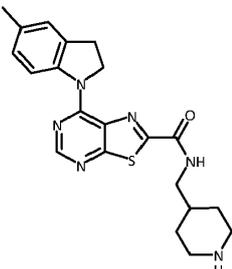
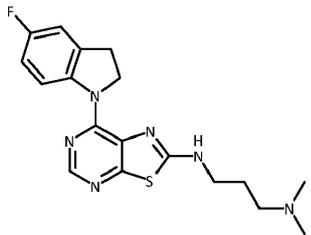
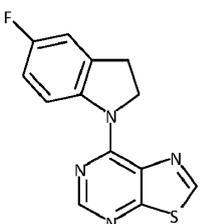
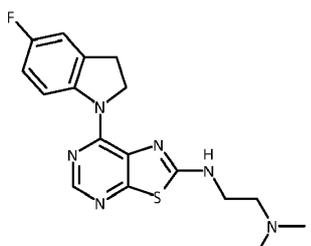
(continuación)

 72	 158
 73	 159
 74	 160
 75	 161
 76	 162
 77	 163

(continuación)

	<p>78</p>		<p>164</p>
	<p>79</p>		<p>165</p>
	<p>80</p>		<p>166</p>
	<p>81</p>		<p>167</p>
	<p>82</p>		<p>168</p>
	<p>83</p>		<p>169</p>

(continuación)

	84		170
	85		171
	86		

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto como el 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 incontrolada, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada, o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía MKNK-1.

15 En una realización preferida, la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmunitaria celular inadecuada o respuesta inflamatoria celular inadecuada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo.

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

25 Como las MNKs son las únicas quinasas conocidas que fosforilan a eIF4E, se espera que la inhibición de la fosforilación de eIF4E a través de la inhibición de las MNKs afecte negativamente a estas vías y, por lo tanto, interfiera con la progresión del cáncer y las metástasis. Sorprendentemente, los ratones doblemente KO de MNK1/2 no muestran ningún fenotipo manifiesto, lo cual es inesperado dado el papel central de eIF4E. Sin embargo, se cree que la fosforilación de 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 inactiva, acelera la formación de tumores en fibroblastos embrionarios de ratón (Chrestensen et al. Genes Cells 2007, 1133-1140). También se

demostró 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. A la inversa, se descubrió que la deficiencia de MNKs (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. eIF4E S209D imita la versión fosforilada de eIF4E y eIF4E S209A no puede ser fosforilada. 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).

La inhibición farmacológica de MNK utilizando el agente antifúngico cercosporamida demostró bloquear eficazmente la fosforilación de eIF4E en los 30 minutos posteriores a la administración oral en tejidos normales de ratón y en tumores xenografiados, 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 bloquear la función de la Mnk, y la fosforilación de eIF4E, puede ser una atractiva estrategia contra el cáncer (Konicek et al. Cancer Res 2011, 1849-1857). Esta noción ha sido respaldada por el uso de compuestos inhibidores de MNK más específicos en modelos celulares de leucemia, donde 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).

Además del cáncer, las MNKs son dianas prometedoras para la terapia antiinflamatoria. Se ha demostrado que las MNKs están implicadas en la regulación de la producción de TNF a nivel post-transcripcional. La expresión del TNF se controla a través de elementos ricos en AU en la 3'UTR de su ARNm. Se demostró 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 del TNF aumentó la expresión de un constructo reportero (Buxade et al. Inmunidad 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, correlacionándose con un aumento de la decadencia del ARNm del TNF (Rowlett et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008, G452-459). En los BMDM aislados de un modelo de ratón espontáneo de ileítis 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-1β e IL-8 inducida por la toxina Shiga podía ser bloqueada 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 sólo afectó a la producción de citoquinas por parte de los neutrófilos, sino que también inhibió el efecto antiapoptótico del TNF y el LPS en los neutrófilos.

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 las enfermedades inflamatorias de la piel (Kjellerup et al. Exp Dermatol 2008, 498-504). La interleucina 17 es una citoquina proinflamatoria que actúa de forma sinérgica con el TNF y la IL-1β. 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. Sangre 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).

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

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 ovillos neurofibrilares (NFT). Los ovillos 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".

En una realización preferida de la invención, la tauopatía es la enfermedad de Alzheimer.

También se describe el uso de un compuesto como el 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 el uso de un compuesto como el 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 quinastas, preferentemente MNK 1 y/o MNK2.

El compuesto puede administrarse en una cantidad que inhiba la MNK1.

El compuesto puede administrarse en una cantidad que inhiba la MNK2.

También se describe el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno causado por, asociado con o acompañado por cualquier actividad anormal contra una diana biológica, en la que la diana es una quinasa, más preferentemente MNK.

5 También se describe un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la proteína quinasa. El procedimiento según este aspecto de la presente invención se efectúa administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, como se describe más arriba, bien *per se* , o, más preferentemente, como parte de una composición farmacéutica, mezclada con, por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable, como se detalla más adelante.

10 También se describe un procedimiento para tratar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad aliviado por la inhibición de una proteína quinasa, en el que el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

Preferentemente, el estado de la enfermedad se alivia mediante la inhibición de la proteína quinasa MNK.

Preferentemente, el mamífero es un humano.

15 El término "procedimiento" se refiere a los modos, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea determinada, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, los modos, medios, técnicas y procedimientos conocidos o fácilmente desarrollados a partir de modos, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los profesionales de las artes químicas, farmacológicas, biológicas, bioquímicas y médicas.

20 El término "administrar", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a un procedimiento para reunir un compuesto de la presente invención y una proteína quinasa de tal manera que el compuesto pueda afectar a la actividad enzimática de la proteína quinasa, ya sea directamente, es decir, interactuando con la propia proteína quinasa, o indirectamente, es decir, interactuando con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la proteína quinasa. Tal y 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.

25 En el presente documento, el término "tratar" incluye abrogar, 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 este caso, el término "prevenir" se refiere a un procedimiento para impedir que un organismo adquiera un trastorno o enfermedad en primer lugar.

30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

35 Para cualquier compuesto utilizado en esta invención, una cantidad terapéuticamente efectiva, también referida en el presente documento como una dosis terapéuticamente efectiva, puede ser estimada inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluya el IC₅₀ o el IC₁₀₀ determinado en cultivo celular. Esta información puede utilizarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en los seres humanos. Las dosificaciones iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo* . Utilizando estas directrices iniciales, un experto en la técnica podría determinar una dosificación eficaz en humanos.

40 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 DL₅₀ y la DE₅₀. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre la DL₅₀ y la DE₅₀. 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 dosificación que no sea tóxico para su uso en humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación 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 dosificación en función del estado del paciente. (véase, por ejemplo Fingl et al, 1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics, capítulo 1, página 1).

50 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 dosificaciones habituales para pacientes en administración oral oscilan entre aproximadamente 50-2000 mg/kg/día, comúnmente entre aproximadamente 100-1000 mg/kg/día, preferentemente entre aproximadamente 150-700 mg/kg/día y más preferentemente 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 captación

55

selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Un experto en la técnica será capaz de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin necesidad de experimentación excesiva.

5 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 inadecuada de la quinasa o una actividad excesiva de una quinasa como se define en el presente documento. La actividad inadecuada se refiere bien sea 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 conduce a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseado; o, (iii) la disminución de la expresión de la quinasa que conduce 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 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 deleciones de un fragmento de una quinasa responsable de la unión del ligando.

Entre las enfermedades o trastornos preferidos en cuya prevención pueden ser útiles los compuestos descritos en el presente documento, se encuentran los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, y los trastornos proliferativos, como el cáncer.

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona además el uso de compuestos como se define 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 como la enfermedad de Alzheimer, tal y como se ha descrito anteriormente.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

25 Para su uso según la presente invención, los compuestos o la sal fisiológicamente aceptable u otro derivado fisiológicamente funcional de los mismos, descritos en el presente documento, pueden presentarse como una formulación farmacéutica, que comprende los compuestos o la sal fisiológicamente aceptable u otro derivado fisiológicamente funcional de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, por tanto, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El portador o portadores 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.

30 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, 2nd Edition, (1994), Editado por A Wade y PJ Weller.

35 Los portadores 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).

Ejemplos de portadores adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua.

40 La elección del portador farmacéutico, excipiente o diluyente puede seleccionarse teniendo en cuenta la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica habitual. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, como portador, excipiente o diluyente, cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente de solubilización, tampón, agente aromatizante, agente con actividad de superficie, espesante, conservante (incluidos los antioxidantes) y similares, así como sustancias incluidas con el fin de hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario.

45 Algunos ejemplos de aglutinantes adecuados son el almidón, la gelatina, los azúcares naturales como la glucosa, la lactosa anhidra, la lactosa de flujo libre, la beta-lactosa, los edulcorantes de maíz, las gomas naturales y sintéticas, como la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa y el polietilenglicol.

Algunos ejemplos de lubricantes adecuados son el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares.

50 La composición farmacéutica puede contener conservantes, estabilizadores, colorantes e incluso agentes aromatizantes. Algunos ejemplos de conservantes son el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. También pueden utilizarse antioxidantes y agentes de suspensión.

55 Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas 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, en su caso, presentarse convenientemente en unidades de dosificación discretas y puede prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la

farmacia. Todos los procedimientos incluyen el paso de asociar un compuesto activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

5 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral, en las que el portador 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 moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada un compuesto activo en forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, mezclado
10 opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, agente con actividad de superficie o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando un compuesto activo con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos y, si no están recubiertos, pueden estar opcionalmente marcados con cortes. Las cápsulas pueden prepararse rellenando un compuesto activo, ya sea solo o en mezcla con uno o más ingredientes accesorios, en las cubiertas de las cápsulas y luego sellándolas de la manera habitual. Las obleas son análogas a las cápsulas en las que un compuesto activo junto con cualquier ingrediente(s)
15 accesorio(s) está sellado en un sobre de papel de arroz. Un compuesto activo también puede formularse en forma de gránulos dispersables, que pueden, por ejemplo, suspenderse en agua antes de su administración, 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 portador 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.

20 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 liberación adecuada, o está recubierto con una película de control de liberación adecuada. Estas formulaciones pueden ser especialmente convenientes para el uso profiláctico.

25 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, en las que el portador es un sólido, se presentan más preferentemente como supositorios de dosis unitarias. Los portadores adecuados incluyen la manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mediante la mezcla de un compuesto activo con el portador o portadores ablandados o fundidos, seguida 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.

30 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, como agua estéril y libre de pirógenos, antes de su uso.

35 Un compuesto activo también puede formularse como preparaciones de depósito de acción prolongada, que pueden administrarse por inyección intramuscular o por implantación, por ejemplo, subcutánea o intramuscular. Los preparados de depósito pueden incluir, por ejemplo, materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados, o resinas de intercambio iónico. Estas formulaciones de acción prolongada son particularmente convenientes para el uso profiláctico.

40 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 tienen un diámetro en el intervalo de 0,5 a 7 micrones se suministran en el árbol bronquial del receptor.

45 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 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.

50 Tales formulaciones autopropulsoras son análogas a las conocidas en la técnica y pueden ser preparadas por 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 medido y suministra un volumen fijo, por ejemplo, de 25 a 100 microlitros, en cada operación.

55 Como una posibilidad adicional, un compuesto activo puede estar en forma de solución o suspensión para su uso en un atomizador o nebulizador por el que se emplea una corriente de aire acelerada o agitación ultrasónica para producir una niebla de gotas finas para su inhalación.

Las formulaciones adecuadas para la administración nasal incluyen preparaciones generalmente similares a las descritas anteriormente para la administración pulmonar. Cuando se dispensan, estas formulaciones deben tener un diámetro de partícula en el intervalo de 10 a 200 micrones 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 son los polvos gruesos con un diámetro de partícula de entre 20 y 500 micrones, para su administración por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente acercado a la nariz, y las gotas nasales que comprenden del 0,2 al 5 % p/v de un compuesto activo en solución o suspensión acuosa u oleosa.

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

Las formulaciones adecuadas para la formulación tópica pueden proporcionarse, por ejemplo, como geles, cremas o ungüentos. 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, como una venda, gasa, malla o similar, que puede aplicarse sobre la zona a tratar.

También pueden proporcionarse formulaciones líquidas o en polvo que pueden rociarse o espolvorearse directamente sobre el lugar a tratar, por ejemplo, una herida o una úlcera. Alternativamente, un portador como una venda, gasa, malla o similar puede ser rociado o espolvoreado con la formulación y luego aplicado al sitio que se va a tratar.

También se describe un proceso para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria como la descrita anteriormente, que comprende la asociación del (los) compuesto(s) activo(s) con el portador, por ejemplo por mezcla.

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

SALES/ÉSTERES

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

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, como los ácidos minerales, por ejemplo, los ácidos hidrohalíticos, como el clorhidrato, el hidrobromuro y el hidroyoduro, el ácido sulfúrico, el sulfato de ácido fosfórico, el bisulfato, el hemisulfato, el tiocianato, el persulfato y los ácidos sulfónicos; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como los ácidos alcano-carboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos (por ejemplo por halógeno), como el ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxycarboxílicos, por ejemplo ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, como los ácidos (alquilo o arilo C₁-C₄) sulfónicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno), como el ácido metano- o p-tolueno-sulfónico. Las sales que no son aceptables desde el punto de vista farmacéutico o veterinario pueden seguir siendo valiosas como productos intermedios.

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, canforesulfonato, 2-naftalenosulfonato, bencenosulfonato, p-clorobencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, ácido fosfórico y sulfónico.

Los ésteres se forman utilizando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que se esterifique. Los ácidos orgánicos incluyen los ácidos carboxílicos, como los ácidos alcano-carboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos (por ejemplo por halógeno), como el ácido acético; con ácido dicarboxílico saturado o insaturado, por ejemplo oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxycarboxílicos, por ejemplo ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, como los ácidos (C₁-C₄)-alquilos o aril-sulfónicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno), como el ácido metano- o p-tolueno-

sulfónico. Los hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos inorgánicos, como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de calcio o el hidróxido de aluminio. Los alcoholes incluyen alcanolcoholes de 1 a 12 átomos de carbono que pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por un halógeno).

ENANTIÓMEROS/AUTÓMEROS

5 En todos los aspectos de la presente invención previamente discutidos, la invención incluye, cuando sea 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 quirales) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes pueden aislarse/prepararse por procedimientos conocidos en la técnica.

10 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*, 3ª edición, ed. March, J., John Wiley and Sons, Nueva York, 1985).

15 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 un enantiómero individual puede utilizarse solo.

ISÓMEROS ESTÉREOS Y GEOMÉTRICOS

20 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 así 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 sus mezclas. Los términos utilizados en las reivindicaciones abarcan estas formas, siempre que dichas formas conserven la actividad funcional adecuada (aunque no necesariamente en el mismo grado).

25 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 , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas del agente y de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución tisular del fármaco y/o del sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y el carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos como el deuterio, es decir, ^2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o una reducción de las necesidades de dosificación y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Por ejemplo, la invención incluye compuestos de fórmula general (I) o (II) en los que cualquier átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un átomo de deuterio. Las variaciones isotópicas del agente de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de esta invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

40 PROFÁRMACOS

También se describen compuestos en forma de profármaco, es decir, compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco parental activo según la fórmula general (I)/(II) *in vivo*. Dichos profármacos son generalmente compuestos de la invención en los que uno o más grupos apropiados han sido modificados de tal manera que la modificación puede revertirse tras la administración a un sujeto humano o mamífero. La reversión suele realizarse mediante una enzima presente de forma natural en dicho sujeto, aunque es posible que se administre un segundo agente junto con dicho profármaco para realizar la reversión *in vivo*. Ejemplos de tales modificaciones incluyen el éster (por ejemplo, cualquiera de los descritos anteriormente), en el que la reversión puede llevarse a cabo por una esterasa, etc. Otros sistemas de este tipo 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

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 ser aislados en cualquiera de estas formas variando ligeramente el procedimiento de purificación y/o aislamiento de los disolventes utilizados en la preparación sintética de dichos compuestos.

ADMINISTRACIÓN

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para la administración rectal, nasal, intrabronquial, tópica (incluyendo la bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial e intradérmica), intraperitoneal o intratecal. Preferentemente, la formulación es una formulación administrada por vía oral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación 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 sostenida, y pueden prepararse por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia.

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

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

25 Un comprimido puede hacerse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el agente activo en forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente con actividad de superficie o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o marcados con cortes y pueden estar formulados para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

30 Otras formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen pastillas 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 como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el agente activo en un portador líquido adecuado.

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 suelen contener entre 10 y 1000 mg, preferentemente entre 10 y 250 mg, de principio activo por dosis.

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

45 Un medio alternativo de administración transdérmica es el uso de un parche cutáneo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede incorporarse a una crema consistente 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 compuesta por una base de cera blanca o parafina blanda blanca junto con los estabilizadores y conservantes que sean necesarios.

50 DOSIFICACIÓN

Una persona con experiencia normal en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las composiciones instantáneas para administrar 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 variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese 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 condición particular y el individuo sometido a la terapia. Las dosificaciones 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 tales están dentro del ámbito de esta invención.

De acuerdo con esta invención, se puede administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención para inhibir la quinasa implicada con una condición o enfermedad particular. Por supuesto, esta cantidad de dosificación se modificará además según el tipo de administración del compuesto. Por ejemplo, para lograr una "cantidad efectiva" para la terapia aguda, se prefiere la administración parenteral de un compuesto de fórmula general (I) o (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. Típicamente, la dosis parenteral será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; preferentemente entre 0,1 y 20 mg/kg, de manera 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 para lograr una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto inventivo que es terapéuticamente eficaz, y la vía por la que dicho compuesto se administra mejor, se determina fácilmente por un experto en la técnica comparando el nivel de sangre del agente con la concentración necesaria para tener un efecto terapéutico.

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

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de esta invención, que pueden tener una buena biodisponibilidad, pueden probarse en uno de varios ensayos biológicos para determinar la concentración de un compuesto que se requiere para tener un efecto farmacológico dado.

COMBINACIONES

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

Los fármacos, en general, son más eficaces cuando se utilizan en combinación. En particular, la terapia combinada es deseable para evitar el solapamiento de las principales toxicidades, el mecanismo de acción y los mecanismos de resistencia. Además, también es deseable administrar la mayoría 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 puede promover efectos aditivos o posibles sinergias a través de interacciones bioquímicas y también puede disminuir la aparición de resistencias.

Se pueden sugerir combinaciones beneficiosas estudiando la actividad inhibidora de los compuestos de prueba 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 este documento.

En una 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 antiobesidad.

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

ENSAYO

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

Preferentemente, el ensayo es un ensayo de unión competitiva.

Más preferentemente, 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.

5 Preferentemente, el compuesto candidato se genera mediante la modificación convencional del SAR de un compuesto de la invención.

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

10 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 pruebas 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 probando.

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

15 La presente invención también contempla el uso de ensayos de cribado de fármacos competitivos en los que anticuerpos neutralizantes capaces de unirse a un compuesto compiten específicamente con un compuesto de prueba para unirse a un compuesto.

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 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 prueba, así como en los ensayos cuantitativos.

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.

25 También se describe un procedimiento para detectar la unión de un ligando a una quinasa, comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

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

Un aspecto descrito es un proceso que comprende los pasos de:

- 30
- (a) realizar 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
 - (c) preparar una cantidad de dicho uno o más ligandos.

Otro aspecto descrito es un proceso que comprende los pasos de:

- 35
- (a) realizar un procedimiento de ensayo descrito anteriormente;
 - (b) identificar uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión a ligando; y
 - (c) preparar una composición farmacéutica que comprenda dicho uno o más ligandos.

Otro aspecto descrito es un proceso que comprende los pasos de:

- 40
- (a) realizar un procedimiento de ensayo descrito anteriormente;
 - (b) identificar uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión de ligandos;
 - (c) modificar dicho uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión de ligandos;
 - (d) realizar el procedimiento de ensayo descrito anteriormente;
 - (e) opcionalmente, preparar una composición farmacéutica que comprenda dicho uno o más ligandos.

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

Aún otro aspecto descrito es una composición farmacéutica que comprende un ligando identificado por el procedimiento descrito anteriormente en el presente documento.

Otro aspecto descrito se refiere al uso de un ligando identificado por el procedimiento descrito anteriormente en la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos como los descritos anteriormente.

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

Los compuestos de la invención son útiles tanto como herramientas de laboratorio y como agentes terapéuticos. En el laboratorio, ciertos 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 de enfermedad, un proceso comúnmente denominado "validación de dianas".

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

EJEMPLOS

Procedimientos generales de síntesis de compuestos

Cromatografía

La cromatografía líquida preparativa de alta presión se llevó a cabo utilizando aparatos fabricados por Agilent. El aparato está construido de forma que la cromatografía se monitoriza 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 recolección puede ser activada 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 período 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 un 0,1 % de ácido fórmico, un 0,1 % de hidróxido de amonio o un 0,1 % de ácido trifluoroacético). 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 instantánea se refiere a la 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 preenvasados (suministrados por Biotage); o utilizando la cromatografía convencional en columna de vidrio.

Procedimientos analíticos

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H se llevó a cabo utilizando un espectrómetro ECX400 (fabricado por JEOL) en el disolvente indicado a 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; q, cuarteto; dd, doblete de dobletes; br, amplio.

La LCMS 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.

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 60Å, Rf es la distancia recorrida por el compuesto dividida por la distancia recorrida por el disolvente en una placa de TLC.

Preparación del compuesto

Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, éstos 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 los ejemplos anteriores o a los intermedios, 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.

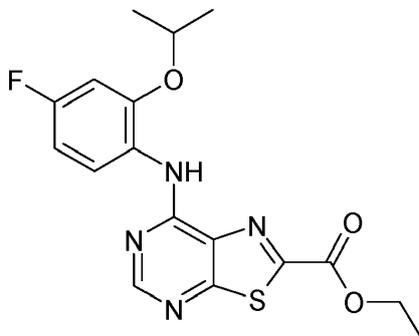
Cuando las reacciones se llevan a cabo mediante la irradiación de microondas, el microondas utilizado es un Initiator 60 suministrado por Biotage. La potencia real suministrada varía en el transcurso de la reacción para mantener una temperatura constante.

- 5 Algunas hidrogenaciones se llevaron a cabo utilizando un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® fabricado 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 de experimentos. 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.

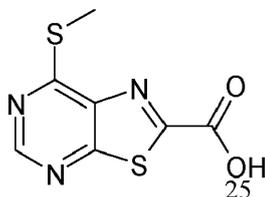
Abreviaturas

A continuación se muestra una lista de algunas abreviaturas comunes - cuando se utilicen otras abreviaturas que no se enumeran, éstas serán comprendidas por el experto en la técnica.

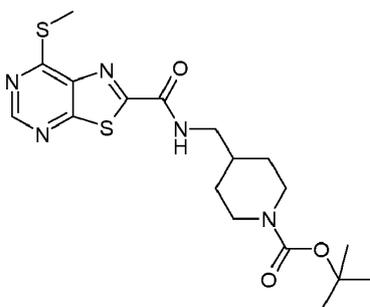
- 10 DCM = Diclorometano
 DMF = N,N-Dimetilformamida
 THF = Tetrahidrofurano
 MeOH = Metanol
 TFA = Ácido trifluoroacético
- 15 Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
 HATU = N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio-hexafluorofosfato
 EDCI = 1,3-Propanediamina, N3-(etilcarbonimidoil)-N1,N1-dimetil-, clorhidrato
 DCC = 1,3-Diciclohexilcarbodiimida
 Pd2(dba)₃ = tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)
- 20 TEA = Trietilamina
 rm = Mezcla de reacción
 ta = Temperatura ambiente
 AcOH = Ácido acético
 IPA = Isopropanol
- 25 DIPEA = N,N-diisopropiletilamina
 TBSMSCI = Cloruro de terbutildimetilsililo
 MeCN = Acetonitrilo
 NH₃ = Amoníaco
 EtOH = Etanol
- 30 EtOAc = Acetato de etilo
 LCMS = Cromatografía líquida de alta presión dirigida por espectrometría de masas
 UV = Ultravioleta
 SCX = Intercambio catiónico fuerte
 TPAP = Perrutenato de tetrapropilamonio
- 35 DMSO = Dimetilsulfóxido
 BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
 TPAP = Perrutenato de tetrapropilamonio
 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**

- 5 A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,5g, 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-isopropoxianilina (331mg, 1,9 mmol) en dioxano (20ml) y se agitó durante 1,5 horas. 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 (20-80 %EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido de color naranja (706 mg, 95 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 377,1

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

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

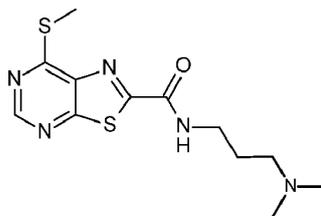
Intermedio 3**4-[(7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo**

- 25 Se añadió cloruro de tionilo (30 ml) al intermedio 2 (4,45 g, 19,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas, hasta que se formó una solución de color naranja. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido de color amarillo, que se tomó en DCM (30ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (8,48 ml, 58,8 mmol) a la mezcla, seguida de la adición gota a gota de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (4,61 g, 21,6 mmol) y se

continuó 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. Purificación por cromatografía de columna instantánea (elución en gradiente de 10-50 % de EtOAc en Éter de Pet.) dio un sólido de color melocotón (5,49g, 68 %); ¹H RMN (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 (br. t, J=6,4 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H); LC-MS (ESI): (MH+BOC) 324,0

Intermedio 4

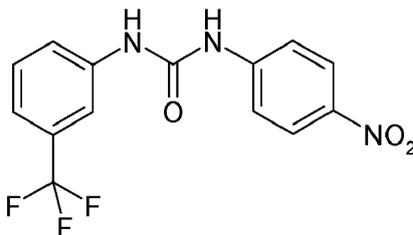
N-[3-(dimetilamino)propil]-7-metilsulfanil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10 El intermedio 2 (2 g, 8,81 mmol) se sometió a reflujo en cloruro de tionilo (20 ml) durante 4 h y la mezcla se concentró bajo 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 por cromatografía instantánea (elución en gradiente de 0 - 10 % (amoníaco 2M en metanol) en diclorometano) dio un sólido de color amarillo pálido (1,75 g, 64 %). ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH+) 312.

Intermedio 5

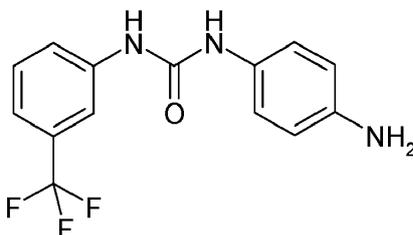
1-(4-Nitrofenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea



25 A una solución de 4-nitroanilina (1g, 7,25 mmol y trietilamina (3,14ml, 21,7 mmol) en THF (20ml) se añadió 3-(trifluorometil)fenil isotiocianato (1,5g, 7,97 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc 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 de 20-100 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido de color amarillo (1,047g, 45 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Intermedio 6

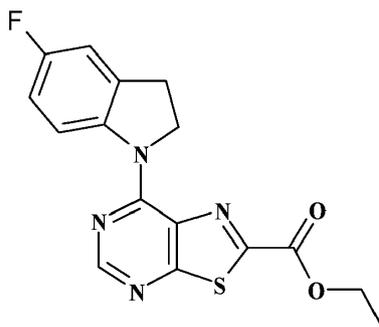
1-(4-Aminofenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea



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: 10 % Pd/C; caudal: 1ml/min-1; temperatura: 35°C; presión de H₂: Presión H₂ completa. La solución final se concentró para dar 1-(4-aminofenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea (71 mg, 79 %), un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,74 (s. br., 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 296,1

Intermedio 7

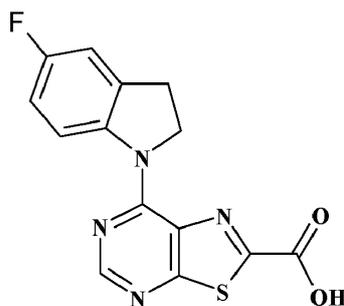
7-(5-fluoroindolin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



10 A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (8,25g, 32 mmol) en DCM (50ml) se añadió m-CPBA (11,05g, 64 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, antes de añadir 5-fluoroindolina (4,43g, 32 mmol) en 1,4-dioxano (20ml) y se continuó agitando durante la noche. Se formó un precipitado de color amarillo que se recogió y se secó mediante filtración al vacío para obtener 7-(5-fluoroindolin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo, un sólido de color amarillo (8,8g, 80 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 3,33 (t, 2 H), 4,43 (q, 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 345,0

Intermedio 8

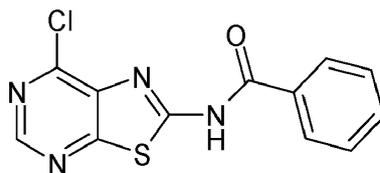
Ácido 7-(5-Fluoroindolin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico



20 A una solución del intermedio 7 (5,46g, 16 mmol) en THF (70ml) se añadió NaOH_(ac.) 2M (24ml, 48 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se acidificó con HCl_(ac.) 2M, momento en el que se formó un precipitado de color amarillo. El precipitado se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar un sólido de color amarillo (3,2 g, 82 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 273,0

Intermedio 9

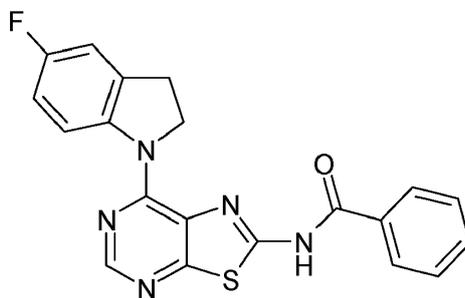
N-(7-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)benzamida



5 A una solución de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (250mg, 1,5 mmol) en acetona (15ml) se añadió isotiocianato de bencilo (300mg, 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 de color amarillo. El sólido se recogió y se secó al vacío para dar un sólido de color amarillo (248 mg, 56 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

Intermedio 10

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

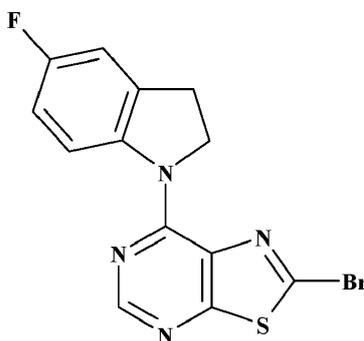


10 El intermedio 9 (100 mg, 0,34 mmol), 5-fluoroindolina (81 mg, 0,34 mmol), HCl 4M en dioxano (0,1 ml) y propan-2-ol (2 ml) se combinaron, se sellaron en un vial de microondas y se calentaron a 140°C bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. La mezcla se enfrió y el sólido se recogió por filtración al vacío para dar *N*-[7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]benzamida, un sólido de color amarillo (135 mg, 80 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 392,0

15

Intermedio 11

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

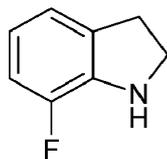


20 Se añadió nitrito de *tert*-butilo (72 mg, 0,697 mmol) a una solución de 7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina (100 mg, 0,3035 mmol) y bromuro de cobre (II) (181 mg, 0,523 mmol) en acetonitrilo (4 ml) para dar una suspensión de color marrón. La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas para dar un precipitado de color verde. El precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con éter dietílico (2 x 5ml) y se secó al vacío para dar un sólido de color verde (10mg, 82 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75 (s. br., 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 350,9 / 352,9

25

Intermedio 12

7-Fluoroindolina

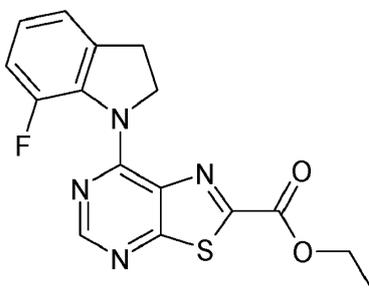


5 A una solución de 7-fluoroindol (1g, 7,4 mmol) en DCM (20ml) se añadió TFA (5ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (562 mg, 14,8 mmol) en porciones y se agitó durante la noche. La mezcla se basificó con Na₂CO_{3(ac.)} saturado, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 7-fluoroindolina, como un aceite de color marrón (986mg, 97 %); ¹H RMN (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)

Intermedio 13

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

10

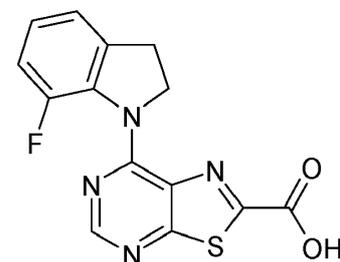


15 A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (750mg, 2,9 mmol) en DCM (30ml) se añadió m-CPBA (1,38g, 6,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación se añadió el intermedio 12 (443 mg, 3,2 mmol) en dioxano (20 ml) y se continuó la agitación 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 (2-20 %EtOAc en Éter de Pet.) para dar una goma amarilla (260 mg, 25 %); ¹H RMN (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 (q, 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 345,0.

Intermedio 14

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

20

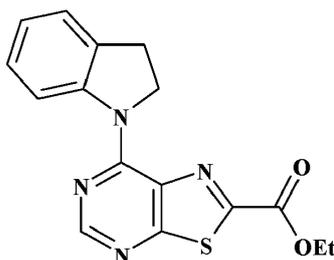


25 A una solución del intermedio 13 (260 mg, 0,76 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaOH_(ac.) al 15 % (2 ml) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl_(ac.) 2M y el precipitado resultante se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar ácido 7-(7-fluoroindolin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico (210 mg, 88 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 317,0

Intermedio 15

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

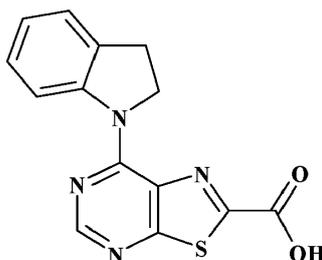
30



A una solución agitada de 7-(metiltio)tiазolo[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 durante 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 crudo se purificó por cromatografía en columna (10 % EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido de color amarillo (1,94 g, 61 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 327,0

10 Intermedio 16

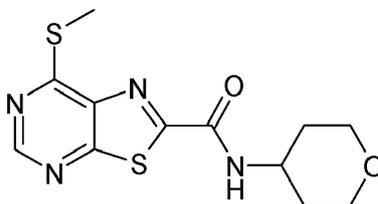
Ácido 7-(Indolin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico



El intermedio 15 (1,94 g, 5,95 mmol) se suspendió en THF (25 ml) y se añadió NaOH_(ac.) 2M (12ml) a 0 °C. La mezcla se acidificó a pH1 y el sólido de color 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)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico (1,70g, 96 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺-COOH), 255,0

Intermedio 17

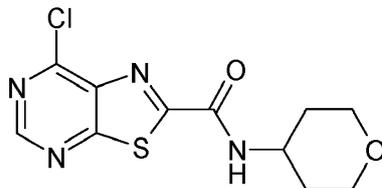
20 7-metilsulfanil-N-tetrahidropiran-4-il-tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Al intermedio 2 (1,38g, 6,1 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (12ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, hasta que se formó una solución de color naranja. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido de color amarillo, que se tomó en DCM (30 ml). Se añadió trietilamina (2,5ml, 18 mmol) a 0°C, seguida de la adición gota a gota de 4-aminotetrahidropirano (920mg, 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 de 0-60 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido blanco (1,28g, 68 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 311,0

Intermedio 18

7-cloro-N-tetrahidropiran-4-il-tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

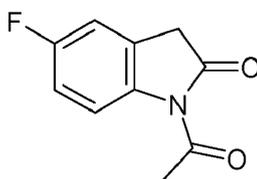


5 Se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (1,95 ml, 24 mmol) en DCM (20 ml) a una suspensión del intermedio 17 (1,49 g, 4,8 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se basificó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$, sat., la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido blanco (1,2g, 83 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 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

1-Acetil-5-fluoro-indolin-2-ona

10

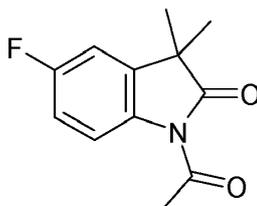


15 Se añadió 5-fluoroindolin-2-ona (250mg, 1,6 mmol) a anhídrido acético (1ml, 8,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua helada y en ese momento se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó por filtración al vacío para dar 1-acetil-5-fluoro-indolin-2-ona (279 mg, 87 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Intermedio 20

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

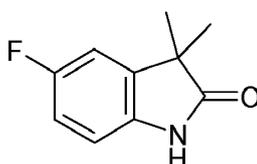
20



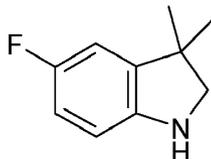
25 A una solución del intermedio 19 (279 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió una dispersión al 60 % de NaH en aceite mineral (127 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de añadir yoduro de metilo (0,23 ml, 3,6 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió agua, y el precipitado resultante se recogió y se secó por filtración al vacío para dar un sólido de color rojo oscuro (271 mg, 85 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 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

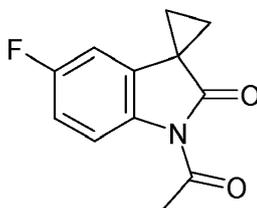
5-Fluoro-3,3-dimetil-indolin-2-ona



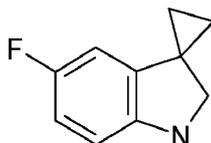
A una solución del intermedio 20 (270mg, 1,2 mmol) en propan-2-ol (5ml) se añadió agua (1ml) y HCl 12M (1ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío para dar un sólido de color amarillo (200 mg, 91 %); $^1\text{H RMN}$ (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 (br. s, 1 H).

Intermedio 22**5-Fluoro-3,3-dimetil-indolina**

A una solución del intermedio 21 (200 mg, 1,1 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1,6 M de hidruro de aluminio y litio en éter dietílico (1,34 ml, 1,34 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se añadió agua (2 ml) con cuidado y se filtró el sólido. El filtrado se concentró para dar 5-fluoro-3,3-dimetil-indolina, como aceite de color rojo oscuro (120 mg, 65 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (s, 6 H), 3,17 (d, $J=2,29$ Hz, 2 H), 5,35 (s. br., 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); LC-MS (ESI): (MH $^+$) 166,1

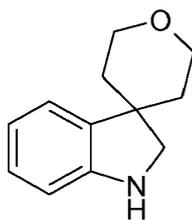
Intermedio 23**1'-Acetil-5'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

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 agitar 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, se separó la capa orgánica 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 de 10-100 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido blanco (120mg, 42 %); $^1\text{H RMN}$ (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)

Intermedio 24**5'-Fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]**

El intermedio 24 se hizo de forma análoga al intermedio 22, a partir del intermedio 23 para dar T-acetil-5'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona; LC-MS (ESI): (MH $^+$) 164,1

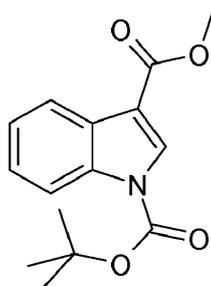
Intermedio 25**Espiro[indolin-3,4'-tetrahidropirano]**



5 A una solución de fenilhidrazina (500mg, 4,6 mmol) en ácido acético (15ml) se añadió tetrahidropiran-4-carbaldehído (528mg 4,6 mmol) y se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se añadió DCE (15 ml) y triacetoxiborhidruro de sodio (1,28 g, 6,0 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadieron otros 0,5 equivalentes de triacetoxiborhidruro de sodio y se agitó durante una hora más. La mezcla se concentró, se tomó en EtOAc, se lavó con Na₂CO_{3(ac.)} 2M y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de 5-15 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido de color amarillo (151 mg, 17 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 190,1

Intermedio 26

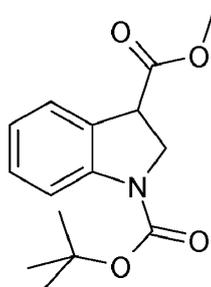
03-metil indol-1,3-dicarboxilato de O1-tert-butilo



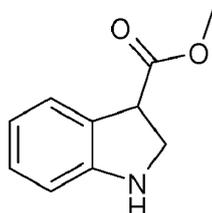
15 A una solución de metil-3-indolecarboxilato (2g, 11,4 mmol) en THF (40ml) se añadió una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (594mg, 14,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió BOC anhídrido (3,22g, 14,8 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente de 2-5 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido blanco (2,3g, 74 %); ¹H RMN (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).

Intermedio 27

03-metil indolin-1,3-dicarboxilato de O1-tert-butilo



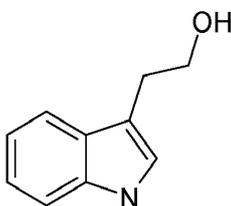
25 A una solución del intermedio 26 (1g, 3,6 mmol) en MeOH (100ml) y DCM (30ml), a 0°C, se añadió polvo de magnesio (438mg, 18,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió más polvo de magnesio (250 mg, 10,4 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se decantó en NH₄Cl_(ac.) sat., y se acidificó hasta un pH4 aproximadamente. Se añadió DCM, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró para dar un aceite de color amarillo claro (953 mg, 95 %); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 (s. br, 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).

Intermedio 28**Indolin-3-carboxilato de metilo**

- 5 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 $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ sat., y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite de color marrón (455 mg, 75 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 178,0

10 Intermedio 29**Indolin-3-ilmetanol**

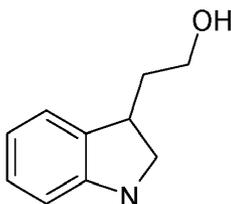
- 15 A una solución del intermedio 28 (100 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,1 ml, 1,1 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió, se añadió 1 ml de agua y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se concentró para dar indolin-3-ilmetanol, un aceite de color marrón (65 mg, 76 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 150,2

20 Intermedio 30**2-(1H-indol-3-il) etanol**

- 25 A una solución de ácido 3-indolacético (1g, 5,7 mmol) en THF (30ml) se añadió una solución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (11,4ml, 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 $\text{NaOH}(\text{ac.})$ 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-(1H-indol-3-il)etanol (919 mg, 100 %); $^1\text{H RMN}$ (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. br, 1 H).

30

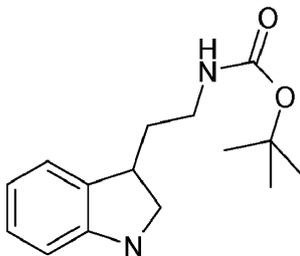
Intermedio 31**2-Indolin-3-iletanol**



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 $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ sat. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (10-100 % EtOAc en Éter de Pet.) para dar 2-indolin-3-iletanol, como un aceite de color naranja (157 mg, 17 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 164,1

Intermedio 32

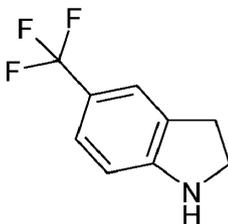
10 ***N*-(2-indolin-3-iletil)carbamato de tert-butilo**



15 A una solución de tirptamina (1g, 6,25 mmol) en DCM (10ml) se añadió TFA (2ml) seguido de borohidruro de sodio (475mg, 12,5 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se neutralizó con $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ sat. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 2-indolin-3-iletanamina, un aceite de color amarillo. Esto se recogió en DCM (30 ml), se añadió trietilamina (0,90 ml, 6,2 mmol) seguida de BOC anhídrido (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 de 5-25 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un aceite de color amarillo (684 mg, 42 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 263,2

Intermedio 33

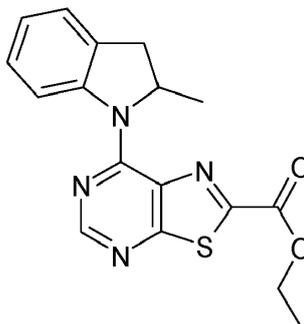
***5*-(Trifluorometil) indolina**



25 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 de color naranja (126 mg, 122 % de recuperación de masa); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 188,2. Se utiliza sin purificación adicional.

Intermedio 34

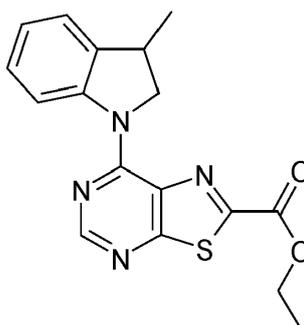
***7*-(2-metilindolin-1-il)tiazolol[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo**



5 El intermedio 34 se hizo de forma análoga al intermedio 15 a partir de 7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo y 2-metilindolina. $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 341,1

Intermedio 35

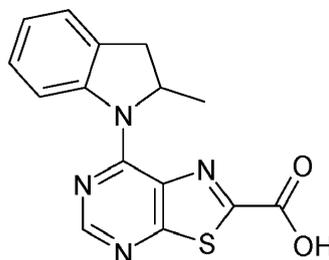
7-(3-metilindolin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



10 El intermedio 35 se hizo de forma análoga al intermedio 14 a partir de 3-metilindolina y 7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato LC-MS (ESI): (MH⁺) 341,1.

Intermedio 36

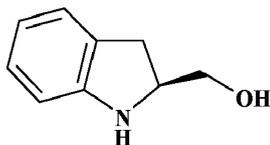
Ácido 7-(2-metilindolin-1-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico



15 A una solución del intermedio 34 (943 mg, 2,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaOH_(ac.) al 15 % (5 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se acidificó a pH1 con HCl 2M y el precipitado resultante se filtró y secó para dar un sólido marrón (852 mg, 98 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆) 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

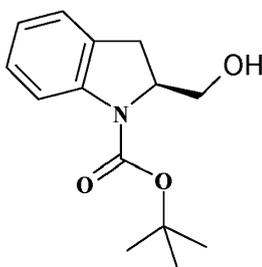
(S)-indolin-2-ilmetanol



5 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 temperatura ambiente durante 48 horas. A esto se añadió DCM y agua y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite de color naranja (856 mg, 38 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 150.

10 Intermedio 38

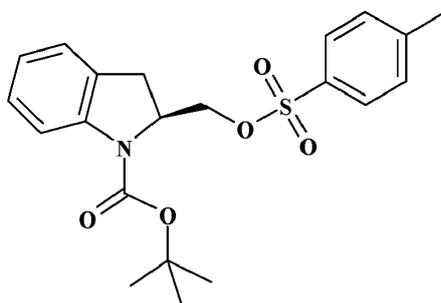
2-(hidroximetil)indolin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo



15 A una solución del intermedio 37 (856 mg, 5,74 mmol) en DCM (5 ml) se añadió BOC₂O (1,38 g, 6,32 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la solución de color amarillo resultante se le añadió DCM (5 ml) y NaHCO_{3(ac.)} sat. (5 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_{3(ac.)} sat. (2 x 5 ml), se separó y se concentró para dar un aceite de color amarillo (1,40 g, 89 %) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 (br. s., 1 H), 7,14 (m, 2 H), 6,94 (t, J=7,33 Hz, 1 H), 4,59 (s. br., 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 2,79 (s. br., 1 H), 1,58 (s, 9 H); LC-MS (ESI): (MH⁺-BOC) 150,1.

20 Intermedio 39

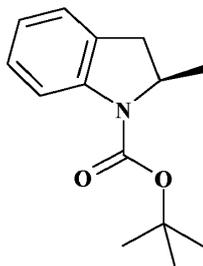
2-((tosiloxi)_metil)indolin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo



25 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 de color rosa (1,46 g, 64 %) ¹H RMN (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. br, 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. br., 9 H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 400,0

30 Intermedio 40

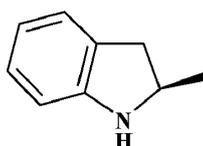
2-metilindolin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



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 de color amarillo resultante se le 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 de color amarillo (547 mg, 65 %); ¹H RMN (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)

Intermedio 41

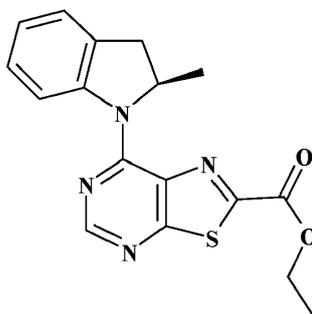
10 **(R)-2-Metilindolina**



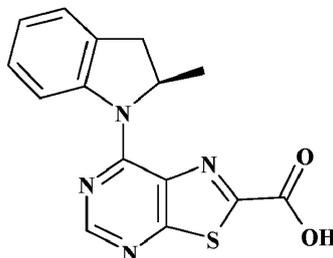
15 A una solución del intermedio 40 (547 mg, 235 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró y el aceite de color naranja resultante se tomó en metanol y se pasó por un cartucho SCX. El producto se eluyó con amoníaco 2M en metanol y el eluyente se concentró para dar un aceite de color naranja (547 mg, 65 %); ¹H RMN (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).

Intermedio 42

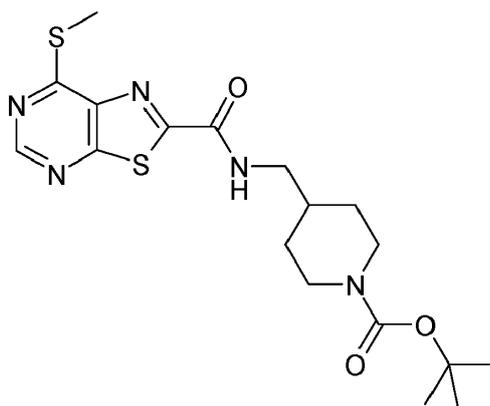
20 **7-(2-metilindolin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de (R)-Etilo**



25 Se añadió m-CPBA (639 mg, 3,70 mmol) a una solución agitada de 7-(metiltio)tiазolo[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 hasta temperatura ambiente durante 2 horas, tras 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 agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. A esto 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 de color amarillo. Se tomó en metanol y se pasó por un cartucho SCX. El producto se eluyó con amoníaco 2M en metanol y el eluyente se concentró para dar un sólido de color amarillo (350 mg, 65 %). ¹H RMN (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 (q, 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 341,0

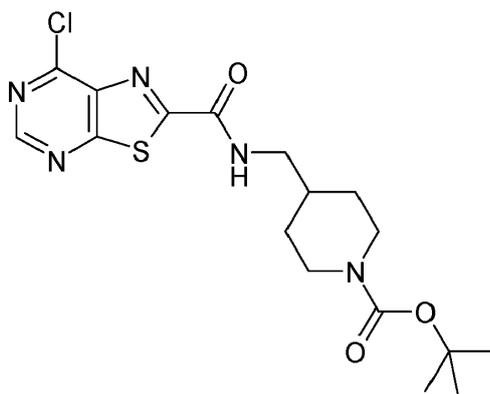
Intermedio 43**Ácido(R)-7-(2-metilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico**

- 5 El intermedio 42 (5,46 g, 16,2 mmol) se suspendió en THF (70 ml) y se añadió NaOH 2M _(ac.) (24 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se acidificó a pH1 y el sólido de color amarillo se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con éter (2 x 10 ml) y se secó para dar un sólido de color amarillo (350 mg, 93 %). ¹H RMN (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).

10 Intermedio 44**4-[(7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo**

- 15 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 tomó en DCM. A esto se añadió trietilamina (8,48 ml, 58,8 mmol), seguida de una solución de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de tert-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 de 10-50 % de EtOAc en Éter de Pet.) dio un sólido de color melocotón (5,49 g, 68 %); ¹H RMN (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 (br. t, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H); LC-MS (ESI): (MH+BOC) 324,0
- 20

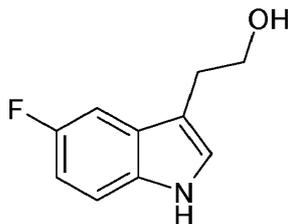
Intermedio 45**4-[(7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonilo) amino]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo**



5 A una solución del intermedio 44 (2,5g, 5,9 mmol) en acetonitrilo (50ml) y DCM (20ml), a -10°C en un baño de hielo/sal, se añadió una solución de cloruro de sulfurilo (0,96ml, 11,8 mmol) en DCM (10ml) gota a gota. La reacción se dejó agitar a -10°C durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar 4-[(7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carbonyl)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo, un sólido de color amarillo (2,51 g, 112 % de recuperación de masa); $^1\text{H RMN}$ (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 br., $J=6,00$, 6,00 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H); LC-MS (ESI): (MH⁺-BOC) 312,0

Intermedio 46

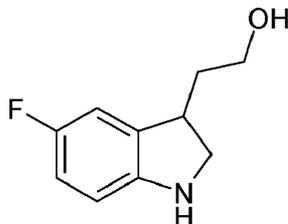
10 **2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etanol**



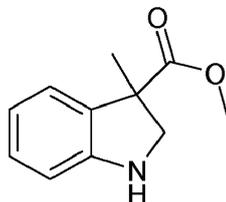
15 A una solución de ácido 5-fluoroindole -3-acético (1g, 5,2 mmol) en THF (20ml) se añadió una solución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (10,4ml, 10,4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se añadieron 0,39ml de agua y luego 0,39ml de NaOH_(ac.) al 15 %, seguido de 1,2ml 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 de color naranja (0,927g, 100 %); $^1\text{H RMN}$ (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. br, 1 H).

Intermedio 47

20 **2-(5-Fluoroindolin-3-il)etanol**



25 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 de 20-100 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un aceite de color amarillo (416 mg, 44 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 312,0

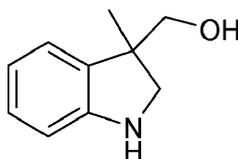
Intermedio 48**3-metilindolin-3-carboxilato de metilo**

5 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 tomó en DCM (5ml), se añadió TFA (1ml) y se agitó durante 1 hora.

10 La mezcla se pasó por un cartucho SCX, el producto se eluyó con NH₃ 2M en MeOH para dar 3-metilindolin-3-carboxilato de metilo, un aceite de color marrón (118 mg, 67 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 192,1

Intermedio 49**(3-metilindolin-3-il)metanol**

15

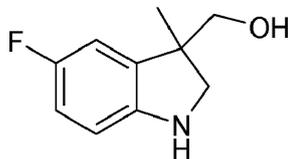


A una solución del intermedio 48 (118 mg, 0,62 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,24 ml, 1,2 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua y NaOH(ac.) al 15 %. Los sólidos se eliminaron mediante filtración al vacío y el filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo (100 mg, 99 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 164,1

20

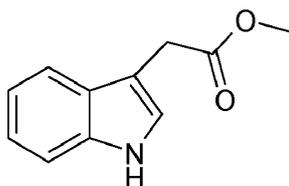
Intermedio 50**(5-Fluoro-3-metil-indolin-3-il)metanol**

25



El intermedio 50 se elaboró de forma análoga al intermedio 49 partiendo de 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de metilo; ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 182,1

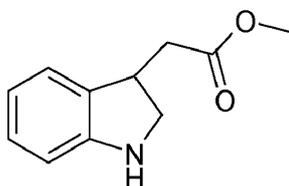
30 Intermedio 51**2-(1H-indol-3-il)acetato de metilo**



5 A una solución de ácido 3-indol acético (500mg, 2,9 mmol) en MeOH (20ml) se añadió H₂SO₄ conc. (1ml) 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 de color amarillo (531 mg, 99 %); ¹H RMN (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

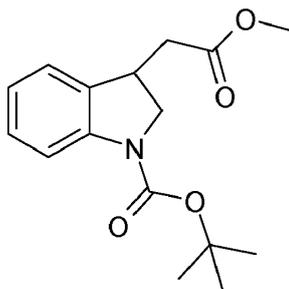
2-indolin-3-ilacetato de metilo



10 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 de color amarillo (302 mg, 96 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 192,1

Intermedio 53

3-(2-metoxi-2-oxo-etil)indolin-1-carboxilato de tert-butilo

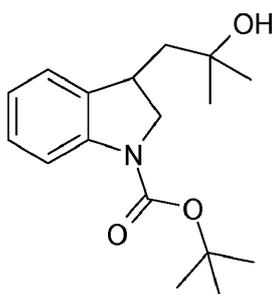


20 A una solución del intermedio 52 (140mg, 0,73 mmol) en trietilamina (0,21ml, 1,4 mmol) y DCM (5ml) se añadió DMAP (9mg, 0,07 mmol), seguido de BOC anhídrido (168mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de 5-50 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un aceite de color amarillo (148 mg, 70 %); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,55 (s, br, 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); LC-MS (ESI): (MH⁺-BOC) 192,1

Intermedio 54

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

30

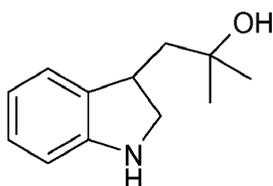


5 A una solución del intermedio 53 (148 mg, 0,51 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 3M de bromuro de metilo y magnesio en THF (0,84 ml, 2,5 mmol) y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ sat., y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite de color amarillo (150 mg, 99 %); $^1\text{H RMN}$ (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); ; LC-MS (ESI): (MH+BOC) 192,1

Intermedio 55

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

10



15 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 2M en MeOH para dar 1-indolin-3-il-2-metil-propan-2-ol, un aceite de color amarillo (76 mg, 78 %); $^1\text{H RMN}$ (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); ; LC-MS (ESI): (MH+) 192,1

Intermedio 56

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

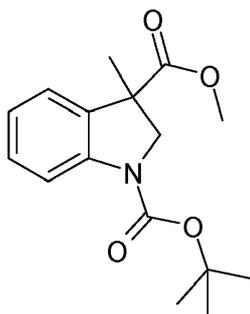
20



25 El intermedio 56 se hizo de forma análoga al intermedio 55 partiendo de ácido acético de 5-fluoro-3-indol para dar 1-(5-fluoroindolin-3-il)-2-metil-propan-2-ol; $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH+) 210,1

Intermedio 57

03-metilo 3-metilindolin-1,3-dicarboxilato de O1-tert-butilo

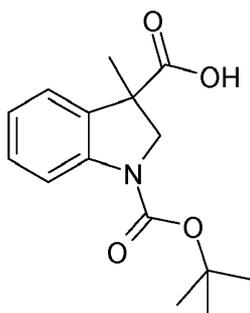


5 A una solución del intermedio 27 (1g, 3,7 mmol) en DMF (25ml) se añadió una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (162mg, 4,0 mmol), seguida inmediatamente por yoduro de metilo (0,68ml, 11,0 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite de color naranja (1,07 g, 100 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH+BOC) 192,1

Intermedio 58

Ácido 1-tet-butoxicarbonilo-3-metil-indolin-3-carboxílico

10

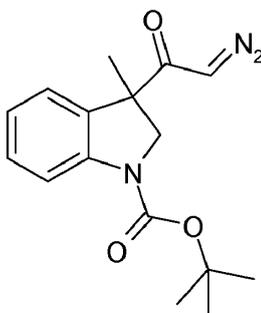


15 A una solución del intermedio 57 (1,07g, 3,7 mmol) en THF (20ml) se añadió $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ al 15 % (20ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas, y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite de color naranja (1g, 100 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,54 (s. br., 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); LC-MS (ESI): (MH+BOC) 178,1

Intermedio 59

2-(1-Tert-butoxicarbonilo-3-metil-indolin-3-il) -2-oxo-etanodiazonio

20

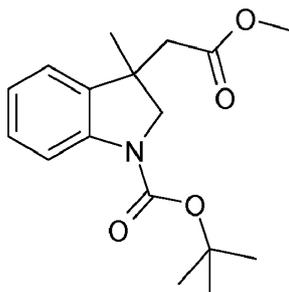


25 A una solución del intermedio 58 (1g, 3,6 mmol) y trietilamina (1,04ml, 7,2 mmol) en DCM (20ml) a 0°C se añadió DMF (56 μl , 0,72 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,45ml, 5,4 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, calentándose hasta temperatura ambiente. Se añadió más cloruro de oxalilo (0,3 ml, 3,6 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se tomó en THF (20 ml) y acetonitrilo (10 ml). Se añadió una solución 2M de trimetilsilano diazometano en éter dietílico (3,6 ml, 7,2 mmol) y se agitó la mezcla

durante 2 horas. La mezcla se inactivó con ácido cítrico_(ac.) al 10 % hasta que cesó la efervescencia. Se añadió 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 de 2-10 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un aceite de color amarillo (401mg, 37 %); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52 - 1,61 (m, 12 H), 3,72 (br. d, *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).

Intermedio 60

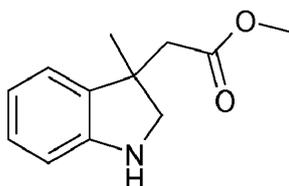
3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-3-metil-indolin-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución del intermedio 59 (401mg, 1,3 mmol) y trietilamina (0,58ml, 4,0 mmol) en metanol (10ml) se añadió benzoato de plata (152mg, 0,66mol). 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 de 2-12 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un aceite incoloro (230 mg, 57 %); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (s, 3 H), 1,55 (s. br., 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); LC-MS (ESI): (MH⁺-BOC) 206,1

Intermedio 61

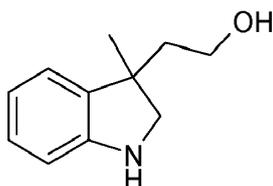
2-(3-metilindolin-3-il)acetato de metilo



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 NaHCO_{3(ac.)} para neutralizar la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró para dar 2-(3-metilindolin-3-il)acetato de metilo, un aceite de color naranja (140 mg, 90 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 206,1

Intermedio 62

2-(3-metilindolin-3-il)etanol

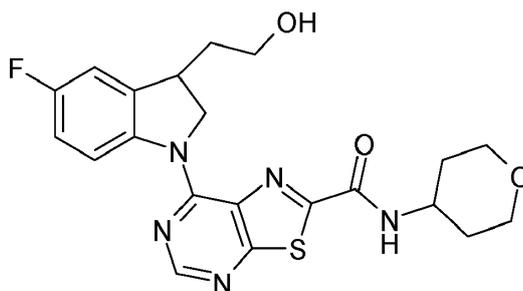


A una solución del intermedio 61 (140 mg, 0,68 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,36 ml, 1,4 mmol) gota a gota y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron cuidadosamente 52 µl de agua, seguidos de 52 µl de NaOH_(ac.) al 15 % y finalmente 0,15ml de agua. Los sólidos se eliminaron mediante filtración

al vacío y el filtrado se concentró para dar un aceite de color marrón claro (108 mg, 90 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH $^+$) 178,1

5 **Intermedio 63**

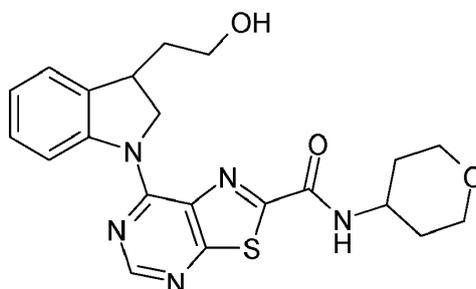
7-[5-Fluoro-3-(2-hidroxietil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10 El intermedio 18 (200 mg, 0,67 mmol), el intermedio 47 y el 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 de color amarillo (300 mg, 100 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH $^+$) 444,0

15 **Intermedio 64**

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

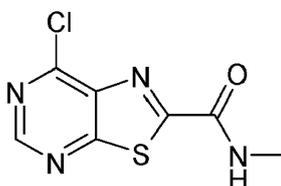


20 Se combinaron el intermedio 18 (114mg, 0,38 mmol), el intermedio 31 (62mg, 0,38 mmol) y el propan-2-ol, se sellaron en un vial y se calentaron a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró sobre sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de 0-5 % de MeOH en EtOAc) para dar un sólido de color amarillo (210 mg); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH $^+$) 412,1

25

Intermedio 65

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

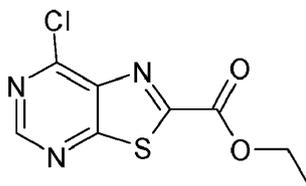


El intermedio 65 se preparó de forma análoga al intermedio 18. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 7,44 (s. br., NH), 3,12 (d, $J=5,50$ Hz, 3 H).

Intermedio 66

7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

5

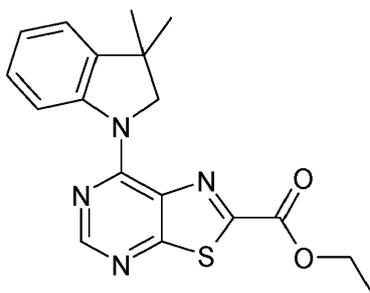


A una solución de 7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1g, 3,9 mmol) en DCM (20ml) a 0°C se añadió cloruro de sulfurilo (0,63ml, 7,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró para dar un sólido de color amarillo (952 mg, 100 %); $^1\text{H RMN}$ (400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

10

Intermedio 67

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

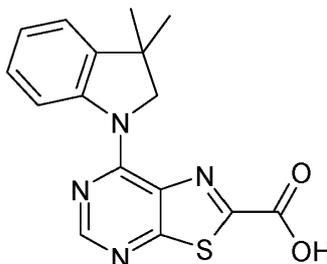


El intermedio 66 (300mg, 1,2 mmol), la 3,3-dimetilindolina (182mg, 1,2 mmol) y el propan-2-ol (3ml) se sellaron en un vial y se calentaron a 70°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, momento en el que se formó un precipitado. Se recogió y se secó mediante filtración al vacío para obtener 7-(3,3-dimetilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo, como sólido de color amarillo (322 mg, 74 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,48 (m, 9 H), 4,56 (q, $J=7,33$ 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); LC-MS (ESI): (MH $^+$)355,0

20

Intermedio 68

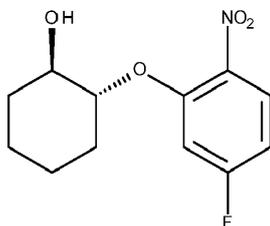
Ácido 7-(3,3-Dimetilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico



A una solución del intermedio 67 (322mg, 0,9 mmol) en THF (10ml) se añadió 15 %NaOH_(ac.) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se acidificó, momento en el que se formó un precipitado. Se recogió y se secó por filtración al vacío para dar un sólido de color amarillo (243 mg, 82 %); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

25

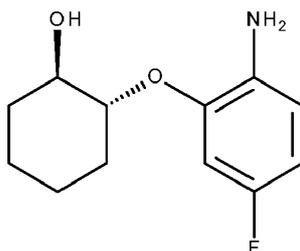
Intermedio 69

(1R,2R)-2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)ciclohexanol

5 Se añadió lentamente LiHMDS (8,6ml, 8,6 mmol, 1M en THF) a (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diol (1g, 8,6 mmol) en THF (10ml) 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-nitrobenzono (0,943 ml, 8,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 2M (ac.), la capa orgánica se separó y se lavó con NaOH 2M (ac.), luego se eluyó a través de un separador de fases y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con 0-15 % de EtOAc/éter de petróleo, dio un sólido de color amarillo (1,2g, 55 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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. br., 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-fenoxi)ciclohexanol**

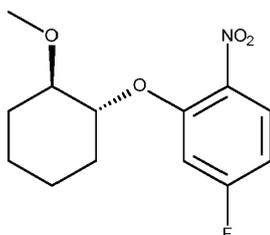
15



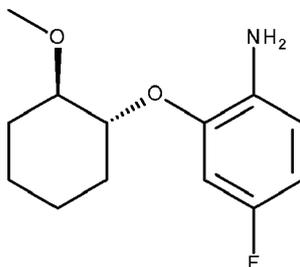
Una solución del intermedio 69 (1,2g, 4,7 mmol) en 5:1 EtOH:EtOAc (120ml) se pasó por un reactor H-Cube (Cartridge: 10 % Pd/C; caudal: 1ml/min-1; temperatura: temperatura ambiente; presión: 1 bar). La solución se concentró para dar (1R,2R)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)ciclohexanol como una goma de color marrón (1,05mg, 99 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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. br, 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 226,1

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

25



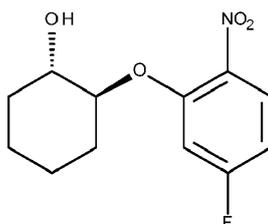
El intermedio 69 (1,36g, 5,33 mmol) y el tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,36g, 16 mmol) se combinaron en DCM (30ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con 2-5 % de EtOAc/éter de petróleo, dio un aceite de color amarillo (1g, 70 %); ¹H RMN (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-[(1R,2R)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilina**

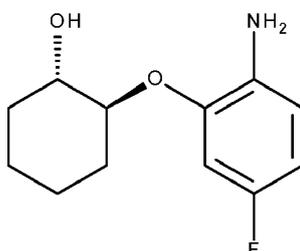
- 5 El intermedio 72 se preparó de forma análoga al intermedio 70 para dar un aceite de color dorado (0,84g, 95 %); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,18 - 1,39 (m, 3 H), 1,42 - 1,56 (m, 1 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 2,05 - 2,18 (m, 2 H), 3,28 - 3,38 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,94 (m, 1 H), 6,49 -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

Intermedio 73**(1S, 2S)-2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)ciclohexanol**

10

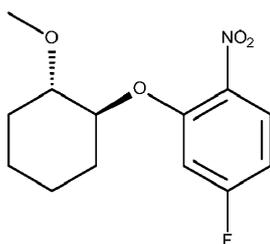


- 15 Se preparó de forma análoga al intermedio 69 para dar un sólido de color amarillo (1,9g, 29 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 - 1,41 (m, 4 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 4,26 - 4,35 (m, 1 H), 4,94 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H), 6,84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

Intermedio 74**(1S,2S)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)ciclohexanol**

- 20 Se preparó de forma análoga al intermedio 70 para dar (1S,2S)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)ciclohexanol como una goma de color marrón (0,95g), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (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

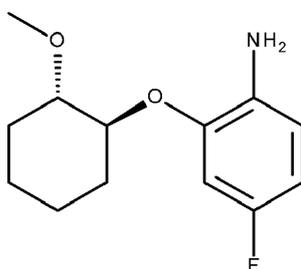
Intermedio 75**4-fluoro-2-[(1S,2S)-2-metoxi-ciclohexoxi]-1-nitrobenzono**



5 El intermedio 75 se preparó de forma análoga al intermedio 71 hasta obtener un aceite de color amarillo (0,63g, 66 %); $^1\text{H RMN}$ (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)

Intermedio 76

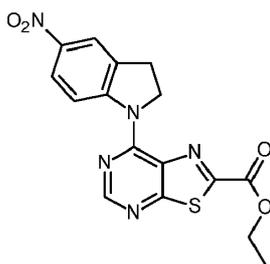
4-fluoro-2-[(1S,2S)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilina



10 Se preparó de forma análoga al intermedio 70 para dar 4-fluoro-2-[(1S,2S)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilina como un aceite de color marrón (0,54g, 97 %); $^1\text{H RMN}$ (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

Intermedio 77

15 **7-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo**

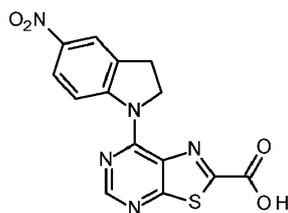


20 Se agitó una mezcla del intermedio 66 (50 mg, 0,205 mmol) y la 5-nitroindolina (34 mg, 0,205 mmol) en IPA (2 ml) y se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se aisló un sólido de color amarillo por filtración (44 mg, 58 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,50 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H), 3,44 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 4,56 (q, $J=7,33$ 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

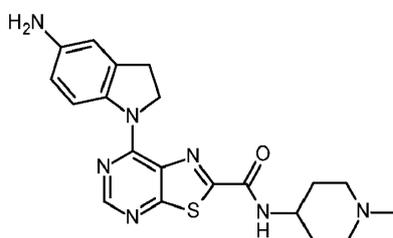
25



Una mezcla del Intermedio 77 (651 mg, 1,75 mmol) y 1 N NaOH (ac.) en 1:1 EtOH: El THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen pequeño y luego se diluyó con agua. Se añadió HCl 1 M hasta alcanzar un pH = 3-4. Se aisló un sólido de color amarillo por filtración. El sólido se diluyó con MeOH y la mezcla se concentró hasta sequedad (660 mg, 110 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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

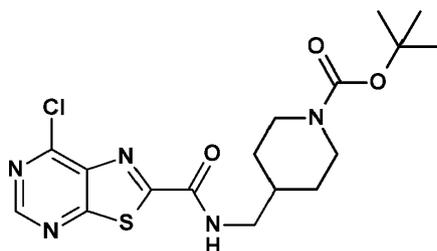
7-(5-Amino-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Una mezcla del Ejemplo 45 (210 mg, 0,478 mmol), cloruro de amonio (127 mg, 2,39 mmol) y polvo de zinc (155mg, 2,39 mmol) en 1:1:1 MeOH:THF:agua (30 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo sólido se preabsorbió en gel de sílice antes de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 DCM NH₃ 2M en MeOH para proporcionar un sólido de color amarillo (62 mg, 32 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

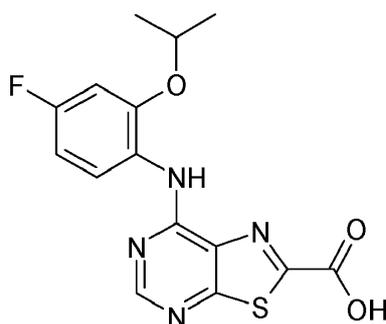


A una solución agitada del intermedio 3 (1,02 g, 2,4 mmol) en acetonitrilo (40 ml) con enfriamiento con hielo se añadió, gota a gota, una solución de SO₂Cl₂ (0,39 ml, 4,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se inactivó con NaHCO₃(ac.) sat. Las capas se separaron y la fase 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 blanquecino (1g), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 1

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

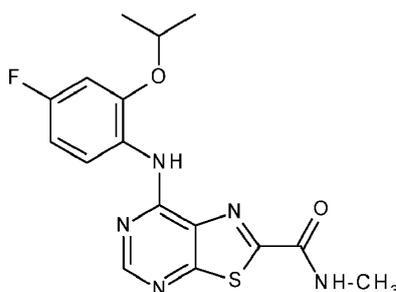
30



5 A una solución del intermedio 1 (326 mg, 0,87 mmol) en THF (6 ml) se añadió NaOH_(ac.) 2M (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se acidificó con HCl_(ac.) 2M 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 de color amarillo oscuro (285 mg, 95 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 349,0

Ejemplo de referencia 2

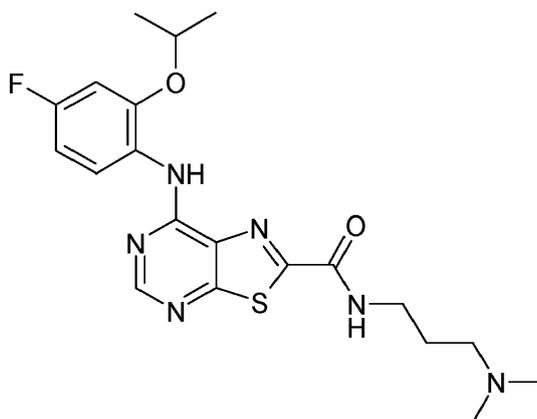
7-[[4-Fluoro-2-(7-[[4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-N-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10 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 otros 47 mg de clorhidrato de metilamina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 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 1:1 petróleo:EtOAc para proporcionar un sólido de color amarillo (17 mg, 16 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺

Ejemplo de referencia 3

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

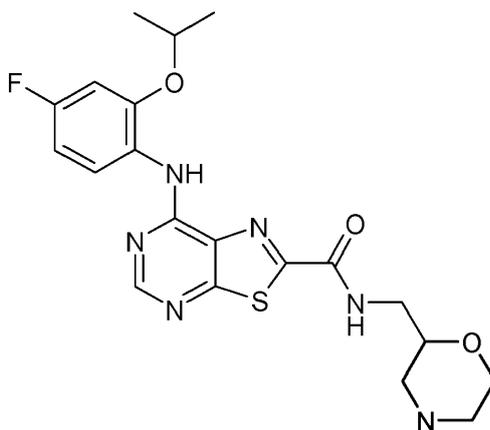


5 Se combinaron el Ejemplo 1 (100mg, 0,29 mmol), N,N-dimetilaminopropilamina (35 μ l, 0,27 mmol), HATU (153mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,32ml, 1,7 mmol) y DMF (5ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre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

Ejemplo de referencia 4

7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(morfolín-2-ilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

10

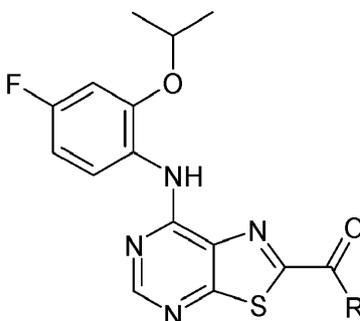


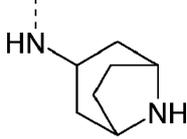
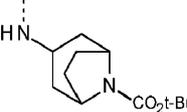
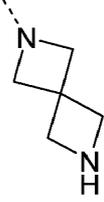
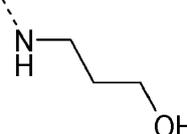
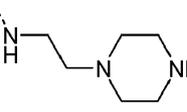
15 Se combinaron el Ejemplo 1 (75mg, 0,22 mmol), 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (46mg, 0,22 mmol), HATU (115mg, 0,30 mmol), DIPEA (0,2ml, 1,1 mmol) y DMF (1ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de 40-100 % de EtOAc en Éter de Pet.). El compuesto protegido por BOC purificado se tomó en DCM (1ml), se añadió TFA (1ml) y se agitó durante 30min. La mezcla se pasó por un cartucho de amino propilo, eluyendo con NH_3 2M en MeOH para dar el producto (28,9 mg, 30 %); ^1H RMN (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 (br. t, $J=6,90, 6,90$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H); LC-MS (ESI): (MH+) 447,1

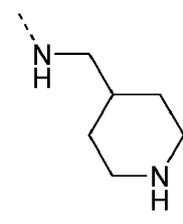
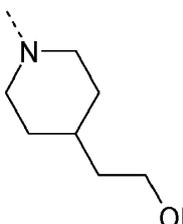
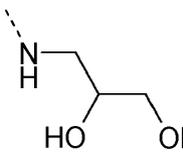
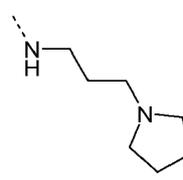
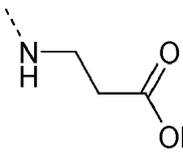
20

Ejemplo de referencia 5 - 14

25 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)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico y la amina apropiada, opcionalmente protegida con BOC



Ejemplo de referencia	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
5		<i>N</i> -(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)-7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	457,2	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (d, <i>J</i> =6,00 Hz, 6 H), 1,93 (d, <i>J</i> =14,20 Hz, 2 H), 2,09 (s, 4 H), 2,25 - 2,37 (m, 2 H), 3,73 (s. br, 2 H), 4,42 (q, <i>J</i> =6,87 Hz, 1 H), 4,66 (spt, <i>J</i> =6,03 Hz, 1 H), 6,69 - 6,83 (m, 2 H), 7,69 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,67 - 8,69 (m, 1 H), 8,75 (dd, <i>J</i> =9,16, 6,41 Hz, 1 H)
6		3-[[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de tert-butilo	557,2	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (d, <i>J</i> =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, <i>J</i> =6,00 Hz, 1 H), 6,70 - 6,81 (m, 2 H), 7,69 (d, <i>J</i> =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)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-yl]metanona	429,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,51 (d, <i>J</i> =5,95 Hz, 6 H), 3,86 (dd, <i>J</i> =24,30, 8,70 Hz, 4 H), 4,43 (s, 2 H), 4,69 (spt, <i>J</i> =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, <i>J</i> =8,93, 6,18 Hz, 1 H)
8		7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(3-hidroxi-propil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	406,2	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, <i>J</i> =6,00 Hz, 6 H), 1,91 (quin, <i>J</i> =6,00 Hz, 2 H), 3,73 (q, <i>J</i> =6,41 Hz, 2 H), 3,83 (t, <i>J</i> =5,50 Hz, 2 H), 4,63 (spt, <i>J</i> =6,00 Hz, 1 H), 6,69 - 6,81 (m, 2 H), 7,64 (br. t, <i>J</i> =4,60, 4,60 Hz, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H), 8,64 (dd, <i>J</i> =8,93, 6,18 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H)
9		7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(2-piperazin-1-ilet)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	460,2	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, <i>J</i> =5,95 Hz, 6 H), 2,52 (s. br, 4 H), 2,65 (t, <i>J</i> =5,95 Hz, 2 H), 2,95 (t, <i>J</i> =4,81 Hz, 4 H), 3,65 (q, <i>J</i> =6,10 Hz, 2 H), 4,63 (spt, <i>J</i> =6,03 Hz, 1 H), 6,68 - 6,84 (m, 2 H), 7,56 (t. br., <i>J</i> =5,00, 5,00 Hz, 1 H), 8,43 (s. br., 1 H), 8,62 (dd, <i>J</i> =8,93, 6,18 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H)

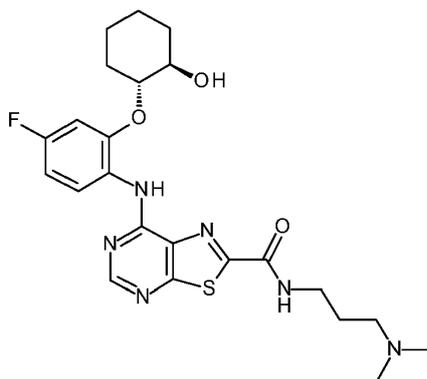
10		7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-N-(4-piperidilmetil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	445,2	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,37 (m, 2 H), 1,46 (d, J=6,00 Hz, 6 H), 1,74 - 1,85 (m, 3 H), 2,65 (td, J=12,14, 2,29 Hz, 2 H), 3,14 (dt, J=11,90, 2,30 Hz, 2 H), 3,44 (t, J=6,18 Hz, 2 H), 4,64 (spt, J=6,03 Hz, 1 H), 6,69 - 6,84 (m, 2 H), 7,33 (br. t, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,63 - 8,73 (m, 2 H)
11		[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidil]metanona	460,2	¹ H RMN (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 (br. t, 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 (br. s., 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,77 (dd, J=8,93, 6,18 Hz, 1 H)
12		N-(2,3-dihidroxi-propil)-7-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	422,1	¹ H RMN (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 (br. t, 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-pirrolidina-1-ilpropil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	459,1	¹ H RMN (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 (q, J=6,11 Hz, 2 H), 4,61 (intervalo, J=6,00 Hz, 1 H), 6,68 - 6,82 (m, 2 H), 8,20 (tónico, J=4,70, 4,70 Hz, 1 H), 8,37 (sónico, 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)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carbonilo]amino]propanoico	420,0	¹ H RMN (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 (q, 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 (br. t, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 9,12 (br. s., 1 H)

Ejemplo de referencia 15

N-[3-(dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(1

R,2R)-2-hidroxiciclohexoxi]anilino]tiazol[5,4-d]pirimidin-2-

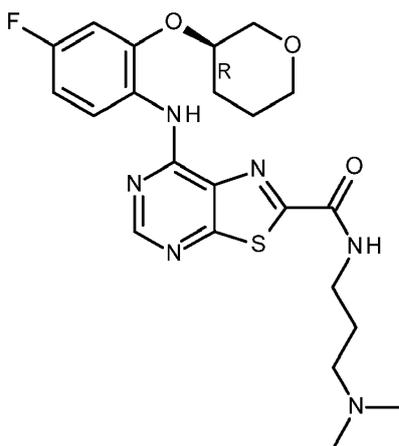
carboxamida



5 El intermedio 70 (36 mg, 0,16 mmol), el intermedio 4 (50 mg, 0,16 mmol), el TFA (50ul) e IPA (750ul) 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 por LCMS preparativa para dar un sólido de color amarillo (20 mg, 26 %). ¹H RMN (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); (MH⁺) 489,20

Ejemplo de referencia 16

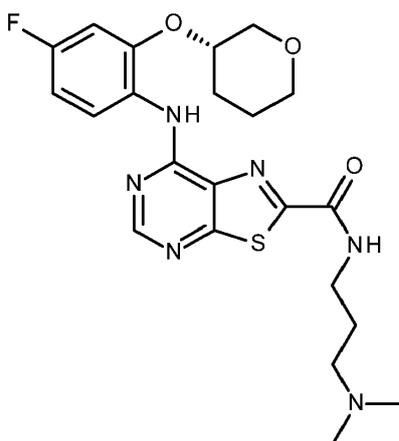
10 ***N*-[3-(dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]oxi-anilino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



15 Se preparó de forma análoga al Ejemplo 15 a partir del Intermedio 4 (75 mg, 0,241 mmol) y 4-fluoro-2-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]oxi-anilina (101 mg, 0,721 mmol) para dar el producto como un sólido de color amarillo (18 mg, 21 %). ¹H RMN (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]⁺

Ejemplo de referencia 17

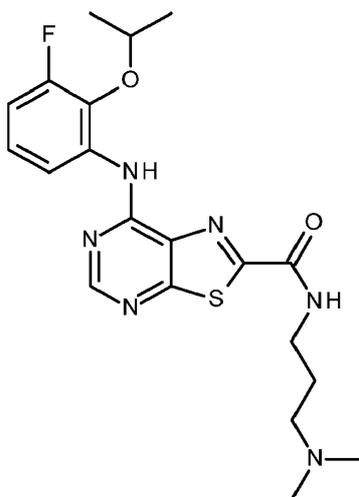
20 ***N*-[3-(dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]oxi-anilino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



5 Se preparó de forma análoga al ejemplo 15 a partir del intermedio 4 (75 mg, 0,241 mmol) y 4-fluoro-2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]oxi-anilina (101 mg, 0,721 mmol) para dar el producto como un sólido de color amarillo (18 mg, 21 %) ¹H RMN (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]⁺

Ejemplo de referencia 18

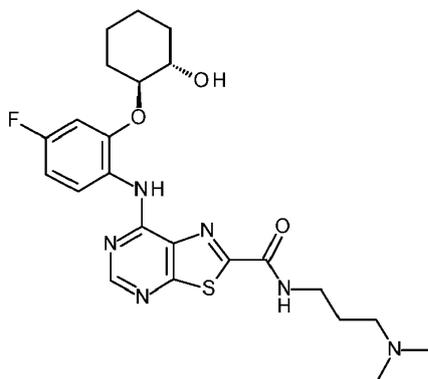
***N*-[3-(dimetilamino)propil]-7-(3-fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



10
15 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 de color amarillo (18 mg, 21 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, 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. br, 1 H), 8,96 (s, 1 H). m/z (ES+APCI)⁺: 433 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 19

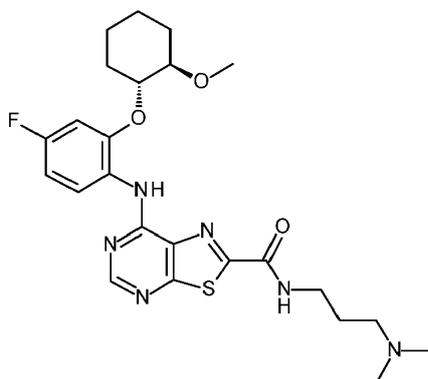
***N*-[3-(dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexoxi]anilino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



5 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 (50ul) y NMP (500ul) 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 luego a 190 grados durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y se purificó por LCMS preparativa para dar un sólido de color amarillo (14 mg, 12 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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

10 Ejemplo de referencia 20

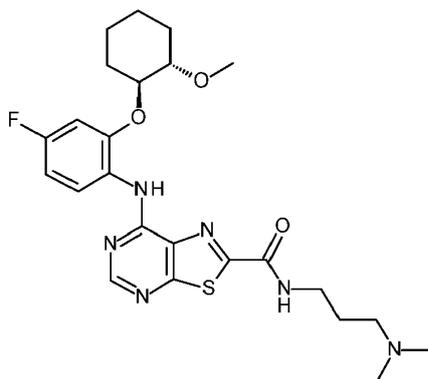
N-[3-(dimetilamino)propil]-7-[4-fluoro-2-[(1R,2R)-2-metoxi-ciclohexoxi]anilino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



15 El intermedio 72 (115 mg, 0,48 mmol), el intermedio 4 (75 mg, 0,24 mmol), el TFA (101ul, 1,32 mmol) e IPA (700ul) 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 LCMS preparativa para dar un sólido de color amarillo (57 mg, 47 %); ¹H RMN (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

20 Ejemplo de referencia 21

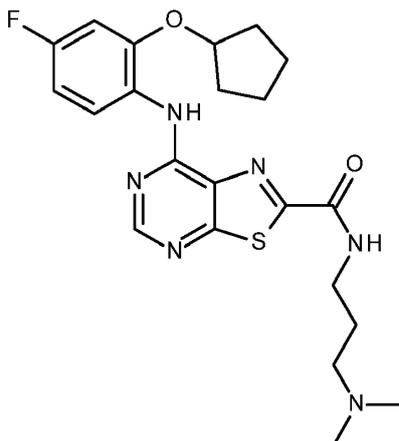
N-[3-(dimetilamino)propil]-7-[2-[(1S,2S)-1-etil-2-metoxi-propoxi]-4-fluoro-anilino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



5 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 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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 de referencia 22

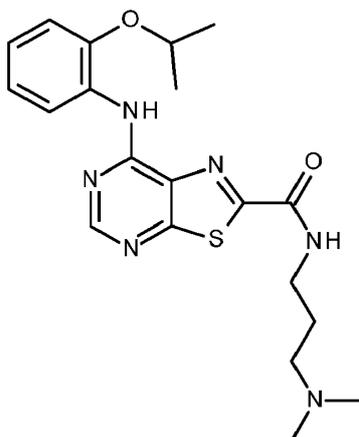
7-[2-(Ciclopentoxi)-4-fluoro-anilino]-N-[3-(dimetilamino)propil]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10 Se preparó de forma análoga al Ejemplo 19 a partir del Intermedio 4 (68 mg, 0,22 mmol) y 2-ciclopentoxi-4-fluoro-anilina (170 mg, 0,87 mmol) para dar un sólido de color amarillo (16 mg, 16 %). ^1H RMN (400 MHz, 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. br, 1 H), 9,06 (s, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+$: (MH $^+$) 459.

15 Ejemplo de referencia 23

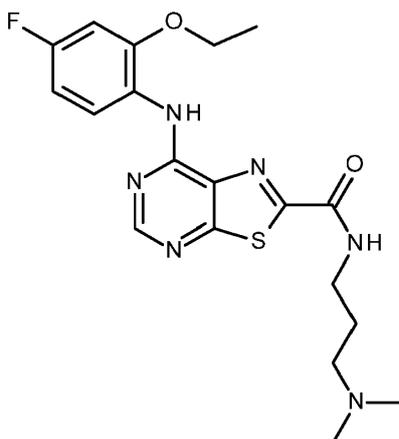
N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(2-isopropoxianilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (68 mg, 0,22 mmol) y 2-isopropoilina (130 μ l, 0,87 mmol) para dar un sólido de color amarillo (12 mg, 13 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, 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) $^+$: (MH $^+$) 415.

Ejemplo de referencia 24

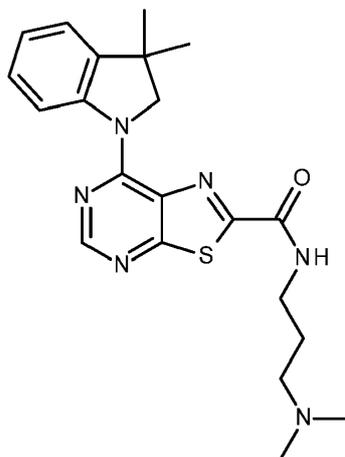
N-[3-(dimetilamino)propil]-7-(2-etoxi-4-fluoro-anilino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Se preparó de forma análoga al Ejemplo 19 a partir del Intermedio 4 (68 mg, 0,22 mmol) y 2-etoxi-4-fluoro-anilina (170 mg, 0,87 mmol) para dar un sólido de color amarillo (18 mg, 20 %). $^1\text{H RMN}$ (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 (q, $J=6,56$ Hz, 2 H), 4,18 (q, $J=6,87$ 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

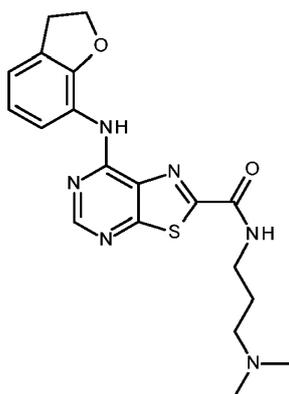
15 N-[3-(Dimetilamino)propil]-7-(3,3-dimetilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



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 de color amarillo (25 mg, 38 %). $^1\text{H RMN}$ (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 (q, $J=6,56$ 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 de referencia 26

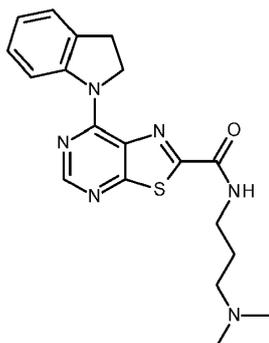
7-(2,3-Dihidrobenzofuran-7-ilamino)-N-[3-(dimetilamino)propil]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



- 5 Se preparó de forma análoga al Ejemplo 19 a partir del Intermedio 4 (70 mg, 0,23 mmol) y 2,3-dihidrobencofuran-7-amina (91 mg, 0,65 mmol) para dar un sólido de color amarillo (25 mg, 27 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, 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 (q, $J=6,87$ 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. br, 1 H), 9,14 (t, $J=5,50$ Hz, 1 H); m/z (ES+APCI) $^+$: (MH $^+$) 399.

Ejemplo 27

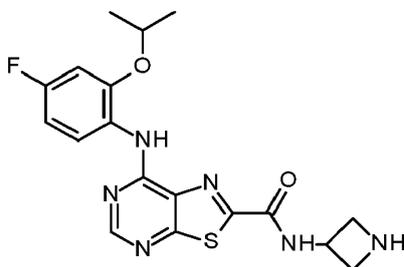
N-[3-(dimetilamino)propil]-7-indolin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



- 10 Se preparó de forma análoga al ejemplo 19 a partir del intermedio 4 (60 mg, 0,19 mmol) y la indolina (65 μl , 0,57 mmol) para dar un sólido blanquecino (35 mg, 48 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, 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.

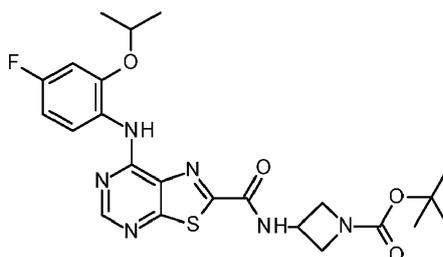
Ejemplo de referencia 28

- 15 **N-(azetidín-3-il)-7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



Paso 1:

3-((7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)amino)azetidín-1-carboxilato



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 crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de gasolina:EtOAc para dar un sólido de color amarillo (280 mg, 49 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺

Paso 2:

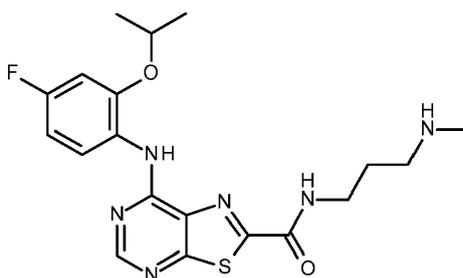
3-[[[7-[[4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino][1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]carbon-il]amino]azetidín-1-carboxilato de tert-butilo (278 mg, 0,554 mmol) en 3:1 DCM: El TFA (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró hasta sequedad. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró de nuevo hasta 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 20:1 DCM: NH₃ 2 M en MeOH para dar un sólido de color amarillo (176 mg, 79 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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. br, 1 H). m/z (ES+APCI)⁺: 403 [M+H]⁺

Ejemplos de referencia 29-31

Los Ejemplos 29-31 de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon de forma análoga al Ejemplo 28 acoplando el Ejemplo 1 a la diamina apropiada protegida con N-BOC seguida de desprotección.

Ejemplo de referencia 29

25 **7'-[[4-Fluoro-2-(propan-2-yloxy)phenyl]amino]-N-[3-(metilamino)propil][1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

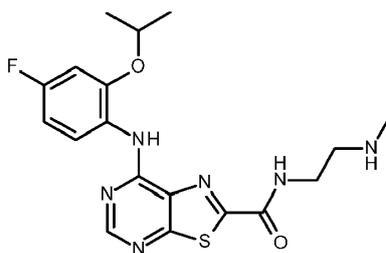


Material de partida amina utilizado: N-(3-aminopropil)-N-metil-carbamato de tert-butilo.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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. br, 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: 419 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 30

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

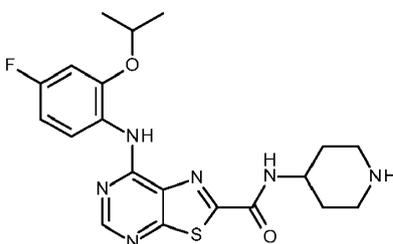


Material de partida amina utilizado: N-(2-aminoetil)-N-metil-carbamato de tert-butilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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. br, 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: 405 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 31

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

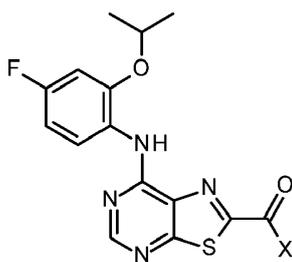


Material de partida amino utilizado: 4-aminopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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. br, 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. br, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,19 (s. br., 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: 431 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 32-39

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



Ejemplo de referencia	X	Nombre IUPAC	[M+H] ⁺	Tiempo de retención HPLC (procedimiento) ^r
32		7-[[4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	445	1,88 minutos (A)
33		7-[[4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida >	432	1,78 minutos (C)

(continuación)

Ejemplo de referencia	X	Nombre IUPAC	[M+H] ⁺	Tiempo de retención HPLC (procedimiento) [*]
34		<i>N</i> -(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)[1,3]ti azolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	480	1,64 minutos (C)
35		{4-[(dimetilamino) metil]piperidin-1-il}(7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)[1,3]ti azolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metanona	473	2,01 minutos (D)
36		7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-N-[(1-metilpiperidin-4-il)metil][1,3]ti azolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	459	2,33 minutos (B)
37		7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-N-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil][1,3]ti azolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	473	2,37 minutos (B)
38		7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)[1,3]ti azolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	446	.84 minutos (D)
39		<i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]-7-([4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)[1,3]ti azolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	419	1,78 minutos (D)

*LC-MS cuadrupolo Agilent 6120 con columna Xbridge C18 (tamaño de partícula de 3,5µm y 4,6 x 30 mm) y un detector UV de matriz de diodos. Caudal 3ml/min;

Procedimiento A pH 1; Tiempo de ejecución: 3,2 min;

Disolvente A: 0.Ácido trifluoroacético al 1 % en agua, disolvente B: Metanol; Gradiente - 10-100 % Metanol; Tiempo de Gradiente: 2,35min.

Procedimiento B pH 10; Tiempo de ejecución: 3,2 min; Disolvente A: 0.Hidróxido de amonio al 1 % en agua, Disolvente B: Metanol; Gradiente - 10-100 % Metanol; Tiempo de Gradiente: 2,35min.

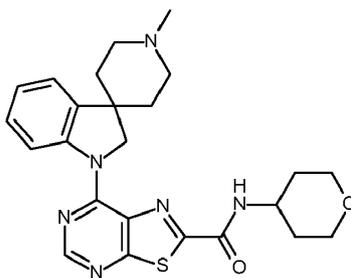
Procedimiento C pH 1; Tiempo de ejecución: 3,2 min; Disolvente A: 0.Ácido trifluoroacético al 1 % en agua, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente - 10-100 % Acetonitrilo; Tiempo de Gradiente: 2,35min.

Procedimiento D pH 10; Tiempo de ejecución: 3,2 min; Disolvente A: 0.Hidróxido de amonio al 1 % en agua, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente - 10-100 % Acetonitrilo; Tiempo de Gradiente: 2,35min.

Ejemplo 40

7-(1'-metilspiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)[1,3]ti azolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida

5

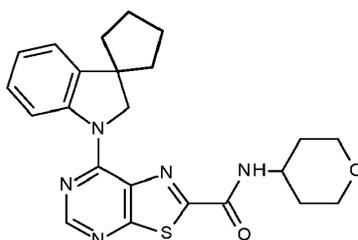


Se agitó una mezcla del intermedio 18 (78 mg, 0,262 mmol) y 1'-metil-1,2-dihidroespiro-[indol-3,4'-piperidin] (53 mg, 0,262 mmol) en IPA (3 ml) y se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente,

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 DCM: NH₃ 2 M en MeOH. La recrystalización del material cromatográfico a partir de EtOAc dio un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 8 %). ¹H RMN (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]⁺

Ejemplo 41

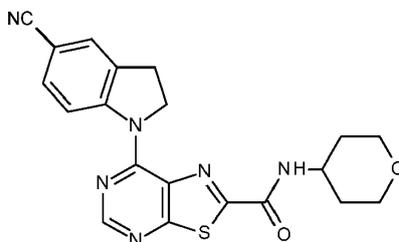
7-(Espiró[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



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 de color amarillo que no requirió de purificación adicional (rendimiento del 70 %). ¹H RMN (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

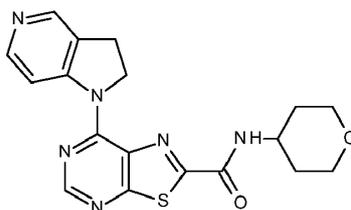
7-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



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 blanquecino que no requirió de purificación adicional (rendimiento del 68 %). ¹H RMN (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

7-(2,3-Dihidro-hidro-1H-pirrolopirrolo[3,2-c]piridinpirimidin-1-yl)-N-(tetrahidro-hidro-2H-piran-piran-4-yl)-il)[1,3]thiazolotiazolo[5,4-d]pyrimidine-pirimidin-2-carboxamidocarboxamida

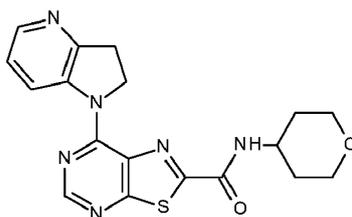


Una mezcla del intermedio 18 (100 mg, 0,334 mmol), 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina (52 mg, 0,435 mmol), binap (10,4 mg, 0,017 mmol), t-butoxido de sodio (96 mg, 1,00 mmol) y acetato de paladio (II) (3,7 mg, 0,017 mmol) en

tolueno (2 ml) se desgasificó, se puso bajo nitrógeno y se agitó y calentó a 100°C durante la noche. La reacción se concentró hasta la 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 crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 DCM : MeOH para dar un sólido de color amarillo (34 mg, 27 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺

Ejemplo 44

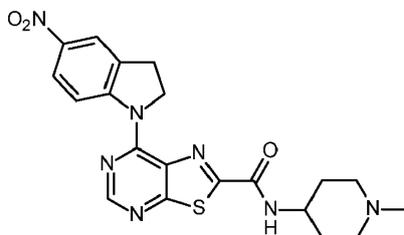
7-(2,3-Dihidro-1H-pirrol[3,2-b]pirimidin-1-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



El Ejemplo 44 se preparó de forma análoga al Ejemplo 43. El producto crudo se disolvió en MeOH/DCM y se pasó por un cartucho SCX eluyendo el producto con NH₃ 2M en metanol. El eluyente se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con Et₂O para dar un sólido de color naranja/marrón (rendimiento 27 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺

Ejemplo 45

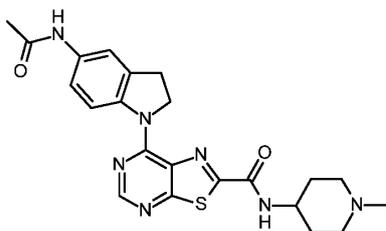
N-(1-metilpiperidin-4-il)-7-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



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 hasta sequedad. El cloruro ácido crudo se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió TEA (0,919 ml, 2,80 mmol). Una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (160 mg, 1,40 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua y la fase orgánica se secó y concentró. El producto crudo se preabsorbió en gel de sílice antes de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 DCM : NH₃ 2 M en metanol para dar un sólido de color amarillo (268 mg, 65 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,73 - 1,86 (m, 4 H), 1,96 (s. br, 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]⁺

Ejemplo 46

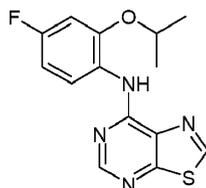
7-[5-(Acetilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



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 temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se preabsorbió en gel de sílice antes de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 DCM : NH_3 2M en metanol para dar un sólido de color amarillo. El sólido sometido a cromatografía se purificó adicionalmente por trituración con EtOAc para dar un sólido de color amarillo (30 mg, 46 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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] $^+$

10 Ejemplo de referencia 47

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

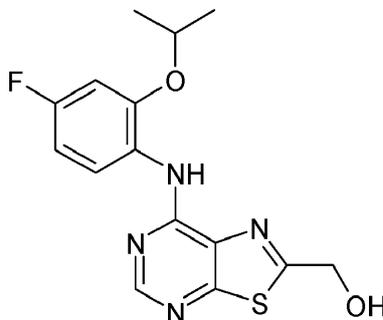


Una mezcla de 7-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,292 mmol), ácido tolueno-4-sulfónico (6 mg, 0,032 mmol), 4-fluoroisopropoxianilina (49 mg, 0,290 mmol) e IPA (2ml) se selló en un vial de reactor de microondas y se irradió a 170°C durante 15 minutos en el reactor de microondas Biotage I-60. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se tomó en MeOH al 20 % en DCM y se pasó por un cartucho de aminopropilo.

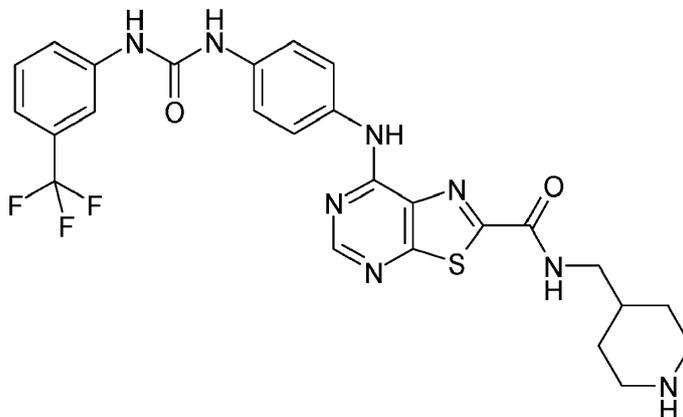
El producto se recuperó lavando con MeOH al 20 % en DCM. La solución se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 10-20 % de EtOAc en éter de petróleo para dar un sólido de color rosa pálido (52 mg, 58 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,44 (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] $^+$

20 Ejemplo de referencia 48

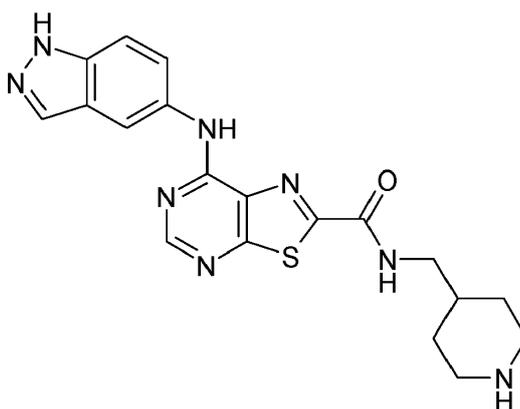
[7-(4-Fluoro-2-isopropoxi-anilino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-il]metanol



A una solución del intermedio 1 (50 mg, 0,13 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución 1M 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 $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ al 15 % y finalmente 0,5ml de agua. Se añadió DCM, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró sobre sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de 10-50 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido de color amarillo claro (18 mg, 41 %); ^1H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH $^+$) 335,1

Ejemplo de referencia 49***N*-(4-piperidilmetil)-7-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]anilino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

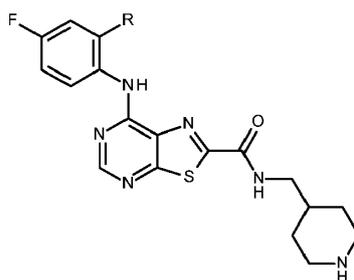
- 5 A una solución del intermedio 3 (75 mg, 0,18 mmol) en DCM (10 ml) se añadió *m*-CPBA (79 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió 1-(4-aminofenil)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea (52mg, 0,18 mmol) en dioxano (5ml) y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se añadió 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 de 30-100 % de EtOAc en Éter de Pet.) para dar un sólido de color amarillo. El sólido se recogió en DCM
- 10 (5 ml), se añadió TFA (0,75 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC para dar un sólido de color amarillo; ¹H RMN (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 (br. t, 1 H), 9,01 (br. s., 1 H), 9,23 (s. br., 1 H), 9,84 (s. br., 1 H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 571,1

15 Ejemplo de referencia 50***7*-(1*H*-indazol-5-ilamino)-*N*-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

El Ejemplo 50 se preparó de forma análoga al Ejemplo 49 a partir del Intermedio 3 y 5-aminoindazol.

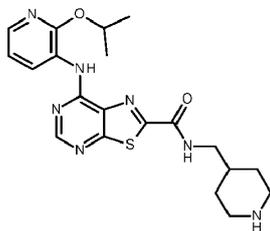
- 20 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,25 - 1,39 (m, 2 H) 1,79 - 1,93 (m, 3 H) 2,68 (td, *J*=12,48, 2,52 Hz, 2 H) 3,09 - 3,19 (m, 2 H) 3,38 (d, *J*=6,41 Hz, 2 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 8,08 (d, *J*=0,92 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 409,2

Ejemplos de referencia 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 luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (16 ml) dividido en cuatro porciones iguales calentadas 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 4M en dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró bajo presión reducida y los residuos se purificaron mediante LCMS preparativa para dar los compuestos deseados.

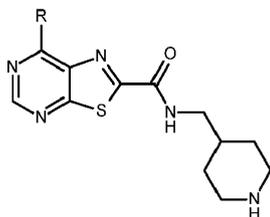
Ejemplo de referencia #	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
51		7-[2-(ciclopentoxi)-4-fluoro-anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	471	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,99 - 1,13 (m, 2 H), 1,45 - 1,78 (m, 9 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 2,36 - 2,45 (m, 2 H), 2,85 - 3,01 (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. br, 1 H)
52		7-[4-fluoro-2-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	481	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 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. br, 1 H), 9,10 (s, 1 H)
53		7-(2-etoxi-4-fluoro-anilino)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	431	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,99 - 1,14 (m, 2 H), 1,31 (t, J=6,87 Hz, 3 H), 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 (q, 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. br, 1 H), 9,06 (s. br., 1 H)
54		7-[4-fluoro-2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	473	¹ H RMN (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. br, 1 H), 9,14 (s. br., 1 H)

Ejemplo de referencia 55**7-[(2-Isopropoxi-3-piridilo)amino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

5 Se preparó de forma análoga a los ejemplos 51-54. ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 428.

Ejemplos de referencia 56-57 y 59-62 y Ejemplos 58 y 63

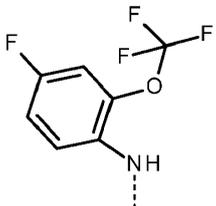
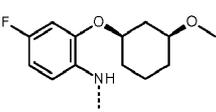
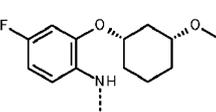
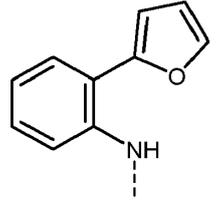
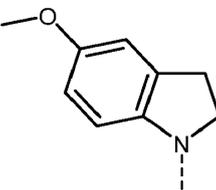
Se preparó de forma análoga al Ejemplo 51 utilizando la amina apropiada



10

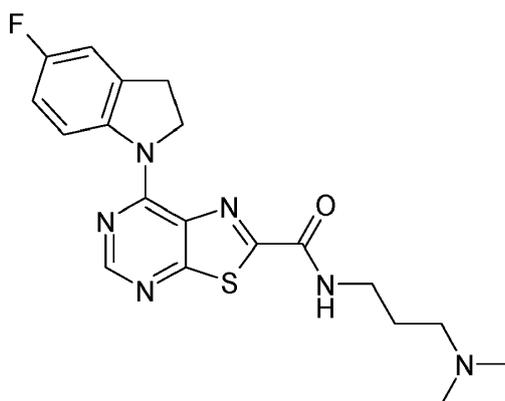
Ejemplo	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención LCMS (Procedimiento)	LC-MS (ESI): (MH ⁺)
56 Ejemplo de referencia		7-(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	1,61 (D)	429
57 Ejemplo de referencia		7-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalina-1-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	1,88 (D)	442
58		7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	2,2 (D)	413

(continuación)

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención LCMS (Procedimiento)	LC-MS (ESI): (MH+)
59 Ejemplo de referencia		7-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	1,73 (D)	471
60 Ejemplo de referencia		7-[4-fluoro-2-[(1R,3S)-3-metoxi-ciclohexoxi]anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	2,06 (D)	515
61 Ejemplo de referencia		7-[4-fluoro-2-[(1S,3R)-3-metoxi-ciclohexoxi]anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	2,06 (D)	515
62 Ejemplo de referencia		7-[2-(2-furil)anilino]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	1,85 (D)	435
63		7-(5-metoxiindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	2,57 (B)	425

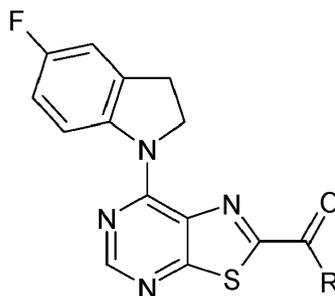
* LC-MS cuadrupolo Agilent 6120 con columna Xbridge C18 (tamaño de partícula de 3,5µm y 4,6 x 30 mm) y un detector UV de matriz de diodos. Caudal 3ml/min;
 Procedimiento A pH 1; Tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0.Ácido trifluoroacético al 1 % en agua,
 Disolvente B: Metanol; Gradiente - 10-100 % Metanol; Tiempo de Gradiente: 2,35min.
 Procedimiento B pH 10; Tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0.Hidróxido de amonio al 1 % en agua,
 Disolvente B: Metanol; Gradiente - 10-100 % Metanol; Tiempo de Gradiente: 2,35min.
 Procedimiento C pH 1; Tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0.Ácido trifluoroacético al 1 % en agua,
 Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente - 10-100 % Acetonitrilo; Tiempo de Gradiente: 2,35min.
 Procedimiento D pH 10; Tiempo de ejecución: 3,2 min: Disolvente A: 0.Hidróxido de amonio al 1 % en agua,
 Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente - 10-100 % Acetonitrilo; Tiempo de Gradiente: 2,35min.

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



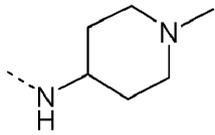
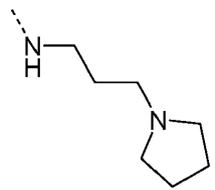
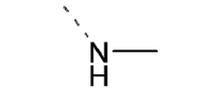
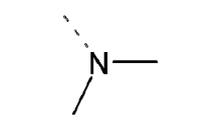
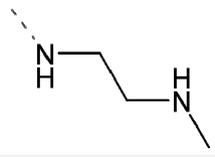
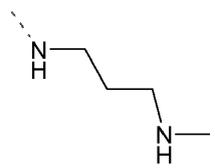
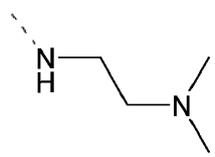
5 El intermedio 8 (50 mg, 0,16 mmol) y el cloruro de tionilo (2 ml) se calentaron a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido de color naranja, que se tomó en DCM (3 ml). Se añadió trietilamina (65 μ l, 2,3 mmol) seguida de N,N-dimetilaminopropilamina (24mg, 0,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC para dar el producto (7,5 mg, 6 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH $^+$) 401,1

10 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

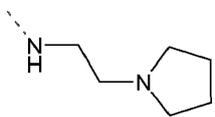
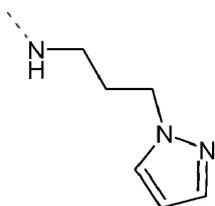
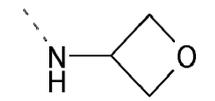
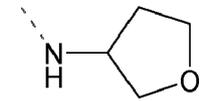
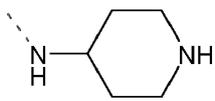
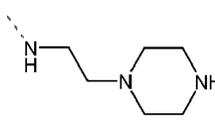


Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH $^+$)	$^1\text{H RMN}$
65		<i>[7-(5-fluoroindolin-1-il)tiазоло[5,4-d]пиримидин-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)_metanona</i>	399,1	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,42 (s. br., 4 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,67 (s. br., 2 H), 4,20 (s. br, 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)
66		<i>7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazоло[5,4-d]пиримидин-2-carboxamida</i>	400,1	$^1\text{H RMN}$ (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)

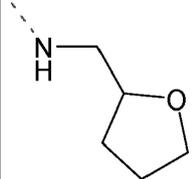
(continuación)

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
67		7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(1-metil-4-piperidil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	413,1	¹ H RMN (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-(dimetilamino)propil]-7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	427,1	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 (q, 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-metiltiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	330,1	¹ H RMN (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-dimetil-tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	344,0	¹ H RMN (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-(metilamino)etil]tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	373,1	¹ H RMN (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)
72		7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-[3-(metilamino)propil]tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	387,1	¹ H RMN (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-(dimetilamino)etil]-7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	387,0	¹ H RMN (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 (q, 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)

(continuación)

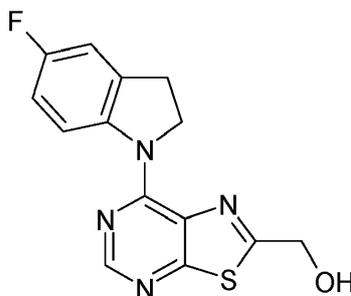
Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
74		7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)tiázolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	413,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,04 (d, J=6,00 Hz, NH), 8,67 (m, 2 H), 7,24 (dd, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,11 (td, J=9,04, 2,98 Hz, 1 H), 4,91 (t, J=8,47 Hz, 2 H), 3,59 (q, J=6,11 Hz, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 2,94 (s. br., 2 H), 2,56 (s. br., 6 H)
75		7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(3-pirazol-1-ilpropil)tiázolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	424,0	¹ H RMN (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-il)-N-(oxetan-3-il)tiázolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	372,1	¹ H RMN (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)
77		7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-tetrahidrofuran-3-il-tiázolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	386,1	¹ H RMN (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)tiázolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	399,1	¹ H RMN (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 (qd, J=10,50, 6,00 Hz, 2 H)
79		7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-(2-piperazin-1-iletíl)tiázolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	428,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,40 - 2,60 (m, 4 H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,94 (t, J=4,58 Hz, 4 H), 3,36 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 3,60 (q, J=5,50 Hz, 2 H), 4,95 (t, J=8,50 Hz, 2 H), 6,94 - 7,05 (m, 2 H), 7,97 (br. t, J=4,60, 4,60 Hz, 1 H), 8,60 - 8,75 (m, 2 H)

(continuación)

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
80		<i>7-(5-fluoroindolin-1-il)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida</i>	400,0	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (t, <i>J</i> =6,18 Hz, 1 H), 8,63 (m, 2 H), 7,19 (dd, <i>J</i> =8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,07 (td, <i>J</i> =9,16, 2,75 Hz, 1 H), 4,88 (t, <i>J</i> =8,47 Hz, 2 H), 4,02 (quin, <i>J</i> =6,41 Hz 1 H), 3,76 (dd, <i>J</i> =15,10, 7,10 Hz, 1 H), 3,61 (dd, <i>J</i> =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***

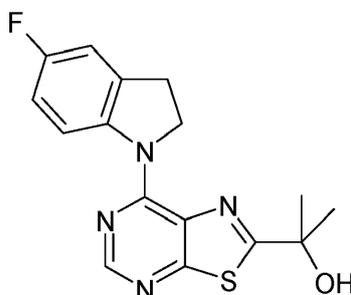
5



10

A una solución del intermedio 7 (250 mg, 7,3 mmol) en THF (25 ml) se añadió una solución 1M 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 de color amarillo. Se trituroó con un mínimo de EtOAc para dar un sólido de color amarillo (60 mg, 27 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH+) 303,0

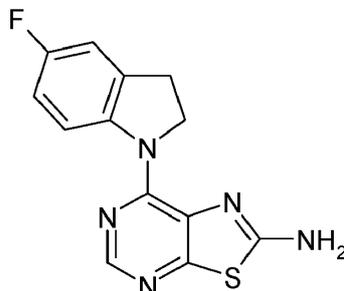
15

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

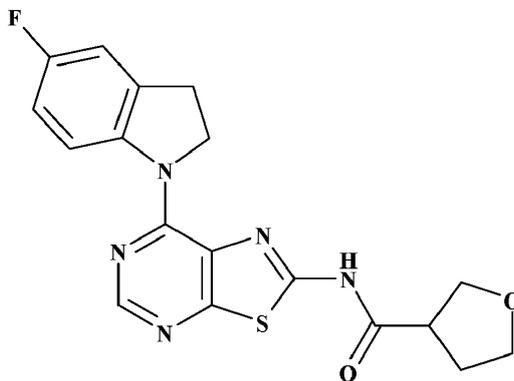
20

A una solución del intermedio 7 (250 mg, 7,3 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 3M de cloruro de metilo y magnesio en THF (0,74 ml, 2,2 mmol) gota a gota 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 de color amarillo. Esto se trituroó con una cantidad mínima de EtOAc y el sólido se filtró para dar 2-[7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]propan-2-ol, un sólido blancuzco (138mg, 58 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH+) 331,0

25

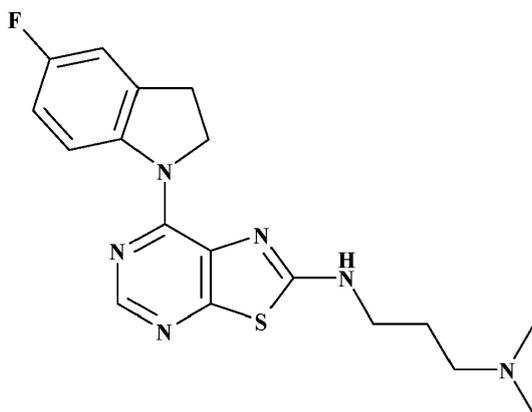
Ejemplo 83**7-(5-Fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina**

- 5 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 reflujo 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 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 288,0
- 10

Ejemplo 84**N-(7-(5-Fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)tetrahidrofuran-3-carboxamida**

- 15 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 de color naranja. El sólido se filtró y el filtrado se purificó por HPLC para dar un sólido de color amarillo (12 mg, 13 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 386,0
- 20

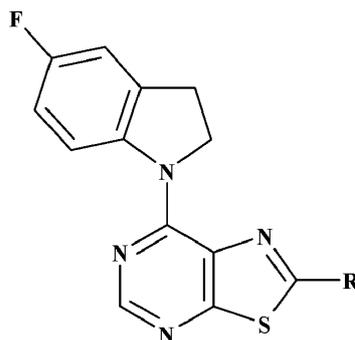
Ejemplo 85**N1-(7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina**



5

Se añadió cloruro de 3-dimetilamino-1-propilo (33 mg, 0,209 mmol) a una suspensión agitada 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 de color naranja. El sólido se filtró y el filtrado se purificó por HPLC para dar un sólido de color amarillo (15 mg, 24 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 373,2

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

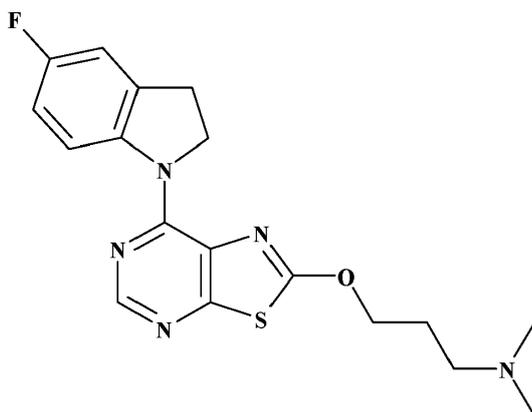


10

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
86		<i>N</i> -[7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]- <i>N,N'</i> -dimetilpropano-1,3-diamina	359,2	¹ H RMN (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 (q, J=5,95 Hz, 2 H), 3,32 (q, 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		<i>4</i> -[7-(5-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]morfolina	358,1	¹ H RMN (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		<i>7</i> -(5-fluoroindolin-1-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina	371,1	¹ H RMN (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

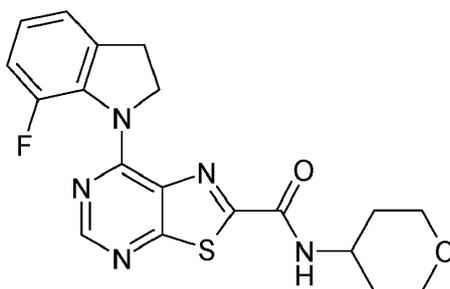
3-((7-(5-Fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan- 1-amina



- 5 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 agitar 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 de color verde que se secó por filtración al vacío y se purificó por HPLC. El producto se obtuvo como un sólido blanco (5 mg, 9 %); ¹H RMN (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); LCMS: (MH⁺) 374,1

Ejemplo 90

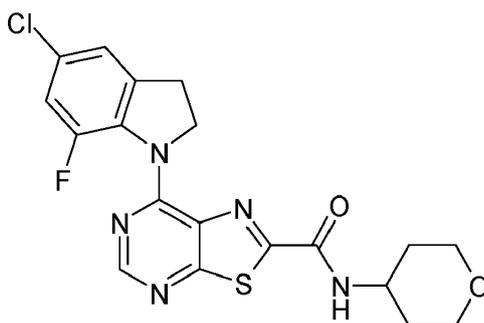
- 10 **7-(7-Fluoroindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



- 15 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 de color naranja. Esto se tomó en DCM, se añadió 4-aminotetrahidropirano (48mg, .048 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 de color amarillo. Se purificó mediante HPLC para dar un sólido de color amarillo (26 mg, 28 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 400,0.

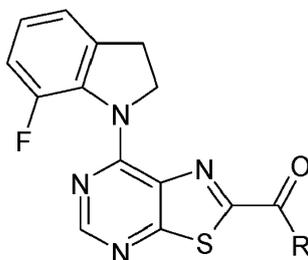
- 20 **Ejemplo 91**

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



El Ejemplo 91 se aisló como subproducto durante la formación del Ejemplo 90. (7,1 mg); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 434 / 436

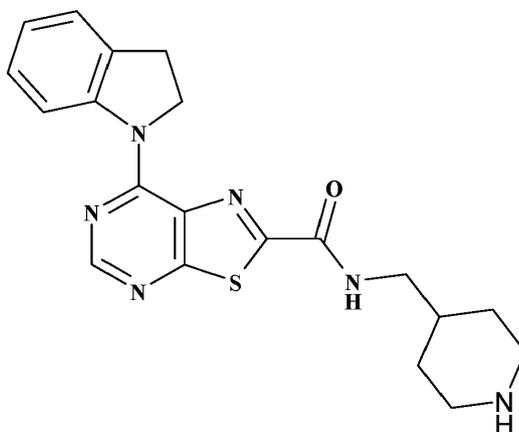
- 5 Los ejemplos 92 y 93 de la tabla siguiente se prepararon de forma análoga al ejemplo 90 a partir del intermedio 14 y la amina apropiada



Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
92		<i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]-7-(7-fluoroindolin-1-il)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-2-carboxamida	401,1	¹ H RMN (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 (q, <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 (br. t, <i>J</i> =5,00, 5,00 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H)
93		7-(7-fluoroindolin-1-il)- <i>N</i> -[(1-metil-4-piperidil)metil]tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-2-carboxamida	427,1	¹ H RMN (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

- 10 **7-Indolin-1-il-*N*-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-carboxamida**

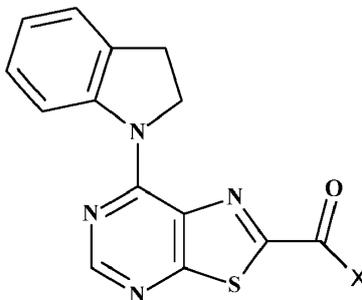


- 15 Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) al intermedio 16 (50 mg, 0,17 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se concentró para dar un sólido de color naranja oscuro. El cloruro de ácido se tomó en DCM (2 ml), se añadió trietilamina (51mg, 0,50 mmol) y a continuación 4-(aminometil)-1-BOC-piperidina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió TFA (1ml) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos.

La mezcla se concentró y se purificó por HPLC para dar un sólido de color amarillo (4,7 mg, 8 %); ¹H RMN (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, 183 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 (qd, *J*=11,91, 3,66 Hz, 2 H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 395,1

5

Ejemplos 95-104



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 tomó en DCM (32 ml) y se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol). Se añadieron 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.

10

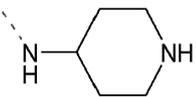
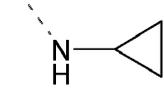
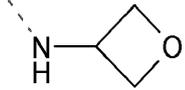
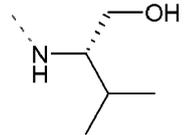
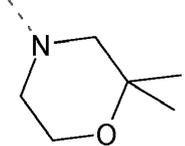
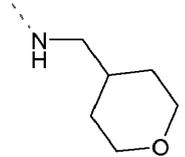
Elaboración de todos los ejemplos excepto el 97 y el 98: El sólido se recogió por filtración al vacío y se purificó por cromatografía en columna o LCMS preparativa.

15

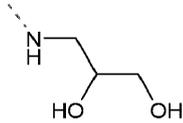
Elaboración de los ejemplos 97 y 98: Se añadió TFA (1ml) a la mezcla y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por LCMS preparativa.

Ejemplo	x	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
95		7-(Indolin-1-il)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	382,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (t, <i>J</i> =6,40 Hz, NH), 8,63 (m, 2 H), 7,32 (d, <i>J</i> =7,30 Hz, 1 H), 7,23 (t, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 7,05 (t, <i>J</i> =8,20 Hz, 1 H), 4,86 (t, <i>J</i> =8,70 Hz, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,36 (t, <i>J</i> =6,40 Hz, 2 H), 3,30 (t, <i>J</i> =7,80 Hz, 2 H), 1,84 (m, 3 H), 1,59 (m, 1 H)
96		(7-indolin-1-iltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona	381,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,64 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,10 (td, <i>J</i> =6,87, 0,92 Hz, 1 H), 4,74 (t, <i>J</i> =8,24 Hz, 2 H), 4,37 (t, <i>J</i> =4,58 Hz, 2 H), 3,88 (t, <i>J</i> =5,04 Hz, 2 H), 3,33 (t, <i>J</i> =8,24 Hz, 2 H), 2,55 (dt, <i>J</i> =13,62, 5,09 Hz, 4 H), 2,37 (s, 3 H)
97		7-indolin-1-il-N-[3-(metilamino)propil]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	369,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (s. br., NH), 8,68 (m, 2 H), 7,37 (d, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,28 (t, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,10 (td, <i>J</i> =7,78, 0,92 Hz, 1 H), 4,89 (t, <i>J</i> =8,70 Hz, 2 H), 3,42 (t, <i>J</i> =6,41 Hz, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,57 (t, <i>J</i> =6,41 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,72 (t, <i>J</i> =6,87 Hz, 2 H)

(continuación)

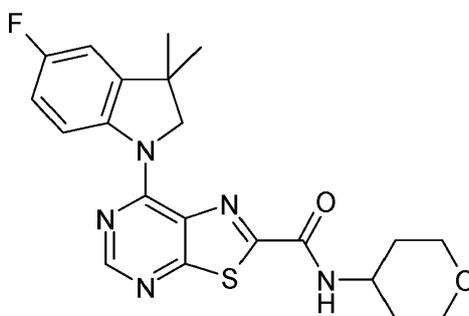
Ejemplo	x	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
98		7-indolin-1-yl-N-(4-piperidil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	381,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,65 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 2 H), 7,12 (td, <i>J</i> =7,33, 1,37 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, NH), 4,83 (t, <i>J</i> =8,24 Hz, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 3,37 (t, <i>J</i> =8,70 Hz, 2 H), 3,16 (dt, <i>J</i> =12,82, 3,66 Hz, 2 H), 2,79 (td, <i>J</i> =11,91, 1,83 Hz, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,54 (qd, <i>J</i> =13,30, 4,12 Hz, 2 H)
99		N-ciclopropil-7-indolin-1-yl-thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	338,0	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d 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-N-(oxetan-3-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	354,0	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d 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		N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-7-indolin-1-yl-thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	384,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d 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-dimetilmorfolina-4-il)-(7-indolin-1-iltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metanona	396,0	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d 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), 473 (q, <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 (q, <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-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	396,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d 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 (qd, <i>J</i> =12,40, 10,50 Hz, 2 H)

(continuación)

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

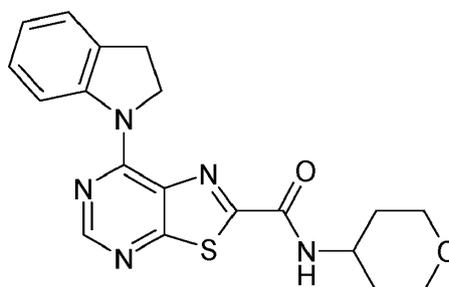
5



10

Se combinaron 5-Fluoro-3,3-dimetil-indolina (28mg, 0,17 mmol), el Intermedio 18 (50mg, 0,17 mmol) y el propan-2-ol (2ml), 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 de color 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 de color amarillo (24 mg, 33 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH+) 428,1

15

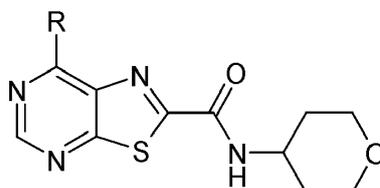
Ejemplo 106**7-Indolin-1-il-*N*-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

20

El intermedio 18 (50 mg, 0,17 mmol), la indolina (20 mg, 0,17 mmol) y el 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 de color amarillo. Se recogió y se secó mediante filtración al vacío hasta obtener un sólido de color amarillo (45 mg, 70 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH+) 382,0

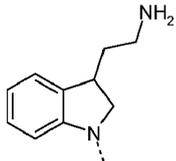
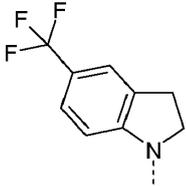
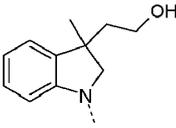
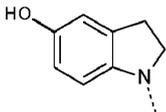
25

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



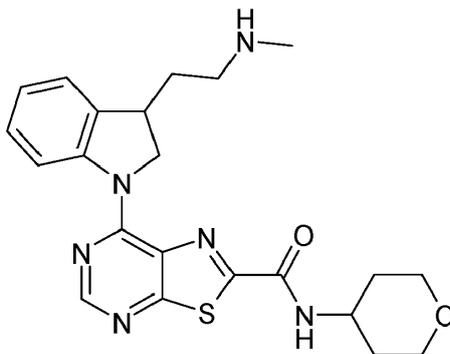
Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
107		7-(5'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	426,0	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,26 (m, 4 H), 1,61 - 1,71 (m, 2 H), 2,06 (dd, <i>J</i> =12,36, 2,29 Hz, 2 H), 3,57 (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-espíro[indolin-3,4'-tetrahidropirano]-1-il-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	452,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d 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	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 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	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d 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)

(continuación)

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
111		7-[3-(2-aminoetil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	425,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 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, J=11,91, 5,95 Hz, 1 H), 4,96 (dd, J=11,91, 9,16 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,11 (td, J=7,33, 0,92 Hz, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 8,60 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H)
112		N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(5-(trifluorometil)indolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,79 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (d, J=8,70 Hz, 1 H), 4,96 (t, J=8,47 Hz, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,93 (d, J=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-metil-indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	440,0	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 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, J=11,90 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=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, J=8,24 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H)
114		7-(5-hidroxiindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	398	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 4 H), 3,26 (t, J=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, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=2,29 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=8,70 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,73 (d, J=8,70 Hz, 1 H).

Ejemplo 115**7-[3-[2-(Metilamino)etil]indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

5

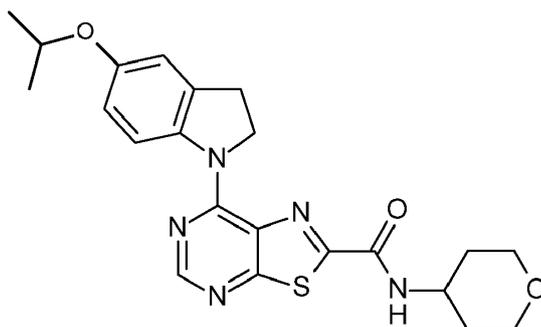


A una solución del Ejemplo 110 (23mg, 0,05 mmol) en DCM (1ml) se añadió trietilamina (15 µl, 0,1 mmol) y cloruro de mesilo (6mg, 0,05 mmol) y se agitó durante 45 mins. Se añadió una solución al 33 % de metilamina en EtOH (1ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se sometió a purificación por HPLC. Para dar 7-[3-[2-

(metilamino)etil]indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida (8,8mg, 37 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 439,1

Ejemplo 116

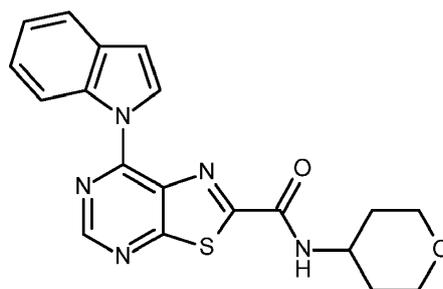
7-(5-Isopropoxiindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



El ejemplo 114 (26 mg, 0,06 mmol), K₂CO₃ (18 mg, 0,13 mmol) y 2-bromopropano (9 μl, 0,09 mmol) se agitaron en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 18h. Se añadieron otros 2 equivalentes de 2-bromopropano y 1 equivalente de K₂CO₃ y se continuó 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 instantánea dio un sólido de color amarillo (25 mg, 94 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 440

Ejemplo 117

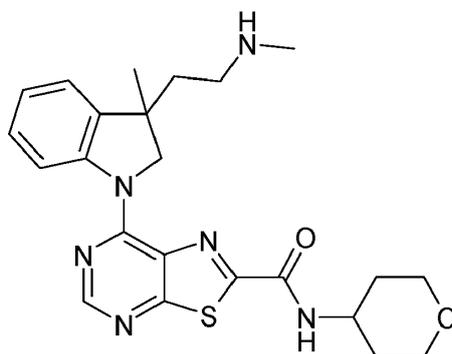
7-Indol-1-il-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



A una solución del intermedio 18 (50 mg, 0,17 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió indol (20 mg, 0,17 mmol), Cs₂CO₃ (109 mg, 0,34 mmol) y Xantphos (9,7 mg, 0,017 mmol). La mezcla se desgasificó antes de añadir Pd(OAc)₂ (7,7 mg, 0,0085 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía instantánea (elución en gradiente de 0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar un sólido de color marrón, que se trituró con metanol y se secó para dar un sólido blanquecino (25 mg, 39 %). ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 380.

Ejemplo 118

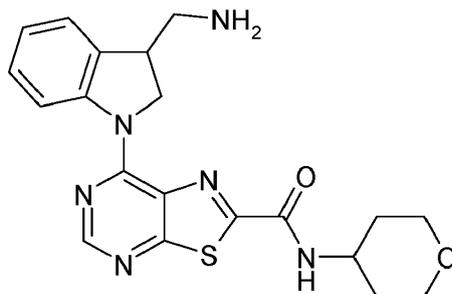
7-[3-metil-3-[2-(metilamino)etil]indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



5 El Ejemplo 118 se preparó de manera análoga al Ejemplo 115 del Ejemplo 113. ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 453,1

Ejemplo 119

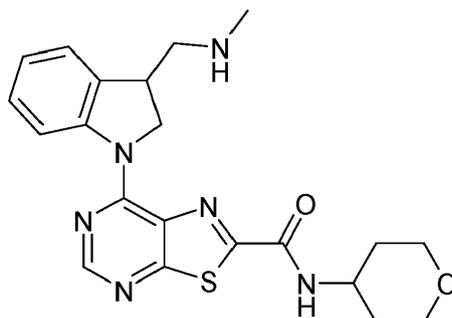
7-[3-(Aminometil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10 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 tomó en EtOH, se añadieron 2 equivalentes de hidracina y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió, el sólido precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. La purificación por LCMS dio el producto deseado (2,3 mg, 5 %); ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 411,1

Ejemplo 120

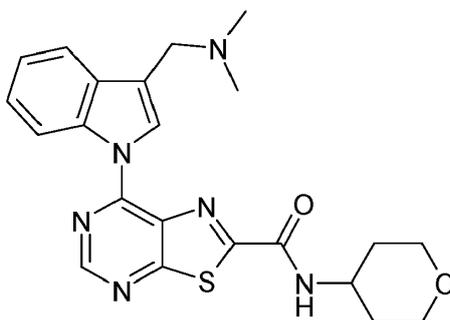
7-[3-(metilaminometil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



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 le 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 (12,6mg, 24 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 425,0

Ejemplo 121

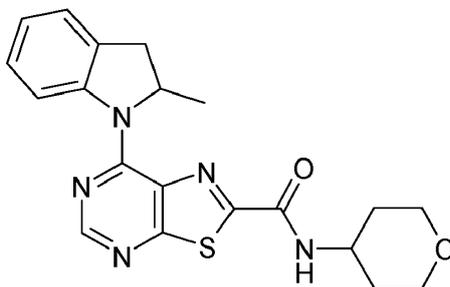
10 **7-[3-[(dimetilamino)metil]indol-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



A una solución del Ejemplo 109 (100mg, 0,24 mmol) en THF (5ml) se añadió, a 0°C, Peryodinano de Dess-Martin (113mg, 0,27 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El residuo se recogió en DCM (5 ml), se añadió dimetil amina (40 mg, 0,48 mmol), triacetoxiborhidruro 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 por 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 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 437,1

Ejemplo 122

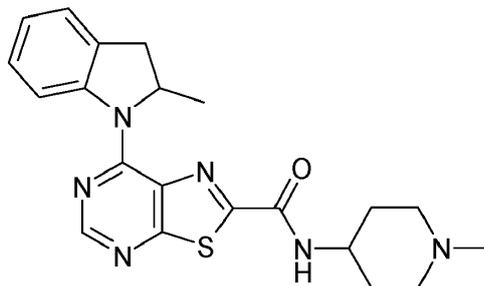
25 **7-(2-metilindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



Se añadió cloruro de tionilo (5ml) al intermedio 36 (200mg, 0,64mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró y se tomó 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 de 15-45 % de EtOAc en Éter de Pet.) dio un sólido de color amarillo claro (56 mg, 22 %); $^1\text{H RMN}$ (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 396,1

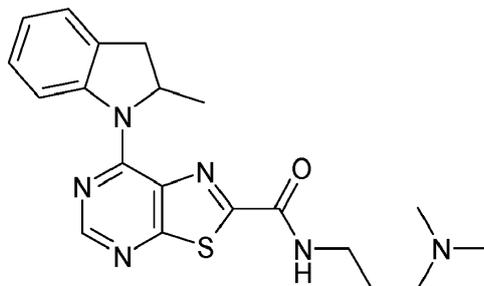
35 Ejemplo 123

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



5 El Ejemplo 123 se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 a partir de dar el Intermedio 36 y 1-metilpiperidin-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 409,2

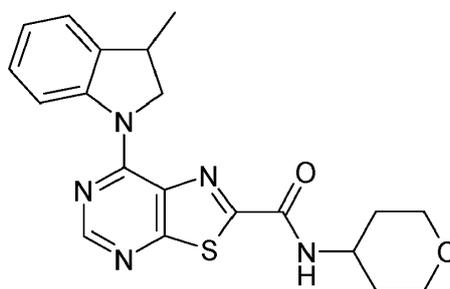
Ejemplo 124



10 El Ejemplo 124 se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 a partir de dar el Intermedio 36 y N,N-dimetil-3-propilamina. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (d, J=6,41 Hz, 3 H), 1,91 (s. br., 3 H), 2,39 (s. br., 6 H), 2,63 (s. br, 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. br., 1 H), 8,62 - 8,72 (m, 2 H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 397,1

15 Ejemplo 125

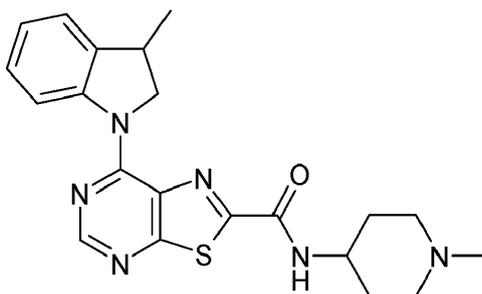
7-(3-metilindolin-1-il)-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



20 El Ejemplo 125 se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 a partir del Intermedio 35 y 4-aminotetrahidropirano. ¹H RMN (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, 1H), 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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 396,1

Ejemplo 126

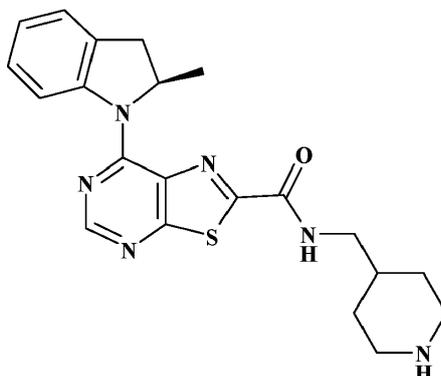
25 **7-(3-metilindolin-1-il)-N-(1-metil-4-piperidil)tiázolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



5 El Ejemplo 126 se preparó de forma análoga al Ejemplo 122 a partir del Intermedio 35 y 1-metilpiperidin-4-amina. ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 409,2

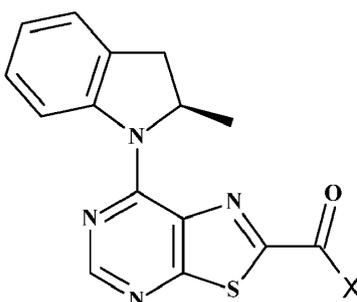
Ejemplo 127

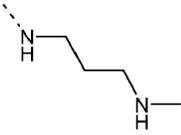
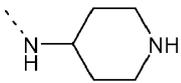
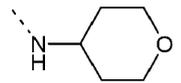
(*R*)-7-(2-metilindolin-1-il)-N-(piperidin-4-ilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



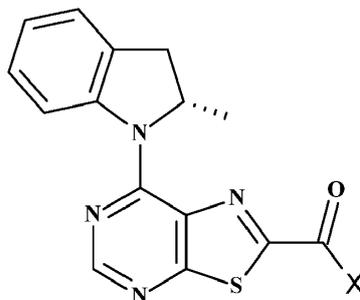
10 El intermedio 43 (350 mg, 1,08 mmol) y SOCl₂ (10 ml) se calentaron a reflujo durante 3 horas. La solución resultante se concentró para dar una goma de color naranja oscuro. El cloruro de ácido se tomó en DCM (10 ml) y se añadió una alícuota de 1,4 ml de la solución resultante a un vial de reacción 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 de color verde. Se trató con TFA (1 ml) y se dejó agitar durante 30 minutos. A la solución resultante se le añadió NaHCO_{3(ac.)} sat. (5 ml) hasta alcanzar el pH 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)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida, se obtuvo como un sólido de color amarillo tras la purificación (30,2 mg, 14 %). ¹H RMN (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); LC-MS (ESI): (MH⁺) 409,1

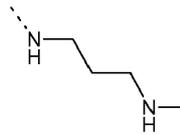
25 Los Ejemplos 128-129 se hicieron de manera análoga al Ejemplo 127, a partir del Intermedio 43 y la amina apropiada, protegida con BOC. El Ejemplo 130 se preparó de forma análoga al Ejemplo 122 a partir del Intermedio 43 y el 4-aminotetrahidropirano.



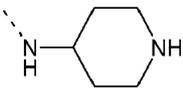
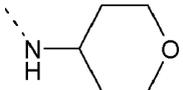
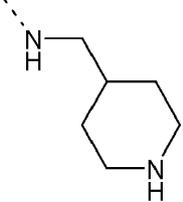
Ejemplo	X	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
128		<i>N</i> -[3-(metilamino)propil]-7-[(2 <i>R</i>)-2-metilindolin-1-il]tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-2-carboxamida	383,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,65 (d, <i>J</i> =8,70 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,47 (t, <i>J</i> =6,40 Hz, NH), 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-metilindolin-1-il]- <i>N</i> -(4-piperidil)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-2-carboxamida	395,1	¹ H RMN (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 (qd, <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-metilindolin-1-il]- <i>N</i> -tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-2-carboxamida	396,1	¹ H RMN (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 (dq, <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 hicieron de manera análoga al Ejemplo 127, a partir del ácido (S)-7-(2-metilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico, hecho a su vez de manera análoga al Intermedio 43, y la amina apropiada



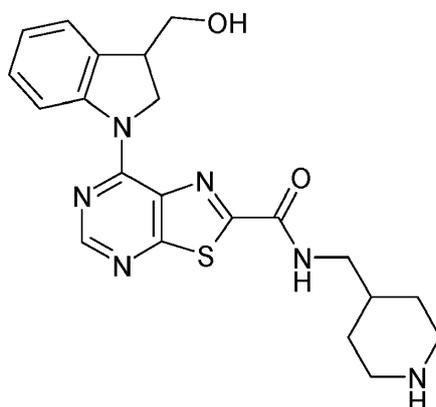
Ejemplo	X	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
131		<i>N</i> -[3-(metilamino)propil]-7-[(2 <i>S</i>)-2-metilindolin-1-il]tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-2-carboxamida	383,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,64 (s, 2 H), 8,34 (t, <i>J</i> =5,04 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,10 (td, <i>J</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)

(continuación)

Ejemplo	X	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
132		7-[(2S)-2-metilindolin-1-il]-N-(4-piperidil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	395,0	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,56 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,30 (s, 2 H), 7,11 (td, J=7,79, 0,92 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,54 (dd, J=16,03, 8,24 Hz, 1 H), 3,14 (dq, J=12,36, 4,12 Hz, 2 H), 2,79 (m, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,55 (q, J=11,91 Hz, 2 H), 1,44 (d, J=6,41 Hz, 3 H)
133		7-[(2S)-2-metilindolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	396,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,55 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=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 (dq, J=11,91, 3,66 Hz, 2 H), 3,57 (m, 3 H), 2,84 (d, J=15,11 Hz, 1 H), 2,06 (m, 2 H), 1,65 (s, 2 H), 1,44 (d, J=6,41 Hz, 3 H)
134		7-[(2R)-2-metilindolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	409,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,58 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=7,79 Hz, 2 H), 7,21 (td, J=6,41 Hz, 1 H), 7,12 (td, J=7,33, 0,92 Hz, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 3,54 (dd, J=15,57, 8,70 Hz, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,19 (dt, J=11,91, 3,21 Hz, 2 H), 2,83 (d, J=15,11 Hz, 1 H), 2,67 (td, J=13,28, 1,83 Hz, 2 H), 1,87 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,43 (d, J=6,41 Hz, 3H), 1,34 (qd, J=12,36, 3,66 Hz, 2 H)

Ejemplo 135**7-[3-(Hidroximetil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

5

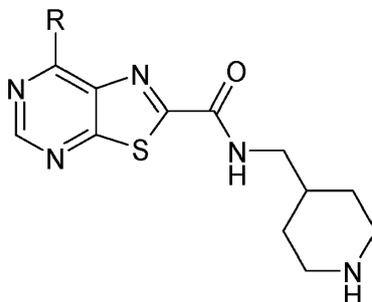


El intermedio 45 (50 mg, 0,12 mmol), el intermedio 29 (18 mg, 0,12 mmol) y el propan-2-ol (2 ml) se sellaron en un vial y se calentaron a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y se eliminó el grupo BOC utilizando TFA (1ml) en DCM (5ml). La mezcla se neutralizó con NaHCO_{3(ac)} sat., se separa la capa orgánica, se seca y se concentra. El residuo se purificó por LCMS preparativa para dar un sólido de color amarillo (19 mg, 36 %); ¹H RMN (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 (br. t, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 8,62 - 8,69 (m, 2 H); LC-MS (ESI): (MH+) 425,1

10

Ejemplos 136-146

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

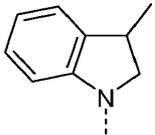


Ejemplo	R (Nombre IUPAC)	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
136		439,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 - 1,71 (m, 4 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 2,19 - 2,28 (m, 1 H), 2,66 - 2,74 (m, 2 H), 3,13 - 3,23 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,77 - 3,84 (m, 1 H), 3,89 - 3,96 (m, 1 H), 4,76 (dd, J=12,80, 7,30 Hz, 1 H), 5,20 (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)
	(7-[3-(2-hidroxietyl)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
137		425,0	¹ H RMN (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)
	(7-[(2S)-2-(hidroximetil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
138		425,0	¹ H RMN (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)
	(7-[(2R)-2-(hidroximetil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
139		457,1	¹ H RMN (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. br, 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)
	(7-[5-fluoro-3-(2-hidroxietyl)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		

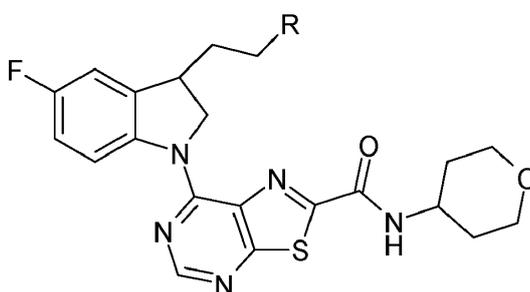
(continuación)

Ejemplo	R (Nombre IUPAC)	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
140		439,1	¹ H RMN (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 (q, 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)
	(7-[3-(hidroximetil)-3-metil-indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
141		457,0	¹ H RMN (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)
	(7-[5-fluoro-3-(hidroximetil)-3-metil-indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
142		467,1	¹ H RMN (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)
	(7-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
143		485,1	¹ H RMN (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. br, 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)
	(7-[5-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
144		453,1	¹ H RMN (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)
	(7-[3-(2-hidroxi-etil)-3-metil-indolin-1-il]-N-(4-piperidilmetil)tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
145		463,0	¹ H RMN (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 (qd, J=13,70, 4,58 Hz, 2 H)
	(N-(4-piperidilmetil)-7-[5-(trifluorometil)indolin-1-il]tiazol[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		

(continuación)

Ejemplo	R (Nombre IUPAC)	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
146	 <i>(7-(3-metilindolin-1-il)-N-(piperidin-4-ilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)</i>	409,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,65 (s, 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,11 (td, <i>J</i> =7,33, 1,00 Hz, 1 H), 4,99 (dd, <i>J</i> =9,62, 5,50 Hz, 1 H), 4,29 (dd, <i>J</i> =11,45, 6,41 Hz, 1 H), 3,63 (sxt, <i>J</i> =6,90 Hz, 1 H), 3,42 (m, 2 H), 3,20 (dt, <i>J</i> =11,91, 2,75 Hz, 2 H), 2,67 (td, <i>J</i> =12,36, 2,75 Hz, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,81 (d, <i>J</i> =13,28 Hz, 2 H), 1,45 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 3 H), 1,36 (qd, <i>J</i> =12,36, 3,66 Hz, 2 H)

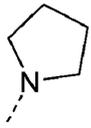
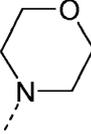
Ejemplos 147-151



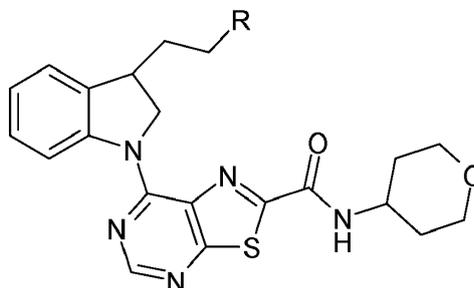
- 5 A una solución del intermedio 63 (250 mg, 0,68 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,35 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de mesilo (55 µl, 0,074 mmol) gota a gota y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró. El residuo se tomó en DMF (10 ml) y la solución se dispensó en cinco viales separados. A cada uno de estos viales se añadió K₂CO₃ (4mg, 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 trabajo acuoso, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró. Las muestras se purificaron mediante HPLC para dar los productos deseados como sólidos amarillos.
- 10

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
147		<i>7-[5-fluoro-3-[2-(metilamino)etil]indoli n-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida</i>	457,0	¹ H RMN (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, <i>J</i> =11,90, 6,00 Hz, 1 H), 4,97 (dd, <i>J</i> =11,90, 9,60 Hz, 1 H), 6,91 - 7,00 (m, 2 H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 1 H), 8,56 - 8,67 (m, 2 H)
148		<i>7-[3-[2-(dimetilamino)etil]-5-fluoro-indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida</i>	471,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 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)

(continuación)

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
149		7-[5-fluoro-3-(2-pirrolidina-1-iletíl)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	497,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,69 (dd, J=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, J=11,90, 6,00 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J=11,90, 9,20 Hz, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 2 H), 7,13 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 8,56 - 8,67 (m, 2 H)
150		7-[5-fluoro-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	526,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 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, J=11,90, 6,00 Hz, 1 H), 4,92 (dd, J=11,90, 9,20 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 8,60 (dd, J=9,39, 4,81 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H)
151		7-[5-fluoro-3-(2-morfolinoetil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	513,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 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, J=11,68, 1,83 Hz, 3 H), 3,69 (t, J=4,58 Hz, 4 H), 3,96 - 4,05 (m, 2 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 4,56 (dd, J=11,90, 5,50 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=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)

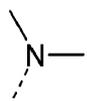
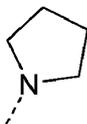
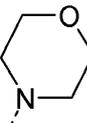
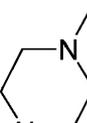
Ejemplos 152-155

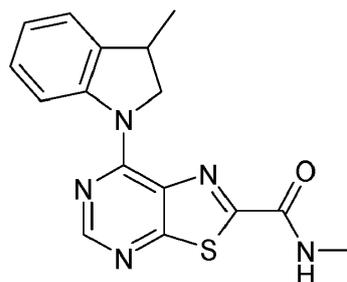


5

10

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 concentraron para dar un sólido de color naranja. Se tomó en DMF (9 ml) y se añadió una alícuota a un vial que contenía la amina deseada (0,14 mmol) y K₂CO₃ (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	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
152		7-[3-[2-(dimetilamino)etil]-indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	453,1	¹ H RMN (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 (dq, 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 (saturación, 6 H), 2,17 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,73 (qd, J=12,40, 5,00 Hz, 2 H)
153		7-[3-(2-pirrolidin-1-ietil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	479,1	¹ H RMN (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 (dq, 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-morfolinoetil)indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	495,1	¹ H RMN (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-metilpiperazin-1-il)etil]indolin-1-il]-N-tetrahidropiran-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	508,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,31 (t, J=8,24 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (td, J=7,33, 0,92 Hz, 1H), 4,86 (dd, J=9,16, 5,95 Hz, 1H), 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. br., 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. br, 4 H)

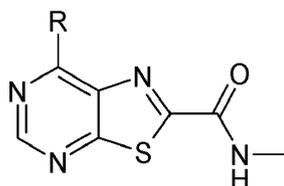
Ejemplo 156**N-metil-7-(3-metilindolin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

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 por LCMS preparativa para dar el producto

deseado (23 mg, 17 %); ^1H RMN (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. br., 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); LC-MS (ESI): (MH⁺)326,0

Ejemplos 157-158

- 5 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

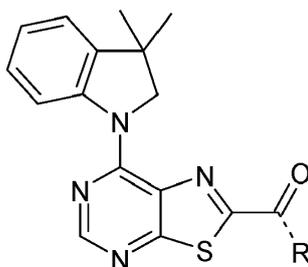


Ejemplo	R (Nombre IUPAC)	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	^1H RMN
157	<p>(7-[3-(2-hidroxi)etil]indolin-1-il]-N-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)</p>	356,0	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 2,39 - 2,47 (m, 1 H), 3,06 (d, $J=5,00$ Hz, 3 H), 3,73 - 3,78 (m, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 4,54 - 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	<p>(N-metil-7-[5-(trifluorometil)indolin-1-il]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)</p>	-	^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 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)

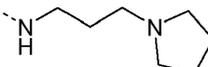
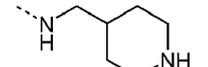
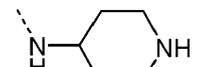
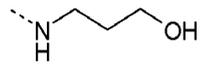
* LC-MS (pH10, MeCN) tiempo de retención 1,90 mins

Ejemplos 159-163

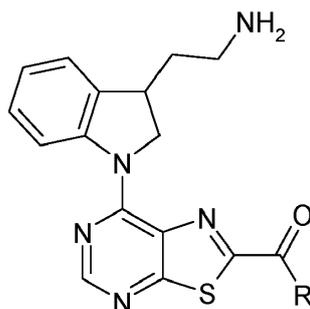
10



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	R (Nombre IUPAC)	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
159		397,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 6 H), 1,85 (quin, J=6,00 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,83 (t, J=6,00 Hz, 2 H), 3,65 (q, J=6,00 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 7,12 (td, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 8,50 (br. t, J=5,20, 5,20 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H)
	(7-(3,3-dimetilindolin-1-il)-N-[3-(metilamino)propil]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
160		437,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 6 H), 1,80 - 1,86 (m, 4 H), 1,93 (quin, J=6,40 Hz, 2 H), 2,54 - 2,79 (m, 6 H), 3,64 (q, J=6,41 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 7,12 (td, J=7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=7,80, 0,90 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,86 (s. br, 1 H), 8,55 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,62 - 8,67 (m, 1 H)
	(7-(3,3-dimetilindolin-1-il)-N-(3-pirrolidina-1-ilpropil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
161		423,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,44 (s, 6 H), 1,77 (m. br, 3 H), 2,59 - 2,69 (m, 2 H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 3,42 (t, J=6,40 Hz, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 7,12 (td, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 8,53 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H)
	(7-(3,3-dimetilindolin-1-il)-N-(4-piperidimetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
162		409,1	¹ H RMN (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, J=8,70 Hz, 1 H), 7,13 (td, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 8,54 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H)
	(7-(3,3-dimetilindolin-1-il)-N-(4-piperidil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		
163		384,1	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 6 H), 1,91 (quin, J=5,90 Hz, 3 H), 3,71 (q, J=6,00 Hz, 2 H), 3,83 (t, J=5,50 Hz, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,13 (td, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=7,30, 0,90 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,74 (br. t, J=5,90, 5,90 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H)
	(7-(3,3-dimetilindolin-1-il)-N-(3-hidroxi-propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida)		

Ejemplos 164-167

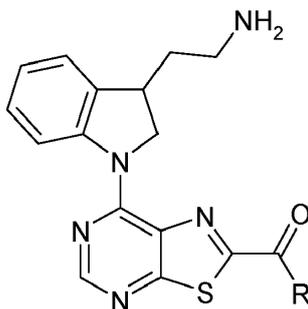


Procedimiento general (parte de un conjunto)**Paso 1**

5 El intermedio 2 (640 mg, 2,80 mmol) se sometió a reflujo en SOCl_2 (10 ml) a 85 °C durante 3 horas dando una solución de color amarillo. Una vez enfriada, la solución se concentró para dar un sólido de color amarillo. El cloruro de ácido se tomó en DCM (12 ml) y se añadió trietilamina (0,77 ml, 5,60 mmol). Se añadió una alícuota de 2 ml a un vial que contenía la amina adecuada (0,47 mmol) bajo 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 el paso 2.

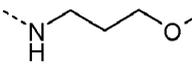
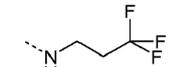
Paso 2

10 A una solución del paso 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 in vacuo y se recogió en DCM (2 ml), se añadió TFA (1 ml) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por LCMS preparativa



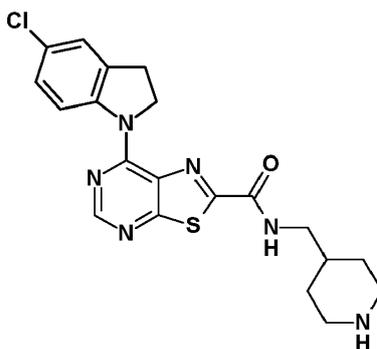
Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H RMN
164		7-(3-(2-Aminoetil)indolin-1-il)-N-ciclopropiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	381,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,97 (d, <i>J</i> =4,12 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> =7,79 Hz, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,26 (t, <i>J</i> =7,79 Hz, 1 H), 7,08 (td, <i>J</i> =6,87, 1,37 Hz, 1 H), 4,99 (dd, <i>J</i> =13,74, 8,70 Hz, 1 H), 4,51 (dd, <i>J</i> =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)
165		7-[3-(2-aminoetil)indolin-1-il]-N-isopentil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	411,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,90 (t, <i>J</i> =6,41 Hz, NH), 8,62 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> =7,79 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,33 Hz, 1 H), 7,24 (td, <i>J</i> =7,79, 0,92 Hz, 1 H), 7,06 (td, <i>J</i> =7,44, 1,15 Hz, 1 H), 4,95 (dd, <i>J</i> =12,36, 9,62 Hz, 1 H), 4,53 (dd, <i>J</i> =12,82, 5,50 Hz, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,33 (q, <i>J</i> =8,20 Hz, 2 H), 2,69 (t, <i>J</i> =6,87 Hz, 2 H), 1,82 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,46 (q, <i>J</i> =7,79 Hz, 2 H), 0,90 (d, <i>J</i> =5,95 Hz, 6 H)

(continuación)

Ejemplo	R	Nombre IUPAC	LC-MS (ESI): (MH+)	¹ H RMN
166		7-[3-(2-aminoetil)indolin-1-il]-N-(3-metoxipropil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	413,1	¹ H RMN (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, 137 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-aminoetil)indolin-1-il]-N-(3,3,3-trifluoropropil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida	437,0	¹ H RMN (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-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**

5

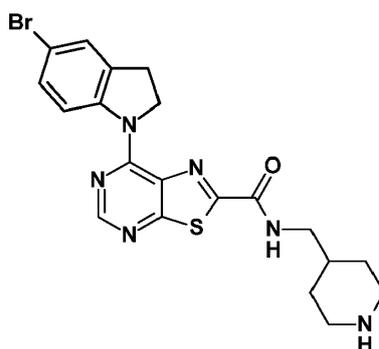


10

15

El intermedio 80 (29 mg, 0,07 mmol) y la 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 instantánea para dar el intermedio *N*-BOC como un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (0,5ml) durante 2h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se tomó en DCM-MeOH 1:1 y se cargó en un cartucho SCX y se eluyó con DCM-MeOH 1:1 seguido de amoníaco 2M 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 %). ¹H RMN (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. br, 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); LC-MS (ESI): (MH+) 429 / 431.

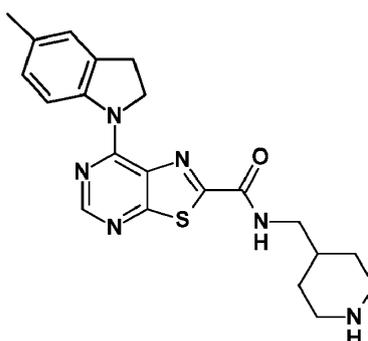
Ejemplo 169**7-(5-Bromoindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



5 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 de color amarillo (20 mg, 17 %). ¹H RMN (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. br, 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). LC-MS (ESI): (MH⁺) 473 / 475.

Ejemplo 170

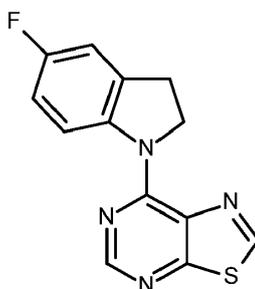
7-(5-Metilindolin-1-il)-N-(4-piperidilmetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



10 Se preparó de forma análoga al Ejemplo 168 a partir del Intermedio 80 (100 mg, 0,24 mmol) y 5-metilindolina (32mg, 0,24 mmol) para dar el producto como un sólido de color amarillo (50 mg, 50 %). ¹H RMN (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. br, 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). LC-MS (ESI): (MH⁺) 409.

Ejemplo 171

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



20 La 7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,29 mmol), la 5-fluoroindolina (42 mg, 0,31 mmol), el HCl 4M 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 por filtración a través de un cartucho de aminopropilo eluyendo con DCM:MeOH (10:1) para dar un sólido de color verde (23 mg, 27 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

25

Ensayos bioquímicos de IC₅₀ de MNK1 y 2

5 Los efectos de los compuestos sobre la actividad de MNK1 y MNK2 se determinaron en un ensayo bioquímico monitorizando 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 Caliper utilizando el Caliper LabChip EZ Reader II.

10 La tecnología del Caliper Mobility Shift Assay se basa en la utilización de un chip microfluídico 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 software LabChip EZ Reader calcula las alturas relativas de los picos de sustrato y de producto e informa de 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 de conversión de sustrato.

Reactivos

15 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 por cromatografía de afinidad con glutatión sefarosa. Específicamente estos constructos comprendían MNK1 humana de longitud completa [1-424(final) aminoácidos y T344D del número de acceso BAA19885.1] y MNK2 humana de longitud completa [1-465(final) aminoácidos y T379D del número de acceso NP_951009.1]. Un sustrato péptido genérico de ser/thr quinasa marcado con FAM se adquirió de Anaspec - 5-FAM-RRRLSSLRA-NH₂. Reactivos de detección para usar en el lector Caliper-Labchip EZ 12-sipper (catNo. 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

25 Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO para generar una curva de dilución semilogarítmica de 10 puntos con una concentración final máxima de 100uM en el ensayo. Las reacciones se prepararon en un volumen total de 30uL 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 añadir el ATP para iniciar la reacción. Las concentraciones finales del ensayo fueron 3nM de MNK1, 2uM de sustrato peptídico, 50uM de ATP, 50mM de Hepes pH7,0, 0,01 % de BSA, 10mM de MgCl₂, 1mM de ditiotriol. Las placas se incubaron a temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de 2 volúmenes (60ul) de EDTA 50mM en un punto en el que se había alcanzado aproximadamente un 10 % de conversión del sustrato.

35 Los tiempos de incubación del ensayo se ajustaron dependiendo de la concentración de ATP utilizada. Los ensayos se realizaron con ATP bajo (50uM) y alto (1mM). Los valores bajos de ATP se seleccionaron para correr en condiciones de Km para el ensayo estándar para permitir que las potencias relativas sean comparadas a través de otras quinastas. La concentración alta de ATP se seleccionó como representativa de las concentraciones celulares de ATP, y para una indicación de la competencia de ATP, donde se esperaría un cambio significativo (mayor que medio logaritmo) en la potencia aparente en comparación con las condiciones de Km. Todos los valores de IC₅₀ indicados son la media de al menos dos experimentos independientes.

Ensayo MNK2

40 Las reacciones fueron realizadas como arriba usando MNK2 10nM en el ensayo. Los ensayos estándar contenían ATP 50uM y los ensayos de alta concentración de ATP contenían ATP 1mM . El tiempo para alcanzar el 10 % de conversión varió. Todas las demás condiciones eran las mismas.

Ensayo de detección de actividad celular de MNK Phospho-eIF4E

45 La actividad de MNK en las células se midió monitorizando 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 tipo sándwich acoplados a perlas donadoras y aceptadoras. 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.

55 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 % FBS para generar una dilución serial semilogarítmica de 10 puntos comenzando con una concentración final máxima en el ensayo de 30uM. Las células congeladas se suspendieron en medio IMDM-10 % FBS a una concentración de $1,2 \times 10^6$ /ml. Se dispensaron 4ul (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 ul de dilución de

medio compuesto a las células y se incubaron durante 1,5 h a 37C, 5 % de CO₂. A continuación se las células se sometieron a lisis y se siguió el protocolo Aphascreen Surefire según las recomendaciones del fabricante. Se añadieron 8ul de perlas Acceptor (dilución 1:50 en el tampón de activación del kit) al lisado, se agitó a 150rpm durante 2 minutos y se incubó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3ul de perlas Donor (dilución 1:20 en el tampón de dilución del kit), se agitaron a 150rpm 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 Alphascreen.

Los datos se normalizaron en relación con los controles no tratados con DMSO solamente y las curvas se repitieron por duplicado dentro de los experimentos. Los datos indicados son promedios de al menos 2 experimentos independientes.

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.

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 1µM de compuesto.

Diversas modificaciones y variaciones de los aspectos descritos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del ámbito de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención reivindicada no debe limitarse indebidamente a tales realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos descritos de llevar a cabo la invención que son obvias para los expertos en los campos pertinentes están previstas dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones.

Referencias

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

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.

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.

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.

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.

Noubade, R., et al. (2011). "Activation of p38 MAPK in CD4 T cells controls IL-17 production and autoimmune encephalomyelitis." *Sangre* 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.

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 Mnk1 and mTORC1 synergistically suppresses proliferation and perturbs cell cycle progression in blast crisis-chronic myeloid leukemia cells." *Cancer Lett* 357(2): 612-623.

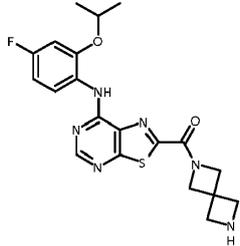
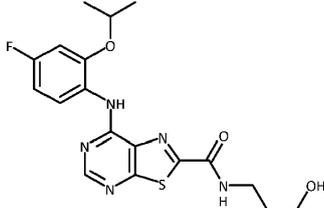
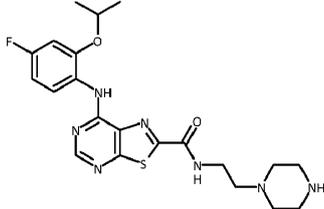
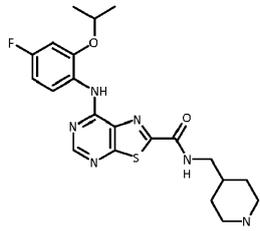
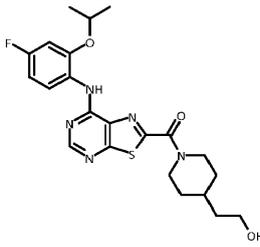
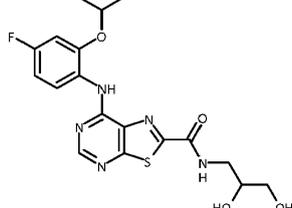
5 Ueda, T., et al. (2010). "Combined deficiency for MAP kinase-interacting kinase 1 and 2 (Mnk1 and Mnk2) delays tumor development." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32): 13984-13990.

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

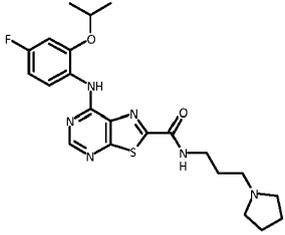
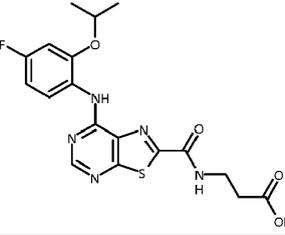
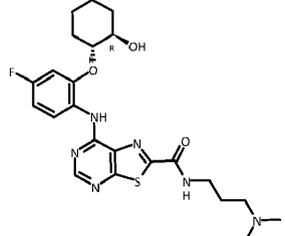
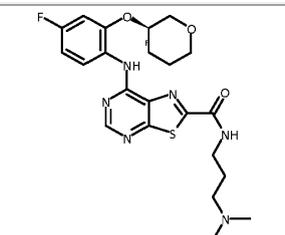
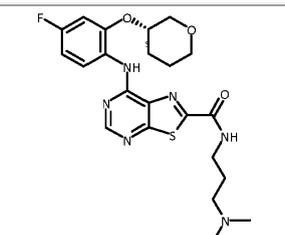
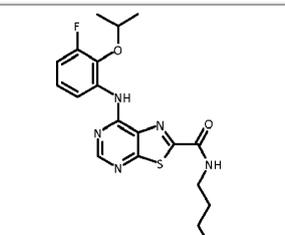
Tabla 1: Compuestos seleccionados

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	1 Ejemplo de referencia	7,6	7,3	7,5
	2 Ejemplo de referencia	6,4	6,3	6,6
	3 Ejemplo de referencia	7,3	7,2	7,3
	4 Ejemplo de referencia	7,0	7,3	7,4
	5 Ejemplo de referencia	7,0	6,8	7,1
	6 Ejemplo de referencia	6,6	6,1	6,4

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	7 Ejemplo de referencia	6,5	6,6	6,6
	8 Ejemplo de referencia	7,2	7,3	7,3
	9 Ejemplo de referencia	7,4	7,3	7,5
	10 Ejemplo de referencia	7,1	7,3	7,3
	11 Ejemplo de referencia	6,5	6,4	6,5
	12 Ejemplo de referencia	7,3	6,9	7,2

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	13 Ejemplo de referencia	7,4	7,3	7,4
	14 Ejemplo de referencia	6,4	6,8	7,1
	15 Ejemplo de referencia	6,6	6,1	6,2
	16 Ejemplo de referencia	6,8	7,0	7,0
	17 Ejemplo de referencia	7,0	6,9	7,0
	18 Ejemplo de referencia	7,4	7,3	7,3

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	19 Ejemplo de referencia	6,6	6,1	6,1
	20 Ejemplo de referencia	6,5	6,1	6,4
	21 Ejemplo de referencia	6,5	5,7	5,9
	22 Ejemplo de referencia	7,2	7,0	7,2
	23 Ejemplo de referencia	7,2	7,0	7,2
	24 Ejemplo de referencia	7,1	7,0	7,0

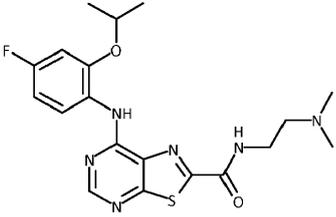
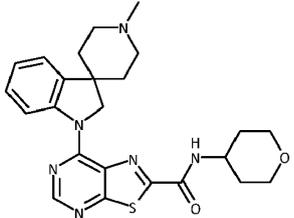
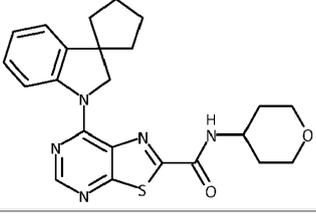
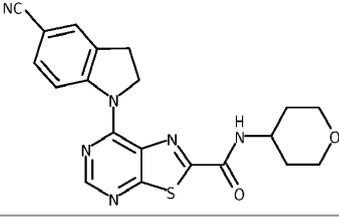
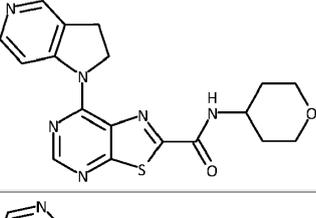
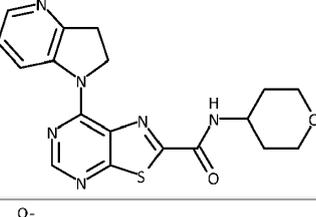
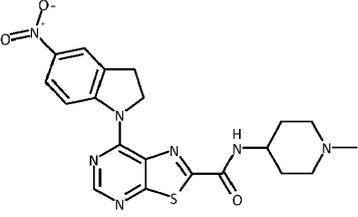
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	25	7,8	8,2	8,4
	26 Ejemplo de referencia	6,0	5,8	5,8
	27	7,5	8,0	8,1
	28 Ejemplo de referencia	7,1	6,9	7,1
	29 Ejemplo de referencia	7,4	7,2	7,3
	30 Ejemplo de referencia	7,0	6,7	6,9
	31 Ejemplo de referencia	7,3	7,2	7,3

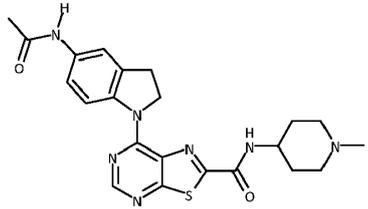
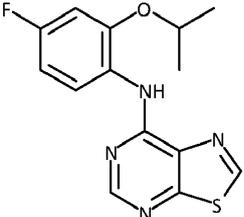
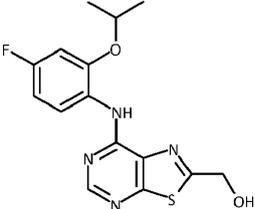
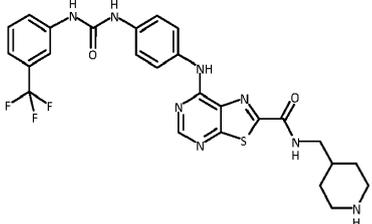
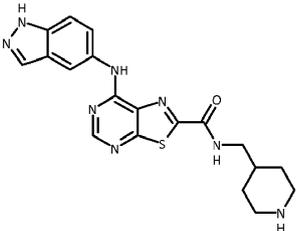
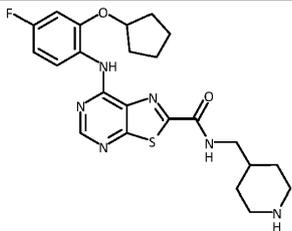
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	32 Ejemplo de referencia	7,4	7,3	7,4
	33 Ejemplo de referencia	7,1	7,0	7,1
	34 Ejemplo de referencia	7,1	6,7	6,8
	35 Ejemplo de referencia	6,5	6,8	6,7
	36 Ejemplo de referencia	7,3	7,3	7,3
	37 Ejemplo de referencia	7,6	7,4	7,4
	38 Ejemplo de referencia	7,1	7,0	7,2

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	39 Ejemplo de referencia	7,2	6,8	6,9
	40	7,3	7,9	7,7
	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

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	46	7,0	6,3	6,7
	47 Ejemplo de referencia	6,9	6,6	6,7
	48 Ejemplo de referencia	7,7	7,2	7,4
	49 Ejemplo de referencia	7,1	6,8	7,2
	50 Ejemplo de referencia	6,1	7,7	7,5
	51 Ejemplo de referencia	6,9	6,9	7,0

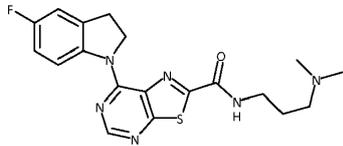
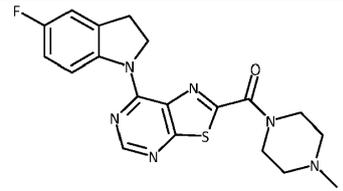
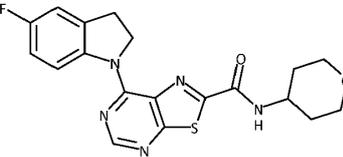
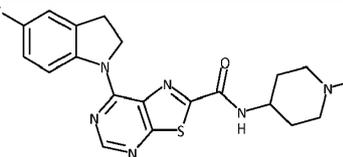
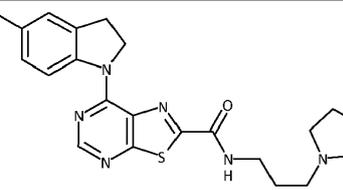
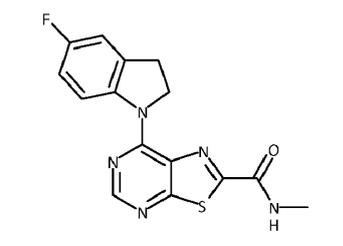
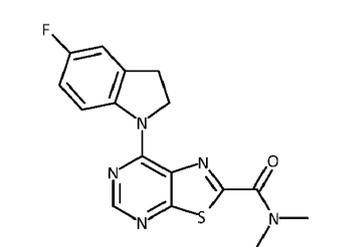
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	52 Ejemplo de referencia	7,0	7,2	7,2
	53 Ejemplo de referencia	6,9	7,0	6,9
	54 Ejemplo de referencia	6,7	7,1	7,0
	55 Ejemplo de referencia	6,5	6,5	6,6
	56 Ejemplo de referencia	6,1	6,0	6,1
	57 Ejemplo de referencia	6,6	6,6	6,6

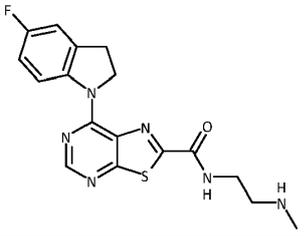
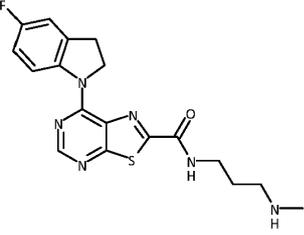
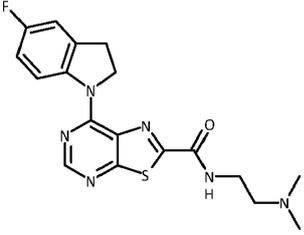
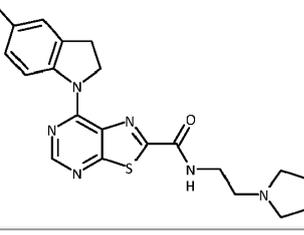
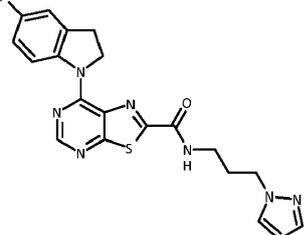
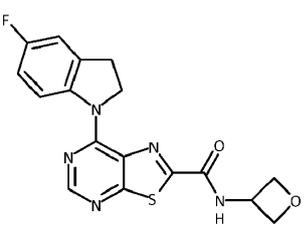
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	58	8,1	8,3	8,4
	59 Ejemplo de referencia	6,2	5,7	5,8
	60 Ejemplo de referencia	6,2	6,1	6,0
	61 Ejemplo de referencia	7,1	7,0	6,9
	62 Ejemplo de referencia	6,5	6,2	6,5
	63	7,4	7,1	7,2

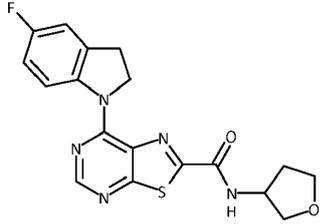
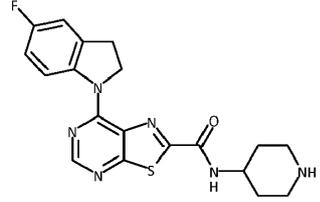
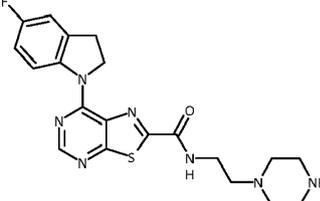
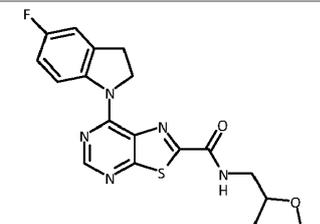
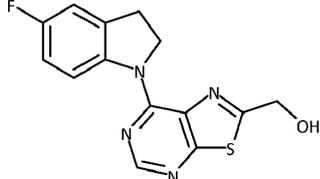
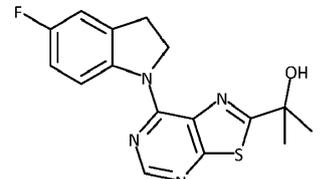
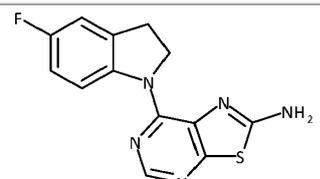
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	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
	68	8,2	8,7	8,7
	69	8,2	8,2	8,3
	70	7,2	7,3	7,7

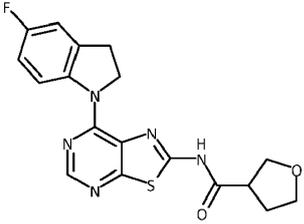
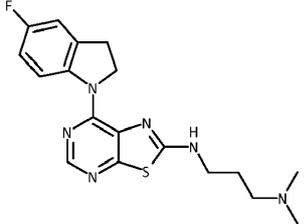
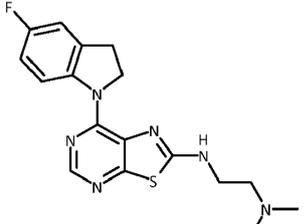
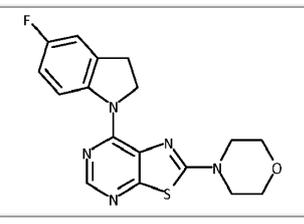
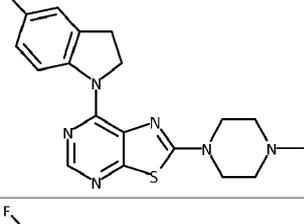
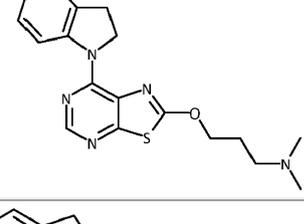
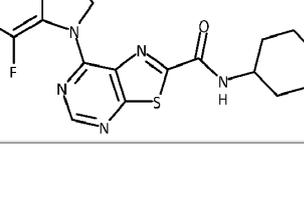
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	71	7,8	8,0	8,2
	72	8,3	8,3	8,3
	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

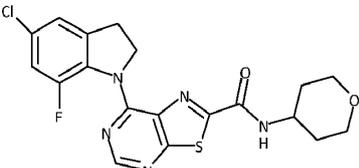
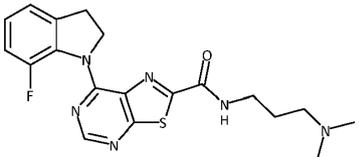
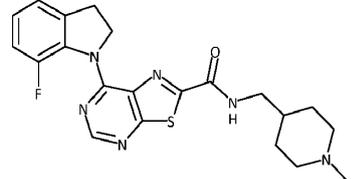
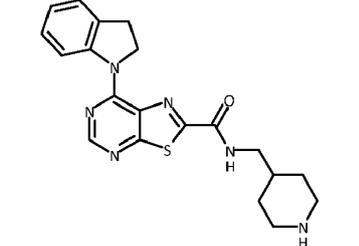
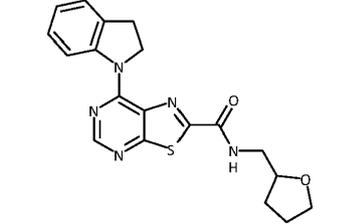
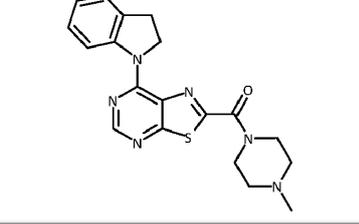
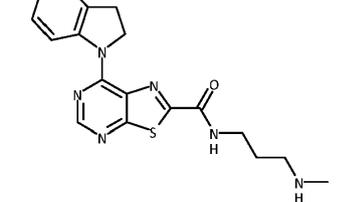
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	77	8,4	8,7	8,7
	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

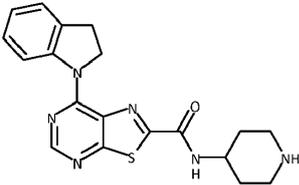
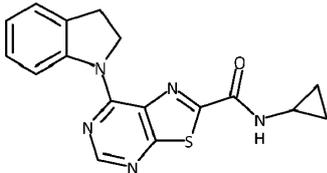
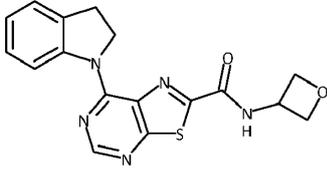
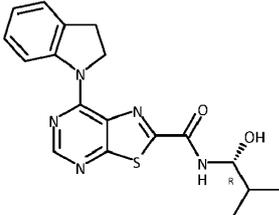
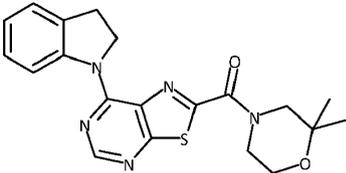
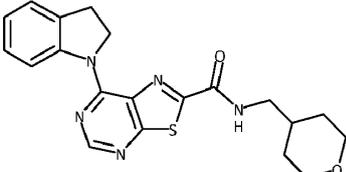
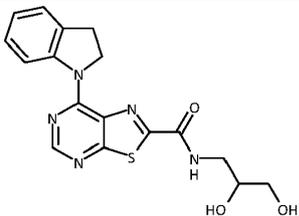
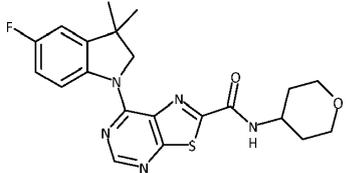
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	84	7,3	8,4	8,3
	85	7,0	8,0	7,7
	86	6,6	7,2	7,1
	87	6,7	6,9	7,1
	88	6,6	7,1	7,3
	89	6,7	7,4	7,2
	90	6,8	6,9	6,9

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	91	7,0	7,2	7,3
	92	6,6	6,8	6,9
	93	6,6	6,7	6,8
	94	8,1	8,2	8,4
	95	7,0	7,4	7,6
	96	6,3	6,4	6,6
	97	7,8	8,1	8,1

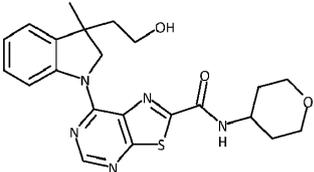
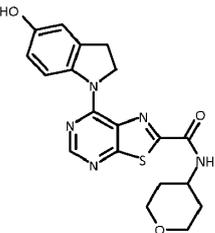
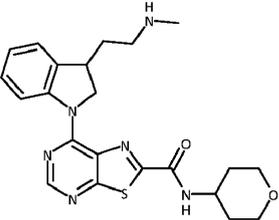
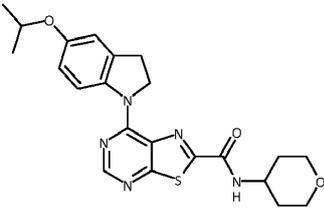
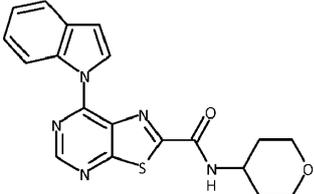
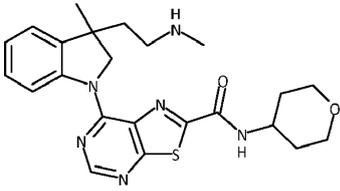
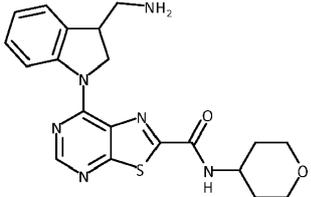
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	98	8,4	8,5	8,4
	99	7,8	7,9	8,3
	100	7,8	7,6	7,7
	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

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	106	7,7	7,9	8,1
	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
	112	6,5	6,7	6,9

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	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
	117	7,3	7,3	7,5
	118	6,6	6,9	6,8
	119	7,7	7,9	7,8

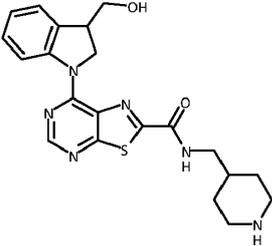
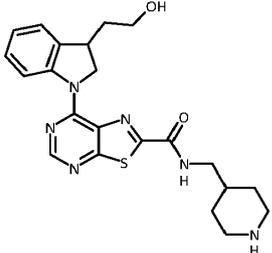
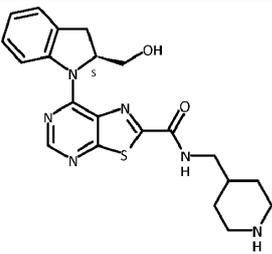
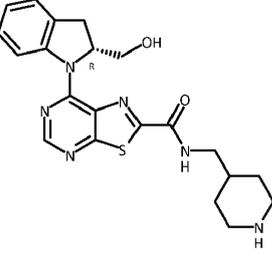
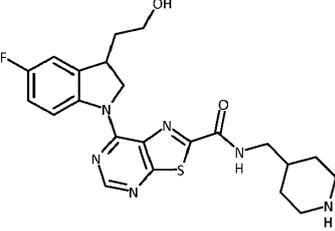
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	120	6,9	7,3	7,5
	121	7,1	7,4	7,1
	122	7,3	7,4	7,5
	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

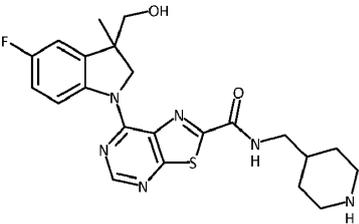
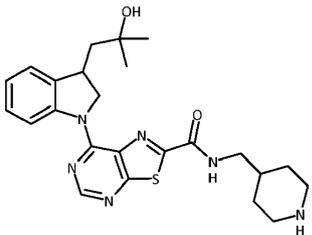
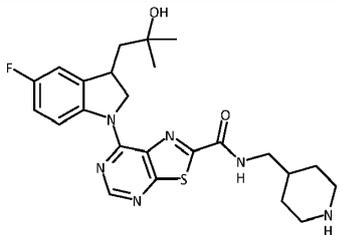
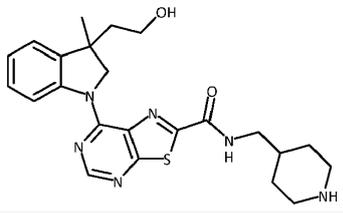
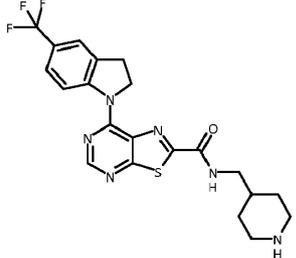
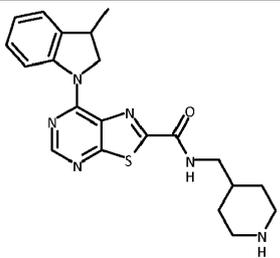
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	127	7,8	7,9	7,8
	128	7,1	7,7	7,9
	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

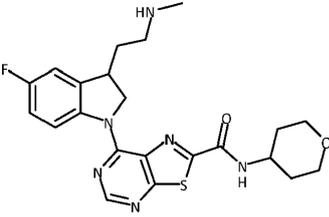
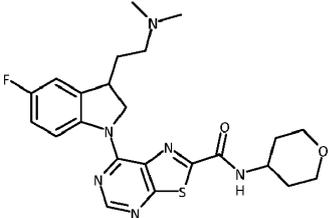
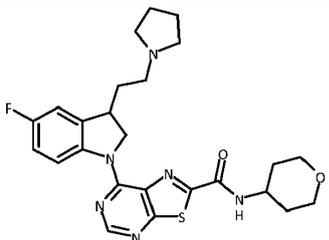
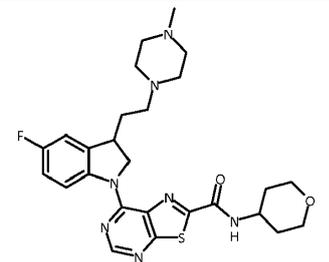
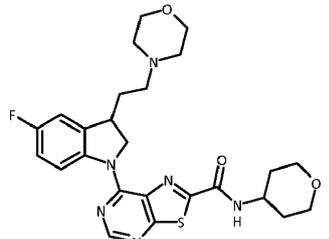
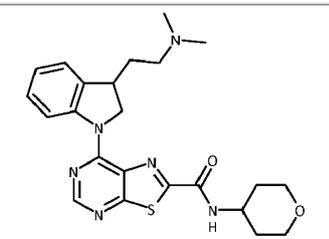
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	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
	140	7,4	8,2	8,2

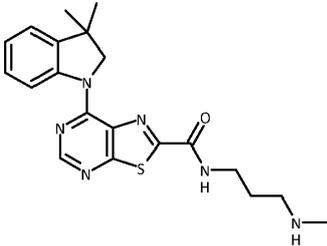
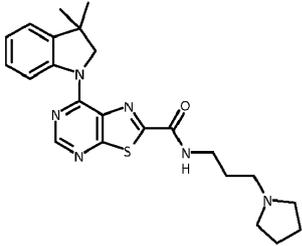
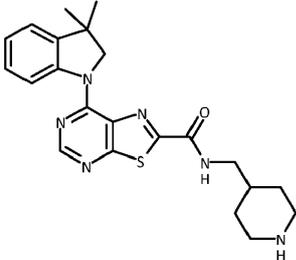
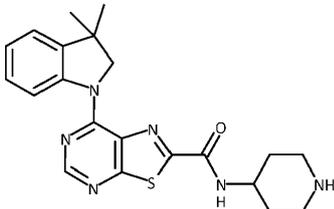
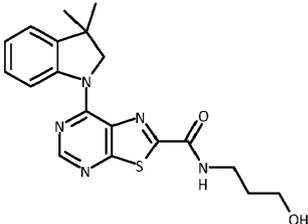
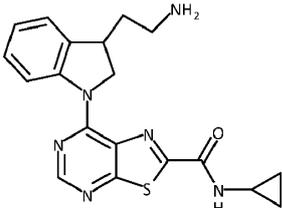
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	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
	145	6,3	6,9	7,0
	146	8,3	8,2	8,1

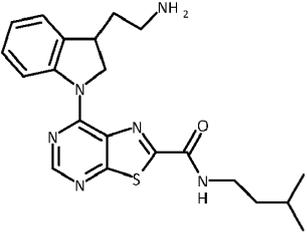
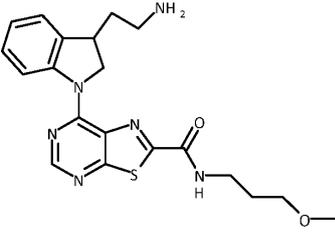
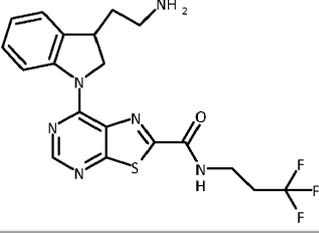
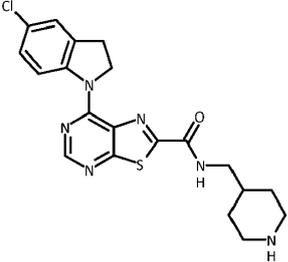
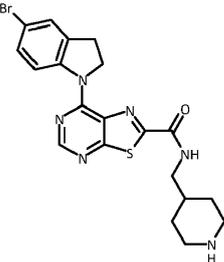
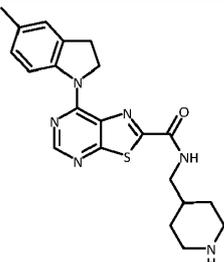
(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	147	7,8	8,1	8,0
	148	7,2	7,3	7,2
	149	7,2	7,5	7,3
	150	7,6	7,2	7,2
	151	7,5	7,0	7,0
	152	7,3	7,0	7,1

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	159	8,3	8,3	8,5
	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

(continuación)

ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	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
	170	7,1	7,2	7,6

(continuación)

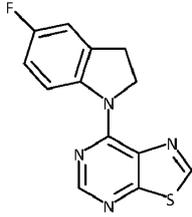
ESTRUCTURA	Ejemplo	P(IC ₅₀)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	171	6,6	7,1	7,2

Tabla 2: Datos de selectividad de la quinasa para el Ejemplo de Referencia 10 y los Ejemplos 58 y 64

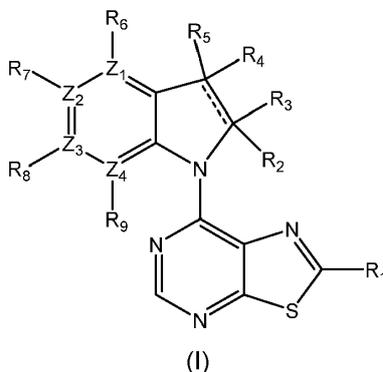
Quinasa	ID del compuesto			Quinasa	ID del compuesto		
	Ejemplo 10	Ejemplo 58	Ejemplo 64		Ejemplo 10	Ejemplo 58	Ejemplo 64
MKNK2	81	93	96	MAPK8	5	1	0
STK10	28	71	81	PIP5K1A	2	1	0
STK17A	2	41	70	PLK1	0	1	0
RPS6KA1	30	36	49	PRKAA2	1	1	45
NUAK1	15	33	43	RAF1	0	1	0
MAP3K9	11	24	1	AKT1	0	0	0
SGK1	14	24	41	EPHA5	11	0	0
DYRK2	7	21	44	ACVR ₁ B	6	0	15
ULK2	0	21	81	BLK	18	0	1
INSR	8	20	0	FER	4	0	0
TYR ₀₃	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	FGFR ₃	0	0	3
MYLK	10	15	15	CDK1/ CCNB1	8	0	4
MAP3K7	20	14	0	CDK6/ CCND3	3	0	9
Sí1	4	14	4	PTK2	16	0	0
INSRR	10	13	0	PTK6	0	0	4
PIM2	7	13	42	RPS6KA5	0	0	24
CDK9/CC NT1	2	11	4	EEF2K	4	0	0
CaMK1	11	11	18	EGFR	0	0	5
IGF1R	12	11	0	FGFR ₁	1	0	2
FGFR ₄	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

(continuación)

Quinasa	ID del compuesto			Quinasa	ID del compuesto		
	Ejemplo 10	Ejemplo 58	Ejemplo 64		Ejemplo 10	Ejemplo 58	Ejemplo 64
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 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que:

5 R₁ se selecciona entre:

- CO-NR₁₂R₁₃, en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₄, y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀; o R₁₂ y R₁₃ están enlazados, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo heterocicloalquilo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, y opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀;
- hidroxialquilo;
- H;
- NH₂;
- NH-alquilo, donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;
- NH-CO-heterocicloalquilo;
- heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀; y
- alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₄;

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

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

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;

25 R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno de forma independiente 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 los definidos anteriormente; o

Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₁ es N, R₆ está ausente y R₇, R₈ y R₉ son los definidos anteriormente;

n es un número entero de 1 a 10;

30 cada R₁₂ se selecciona independientemente entre NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁ y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos R₁₀;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente alquilo; y

cada R₁₄ se selecciona de forma independiente entre OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀;

35 en el que "alquilo" denota un grupo C₁-C₁₂-alquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C y R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo y (CH₂)_n-R₁₂.

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

R₂, R₃, R₄ y R₅ son todos H; o

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

R₂ y R₃ son ambos H, y R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

4. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior en el que:

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C;

R₆, R₇, R₈ y R₉ son todos H; o

R₆, R₈ y R₉ son todos H y R₇ se selecciona entre fluoro, cloro, bromo y CF₃; y R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo y (CH₂)_n-R₁₂.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

5 R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno de forma independiente entre H, hidroxialquilo, alquilo y (CH₂)_n-R₁₂, donde n es 1 o 2 y R₁₂ se selecciona entre NH₂, NMe, NMe₂, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y 4-metilpiperazin-1-ilo.

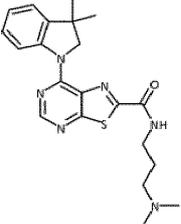
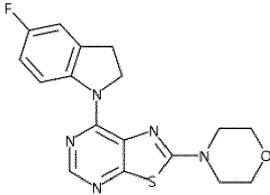
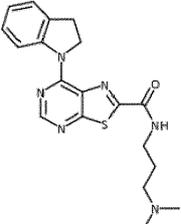
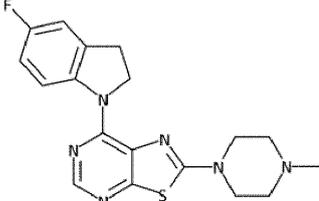
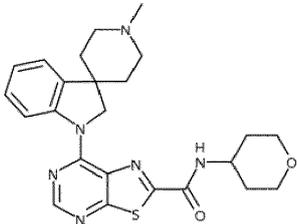
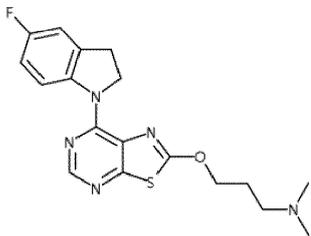
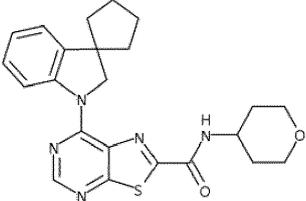
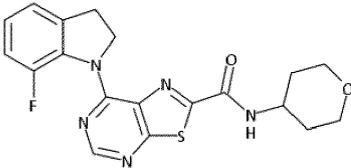
6. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior en el que R₁ es CO-NR₁₂R₁₃ en el que:

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

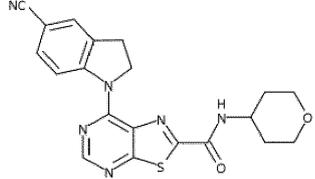
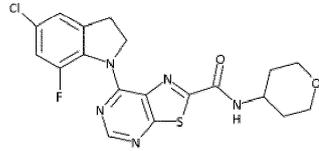
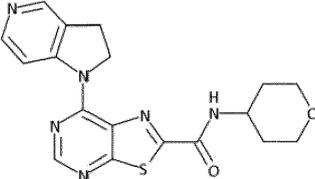
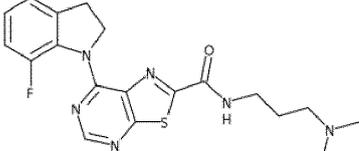
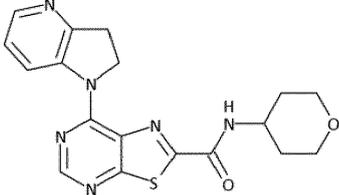
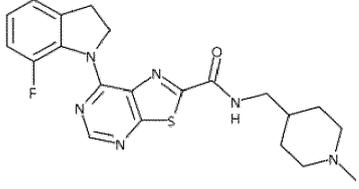
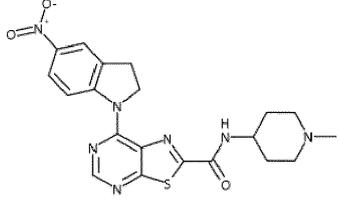
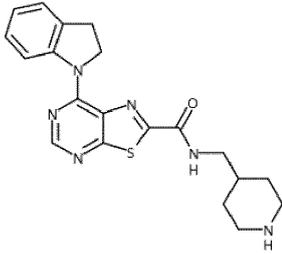
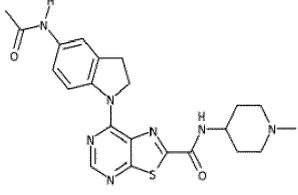
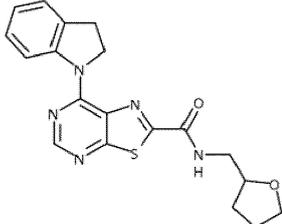
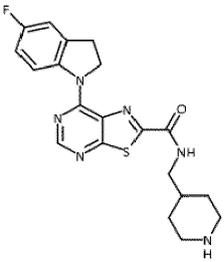
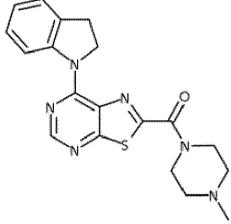
10 tetrahidropiran-4-ilo;
piperidin-4-ilo;
ciclopropilo;
tetrahydrofuran-4-ilo;
N-metilpiperidin-4-ilo;
alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre NHMe, NH₂, NMe₂, piperidin-4-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo, tetrahydrofuran-4-ilo, OH, CF₃, OMe y pirrolidin-1-ilo; o

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

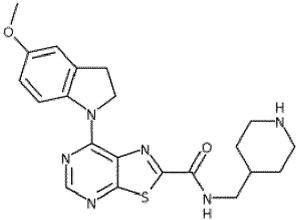
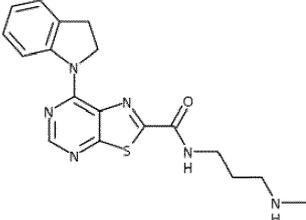
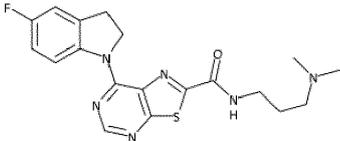
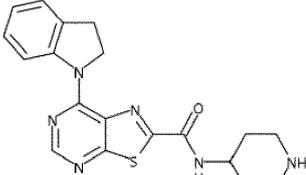
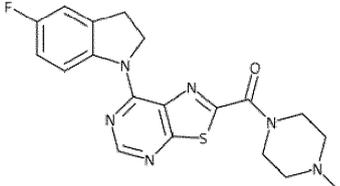
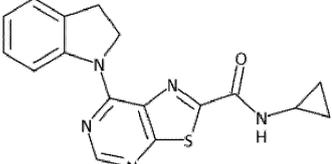
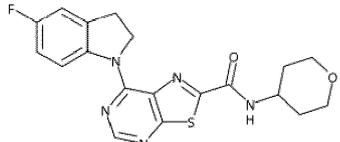
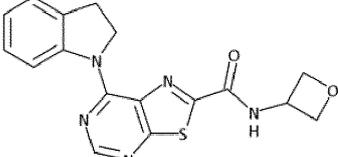
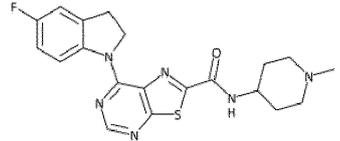
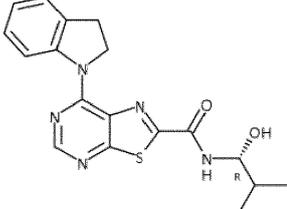
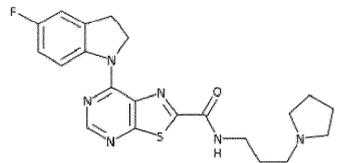
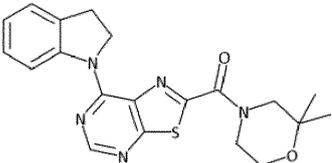
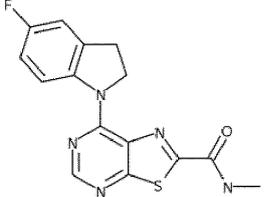
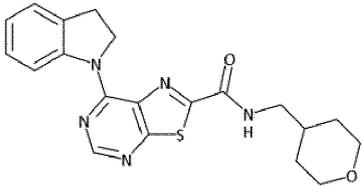
7. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes:

	25		87
	27		88
	40		89
	41		90

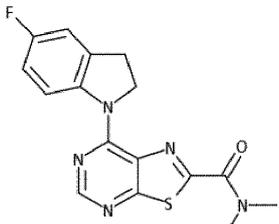
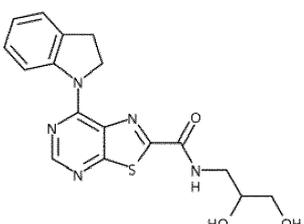
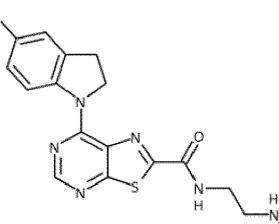
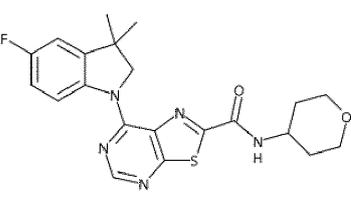
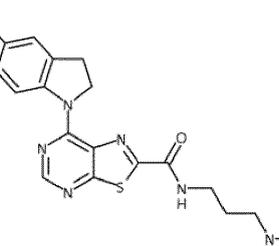
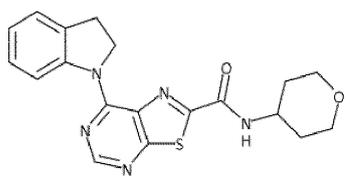
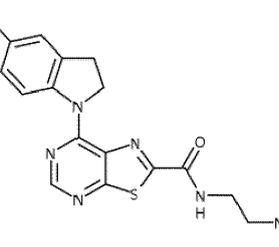
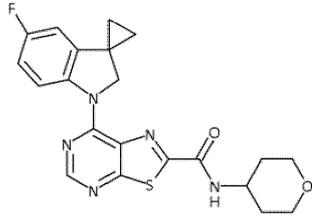
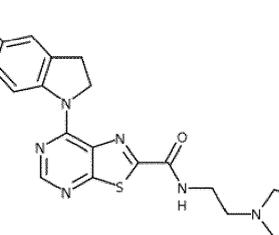
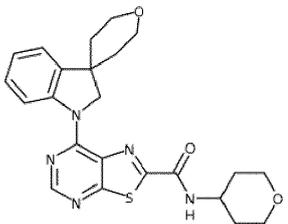
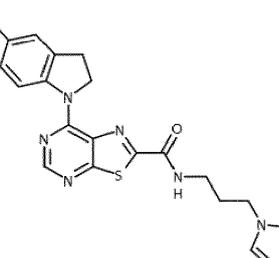
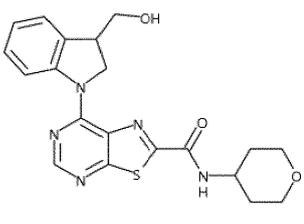
(continuación)

	42		91
	43		92
	44		93
	45		94
	46		95
	58		96

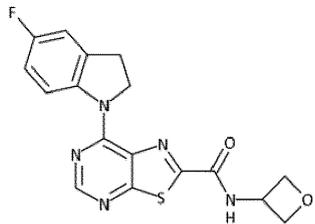
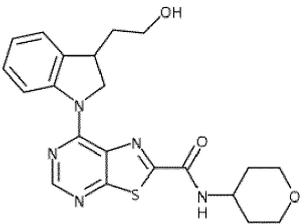
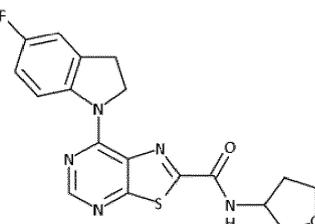
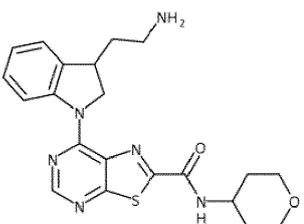
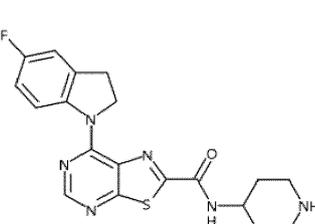
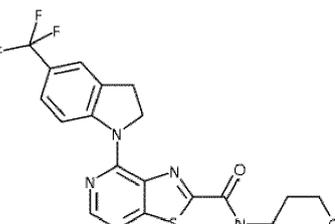
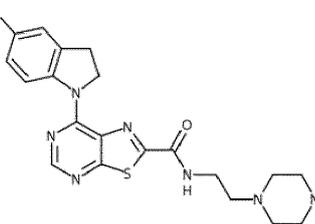
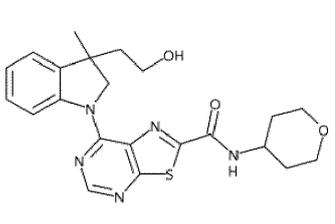
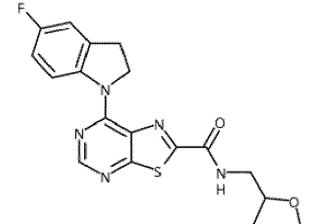
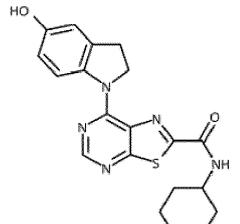
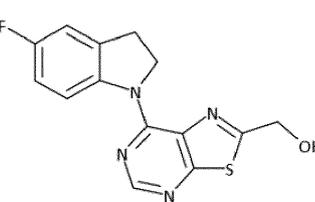
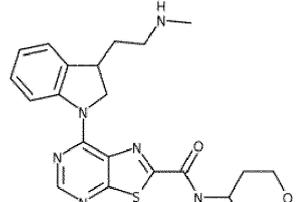
(continuación)

	63		97
	64		98
	65		99
	66		100
	67		101
	68		102
	69		103

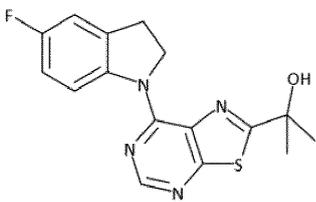
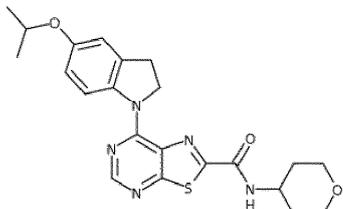
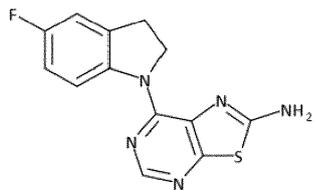
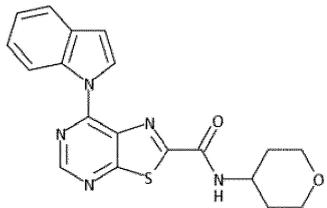
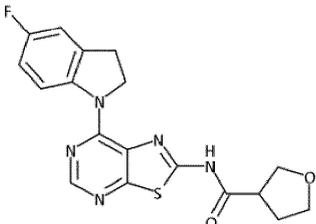
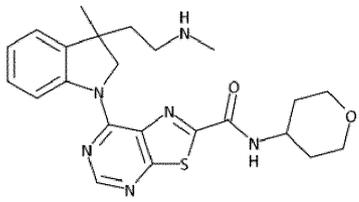
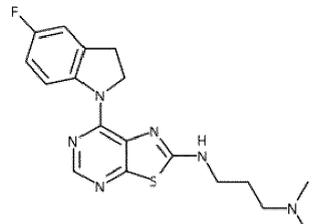
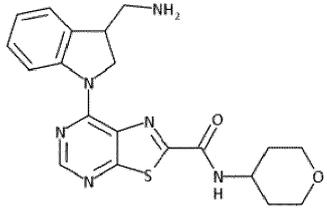
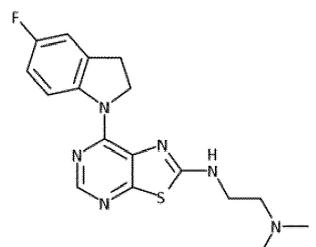
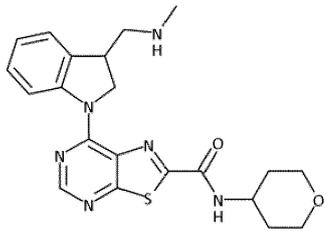
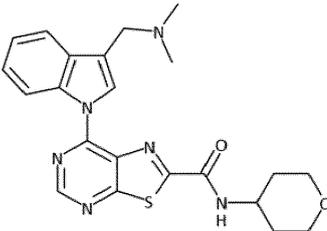
(continuación)

	70		104
	71		105
	72		106
	73		107
	74		108
	75		109

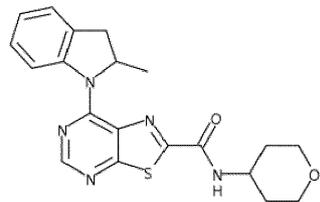
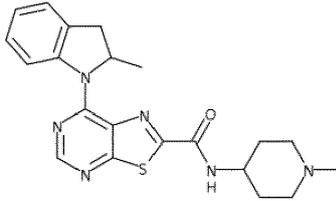
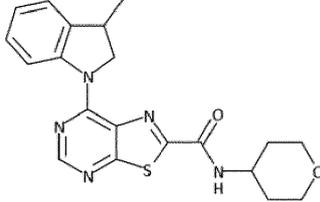
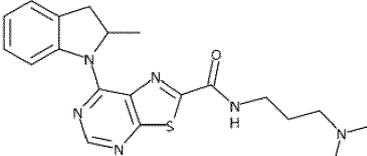
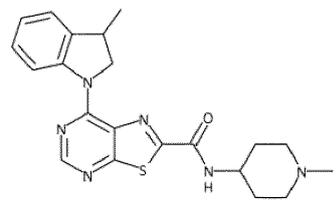
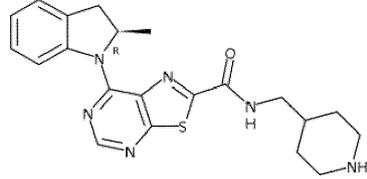
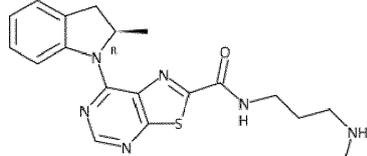
(continuación)

	76		110
	77		111
	78		112
	79		113
	80		114
	81		115

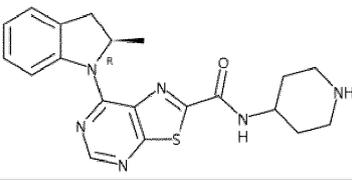
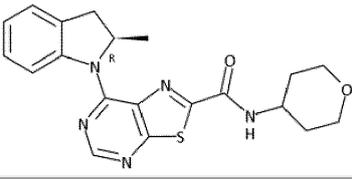
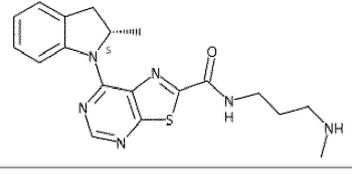
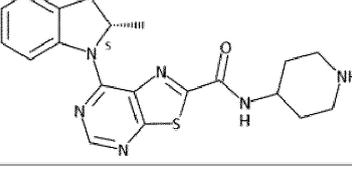
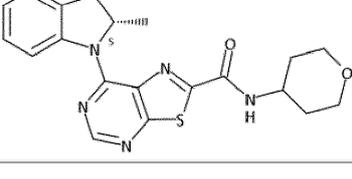
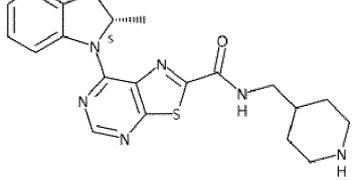
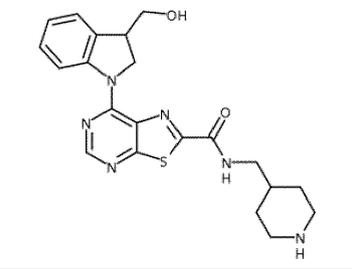
(continuación)

	82		116
	83		117
	84		118
	85		119
	86		120
			121

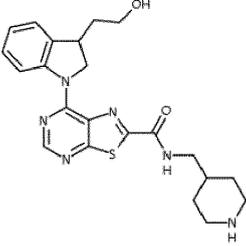
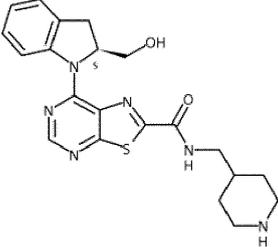
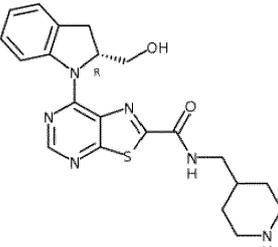
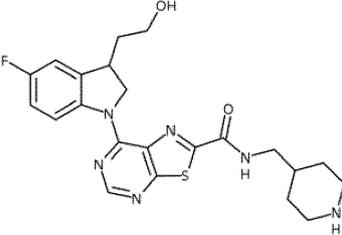
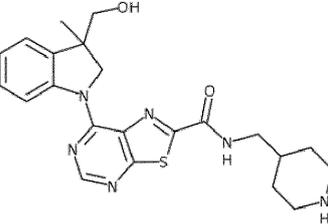
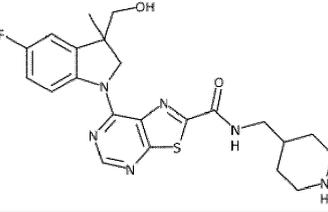
(continuación)

		122
		123
		125
		124
		126
		127
		128

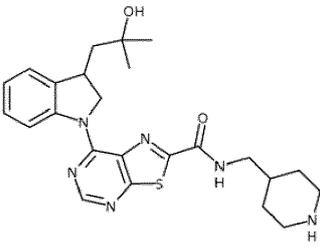
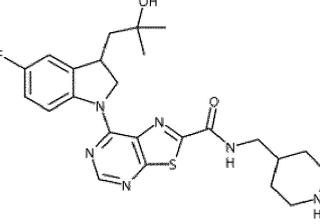
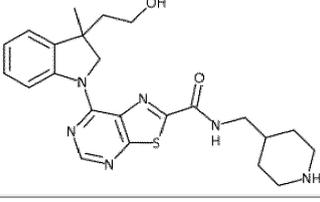
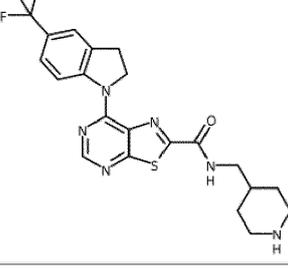
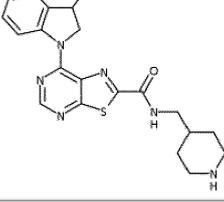
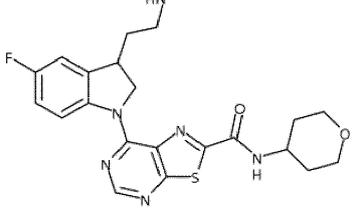
(continuación)

		129
		130
		131
		132
		133
		134
		135

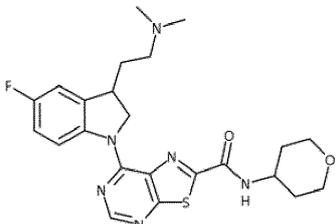
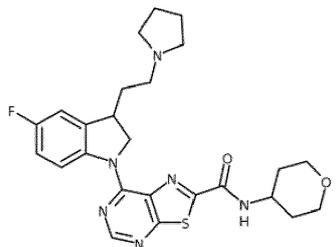
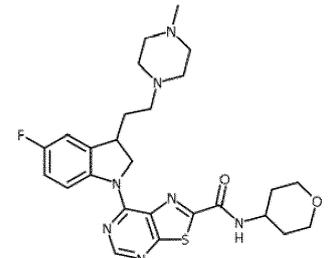
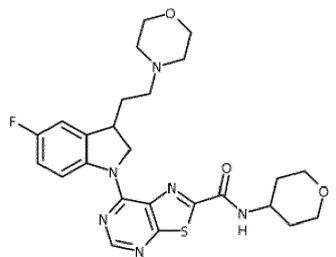
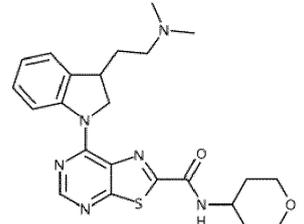
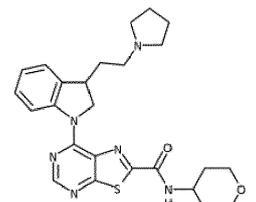
(continuación)

	 <chem>OCCc1c[nH]c2ccccc12c3nc4nc(=O)nc4s3NCC5CCNCC5</chem>	136
	 <chem>O[C@H](CC)c1c[nH]c2ccccc12c3nc4nc(=O)nc4s3NCC5CCNCC5</chem>	137
	 <chem>O[C@@H](CC)c1c[nH]c2ccccc12c3nc4nc(=O)nc4s3NCC5CCNCC5</chem>	138
	 <chem>OCCc1c(F)cc[nH]1c2nc3nc(=O)nc3s2NCC4CCNCC4</chem>	139
	 <chem>OCCc1c[nH]c2ccccc12C3=NC4=NC(=O)N=C4S3NCC5CCNCC5</chem>	140
	 <chem>OCCc1c(F)cc[nH]1C2=NC3=NC(=O)N=C3S2NCC4CCNCC4</chem>	141

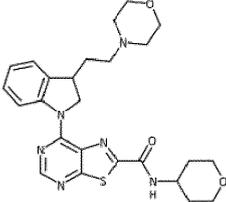
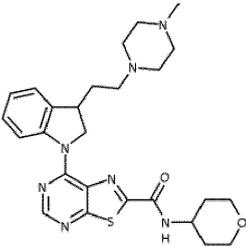
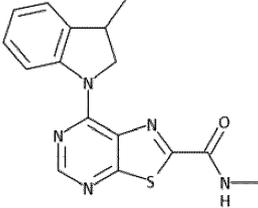
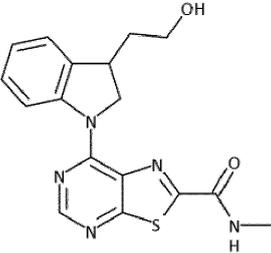
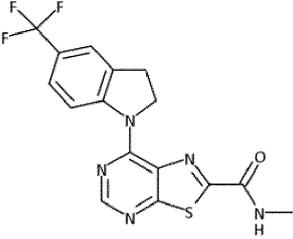
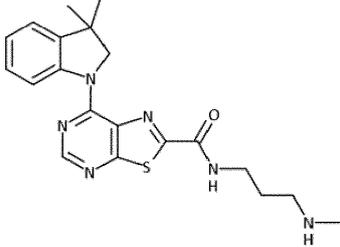
(continuación)

		142
		143
		144
		145
		146
		147

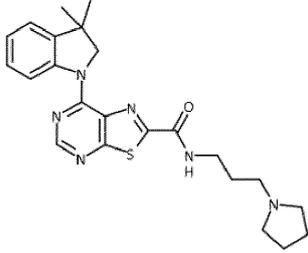
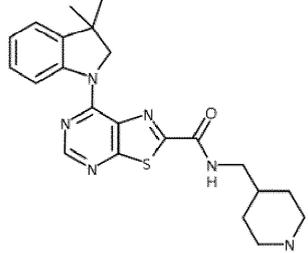
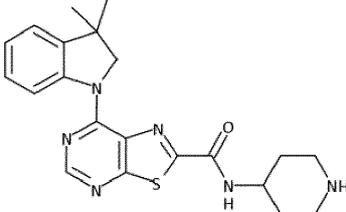
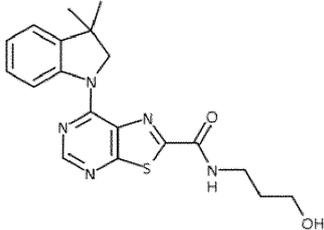
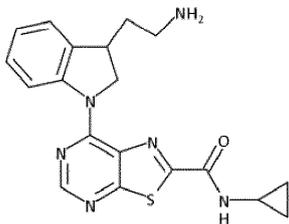
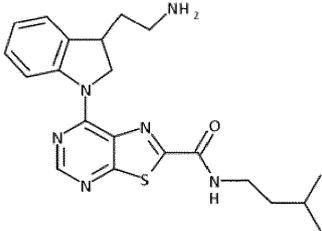
(continuación)

		<p>148</p>
		<p>149</p>
		<p>150</p>
		<p>151</p>
		<p>152</p>
		<p>153</p>

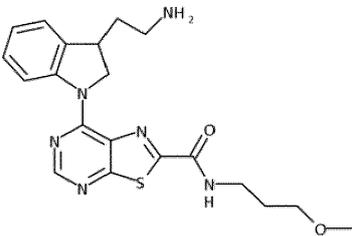
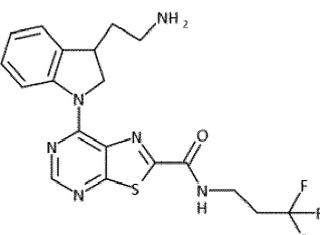
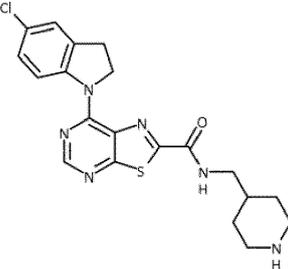
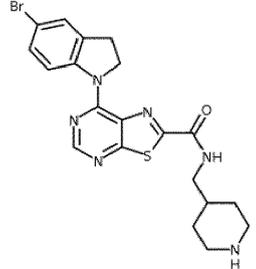
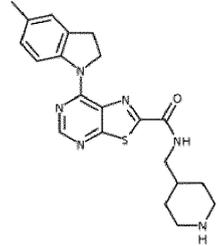
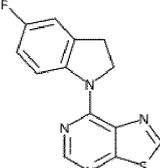
(continuación)

		<p>154</p>
		<p>155</p>
		<p>156</p>
		<p>157</p>
		<p>158</p>
		<p>159</p>

(continuación)

		160
		161
		162
		163
		164
		165

(continuación)

		<p>166</p>
		<p>167</p>
		<p>168</p>
		<p>169</p>
		<p>170</p>
		<p>171</p>

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un segundo agente terapéutico.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en medicina.
- 5 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada.
- 10 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo seleccionado entre leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores de tórax tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno neurodegenerativo.
- 15 13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.
14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en un ensayo para identificar compuestos candidatos adicionales capaces de inhibir la MNK.
15. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un agente terapéutico adicional.