



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 687**

51 Int. Cl.:
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08762345 .0**
96 Fecha de presentación : **12.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2158207**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

54 Título: **Tiazolopirimidinas y su utilización como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa.**

30 Prioridad: **12.06.2007 GB 0711344**
10.08.2007 GB 0715677

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.10.2011

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Hancox, Timothy, Colin;**
Pegg, Neil, Anthony;
Beswick, Mandy, Christine;
Blench, Toby, Jonathan;
Dechaux, Elsa, Amandine;
Kulagowski, Janusz, Jozef;
Nadin, Alan, John y
Price, Stephen

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Tiazolopirimidinas y su utilización como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos indolil-tiazolopirimidina y a su utilización como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K).

10 **Antecedentes de la invención**

El fosfatidilinositol (en lo sucesivo abreviado "PI") es uno de entre varios fosfolípidos presentes en las membranas celulares. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que el PI desempeña un importante papel en la transducción de señales intracelulares. Al final de los años ochenta, se encontró que una PI3 quinasa (PI3K) era un enzima que fosforilaba la posición 3 del anillo inositol del fosfatidilinositol (D. Whitman *et al.* Nature 332:664, 1988).

Originalmente se consideró que PI3K era un único enzima, pero ahora se ha clarificado que se encuentra presente una pluralidad de subtipos en PI3K. Cada subtipo presenta su propio mecanismo de regulación de la actividad. Se han identificado tres clases principales de PI3Ks basadas en su especificidad de sustrato *in vitro* (B. Vanhaesebroeck, Trend in Biol. Sci. 22:267, 1997). Los sustratos de las PI3Ks de clase I son el PI, el 4-fosfato de PI (PI4P) y el 4,5-bisfosfato de PI ((4,5)P2 de PI). Las PI3Ks de clase I se dividen adicionalmente en dos grupos, clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Entre las PI3Ks de clase Ia se incluyen los subtipos de PI3K p110 α , p110 β y p110 δ , que transmiten señales desde los receptores acoplados a tirosina quinasa. La clase Ib de PI3K incluye un subtipo p110 γ activado por un receptor acoplado a proteína G. El PI y el (4)P de PI son conocidos como sustratos de las PI3Ks de clase II. Las PI3Ks de clase II incluyen los subtipos de PI3K C2 α , C2 β y C2 γ , que se caracterizan porque contienen dominios C2 en el extremo C-terminal. El sustrato de las PI3Ks de clase II es únicamente el PI.

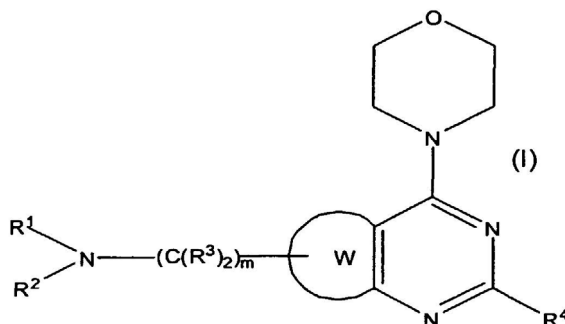
En los subtipos de PI3K, el subtipo de clase Ia ha sido el investigado más extensamente hasta hoy. Los tres subtipos de la clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 ó 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a residuos de tirosina fosforilados por receptores de factor de crecimiento con actividad de tirosina quinasa o por productos oncogénicos, induciendo de esta manera la actividad de la PI3K de la subunidad catalítica p110 que fosforila su sustrato lipídico. De esta manera, los subtipos de la clase Ia se considera que se encuentran asociados a la proliferación celular y a la carcinogénesis, y a los trastornos y condiciones inmunológicas que implican inflamación.

La patente WO n° 01/083456 describe una serie de derivados heteroarilo condensados que presentan actividad como inhibidores de la PI3K y que suprimen el crecimiento de las células de cáncer.

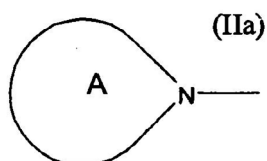
Se dan a conocer otros inhibidores de PI3K en las patentes WO n° 2006/046031, US n° 2002/151544 y WO n° 2006/114606.

Descripción resumida de la invención

Ahora se ha encontrado que una serie de nuevos compuestos tiazolopirimidina presentan actividad como inhibidores de la PI3K. Los compuestos muestran selectividad para el subtipo p110 δ de PI3 quinasa, frente a las otras dos clases, clase Ia y clase Ib, de PI3Ks. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención proporciona un compuesto que es una tiazolopirimidina de fórmula (I):

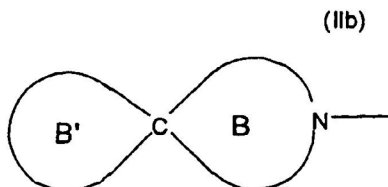


en la que: W representa un anillo tiazol, R¹ y R² forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo con la fórmula (IIa) siguiente:



en la que A se selecciona de entre:

- 5 (a) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, encontrándose el anillo no sustituido o sustituido,
- (b) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, encontrándose el anillo fusionado con un segundo anillo seleccionado de entre los anillos heterocíclicos nitrogenados saturados de 4 a 7 elementos indicados anteriormente, un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, un anillo heterocíclico oxigenado saturado de 5 a 7 elementos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos y un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, formando un sistema de anillos heteropolicíclico, encontrándose el sistema de anillos heteropolicíclico no sustituido o sustituido,
- 10 (c) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O y que además comprende unir dos átomos constituyentes del anillo, un grupo de cabeza de puente seleccionado de entre $-(CR'_2)_n-$ y $-(CR'_2)_r-O-(CR'_2)_s-$, en los que cada R' es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 , n es 1, 2 ó 3, r es 0 ó 1 y s es 0 ó 1, encontrándose las posiciones anulares restantes no sustituidas o sustituidas, y
- 15 (d) un grupo de fórmula (IIb):



- 20 en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico oxigenado saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido,
- 25 o uno de entre R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_6 y el otro de entre R^1 y R^2 se selecciona de entre un grupo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido y un grupo alquilo C_1-C_6 que se encuentra sustituido con un grupo seleccionado de entre un grupo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido,
- 30 m es 0, 1 ó 2,
 R^3 es H o alquilo C_1-C_6 , y
 R^4 es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35

40 Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "fusionado" indica que se han unido dos anillos entre sí con un enlace común entre dos átomos de anillos contiguos. El término "espiro-fusionado" indica que se unen dos anillos mediante un único átomo común de carbono. La expresión "cabeza de puente" se refiere a un grupo de enlace, de uno o más átomos de longitud, que conecta dos átomos de anillos no contiguos. En cada uno de dichos tres casos el resultado es una estructura policíclica (típicamente bicíclica).

45

En el caso de que se sustituya cualquier grupo, anillo, sustituyente o fracción definida en la presente memoria, típicamente se sustituye con Z o R^5 , tal como se define posteriormente.

50

Un grupo alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificada. Un grupo alquilo C_1-C_6 típicamente es un grupo alquilo C_1-C_4 , por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo. Un grupo alquilo C_1-C_6 es no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R^5 tal como se define posteriormente. Típicamente es

un alquilo C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo.

Z se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halo, -OR, -SR, -(C(R⁶)₂)_qR, -CH₂OR, -CF₃, -(halo)-alquilo C₁-C₆, -(C(R⁶)₂)_qO-(halo)-alquilo C₁-C₆, -CO₂R, -(C(R⁶)₂)_qCO₂R, -(C(R⁶)₂)_qCOR, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)OH, -(CH₂)_qOR, -(C(R⁶)₂)_qOR, -(CH₂)NR², -(C(R⁶)₂)_qNR², -C(O)N(R)², -(C(R⁶)₂)_qCONR², -NR², -(C(R⁶)₂)_qNR², -(C(R⁶)₂)_qNRC(O)R, -(C(R⁶)₂)_qNRC(O)OR, -S(O)_pR, -S(O)_pN(R)₂, -(C(R⁶)₂)_qS(O)_pN(R)₂, -OC(O)R, -(C(R⁶)₂)_qOC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -(C(R⁶)₂)_qOC(O)N(R)₂, -NRS(O)_pR, -(C(R⁶)₂)_qNRS(O)_pR, -(C(R⁶)₂)_qNRS(O)_pR, NRC(O)N(R)₂, -(C(R⁶)₂)_qNRC(O)N(R)₂, CN, -NO₂, =O, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos que se encuentra sustituido o no sustituido, en el que cada R se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 elementos, encontrándose el grupo no sustituido o sustituido, o en el caso de que dos grupos R se encuentren unidos a un átomo de N forman, conjuntamente con el átomo de N, un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos, p es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2.

R⁵ se selecciona de entre alcoxi C₁-C₆, OR⁶, SR⁶, S(O)_pR⁶, nitro, CN, halógeno, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶, -C(O)N(R⁶)₂ y -N(R⁶)₂R⁶, cada uno de los cuales es igual o diferente en el caso de que se encuentre presente más de uno en un sustituyente dado, y se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₀, y p es 1 ó 2.

Un halógeno o grupo halo es F, Cl, Br o I. Preferentemente es F, Cl o Br. Un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno puede indicarse con la expresión "haloalquilo C₁-C₆", que significa que un grupo alquilo en el que se sustituye uno o más hidrógenos por halo. Un grupo haloalquilo C₁-C₆ preferentemente contiene uno, dos o tres grupos halo. Un ejemplo preferente de este tipo de grupo es el trifluorometilo.

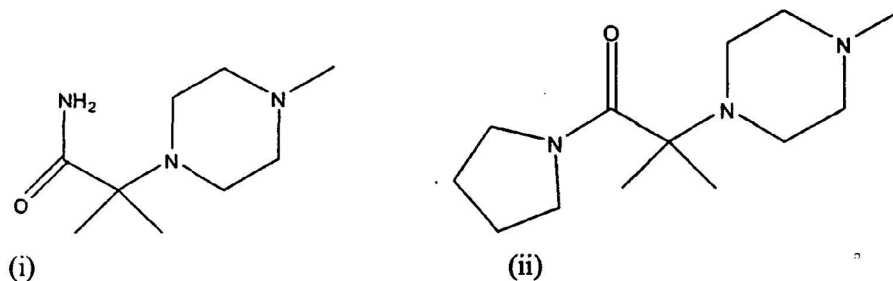
Un grupo alcoxi C₁-C₆ es lineal o ramificado. Típicamente es un grupo alcoxi C₁-C₄, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Un grupo alcoxi C₁-C₆ se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

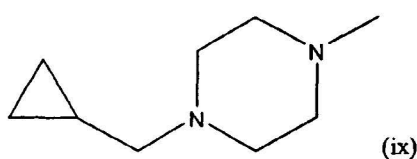
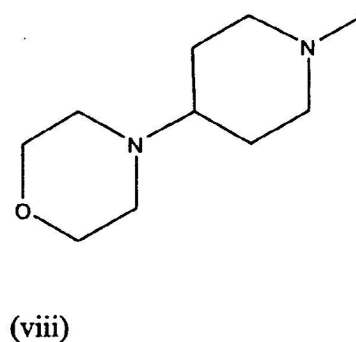
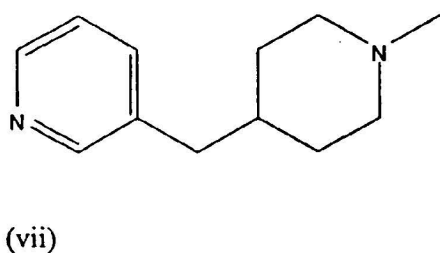
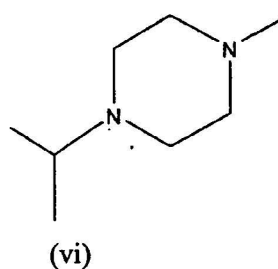
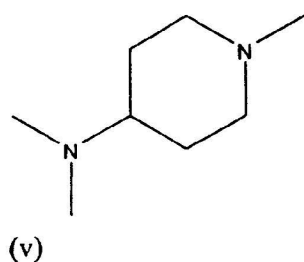
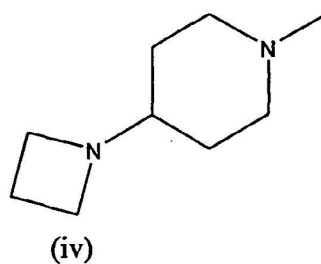
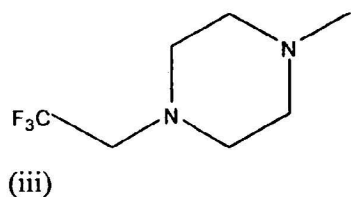
Un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ puede ser, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Típicamente es cicloalquilo C₃-C₆. Un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

Un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos típicamente contiene un átomo de nitrógeno y un átomo adicional de N, O o S, o ningún heteroátomo adicional. Puede ser, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina o homopiperazina.

Un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente se encuentra no sustituido o sustituido en uno o más átomos de carbono anular y/o cualquier átomo de N adicional presente en el anillo. Entre los ejemplos de sustituyentes adecuados se incluyen uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente, y un grupo alquilo C₁-C₆ que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos específicos de un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que se encuentra sustituido tal como se ha definido anteriormente se incluyen las estructuras siguientes:





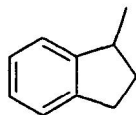
5 Un anillo heterocíclico oxigenado saturado de 5 a 7 elementos contiene por lo menos un átomo de O y 0, 1 ó 2, típicamente 0 ó 1, heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N y S. Por ejemplo es tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxetano o morfolina.

10 Un grupo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos es un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 elementos contiene únicamente enlaces saturados. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. Por ejemplo es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 elementos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano, y sistemas de anillos bicíclicos en los que dos de dichos anillos se encuentran fusionados entre sí. Entre los ejemplos específicos de un grupo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos se incluyen las estructuras siguientes:

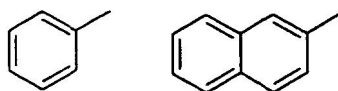


15 Un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un anillo carbocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12

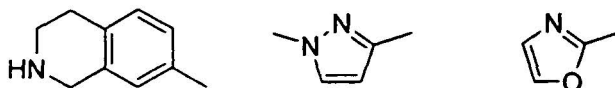
elementos que contiene por lo menos un enlace insaturado. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es no aromático o aromático, por ejemplo arilo. De esta manera, en una realización, un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un grupo arilo de 5 a 12 elementos. Entre los ejemplos de un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos se incluyen los anillos benceno, naftaleno, indano, indeno y tetrahidronaftaleno, o los grupos fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos específicos de un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos se incluye la estructura siguiente:



Un grupo arilo es un grupo carbocíclico aromático de 5 a 12 elementos. Es monocíclico o bicíclico. Entre los ejemplos se incluyen grupos fenilo y naftilo. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, por ejemplo con un grupo Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos específicos de un grupo arilo se incluyen las estructuras siguientes:

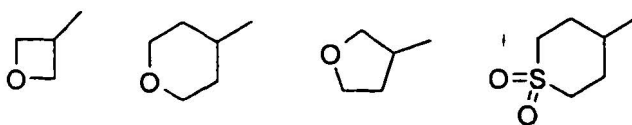


Un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 elementos que contiene por lo menos un enlace insaturado y por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre O, N y S. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es no aromático o aromático, por ejemplo heteroarilo. De esta manera, en una realización, un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un grupo heteroarilo de 5 a 12 elementos. El grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolopirazina, pirrolopirimidina, pirrolopiridina, pirrolopiridazina, indol, isoindol, pirazol, pirazolopirazina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, pirazolopiridazina, imidazol, imidazopirazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazopiridazina, bencimidazol, benzodioxol, benzodioxina, benzoxazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzofurano, indolizino, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, dihidroimidazol, dihidrobenzofurano, dihidrodioxinopiridina, dihidropirrolpiridina, dihidrofuranopiridina, dioxolopiridina, piridina, quinolina, isoquinolina, purina, quinoxalina, tetrahydrobenzofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pirazina, tienopirazina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, triazol o tetrazol. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos específicos de un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos se incluyen las estructuras siguientes:

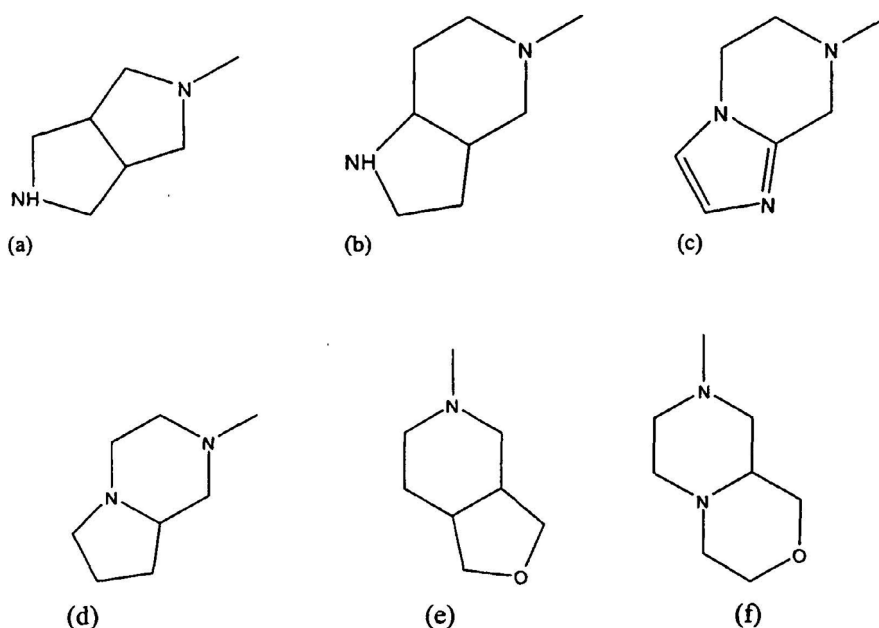


Heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Típicamente contiene un átomo de N y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 elementos. Típicamente se selecciona de entre los grupos heteroarilo incluidos en la lista anteriormente indicada de opciones de grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos.

Un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 elementos que contiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. Entre los ejemplos de dichos anillos heterocíclicos se incluyen, aunque sin limitación, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, ditianilo, ditiolanilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Los grupos espiro también se encuentran incluidos dentro del alcance de dicha definición. En una realización, el grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, que se encuentra no sustituido o sustituido. El grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos específicos adicionales de un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos (en el que el heteroátomo es O) se incluyen las estructuras siguientes:

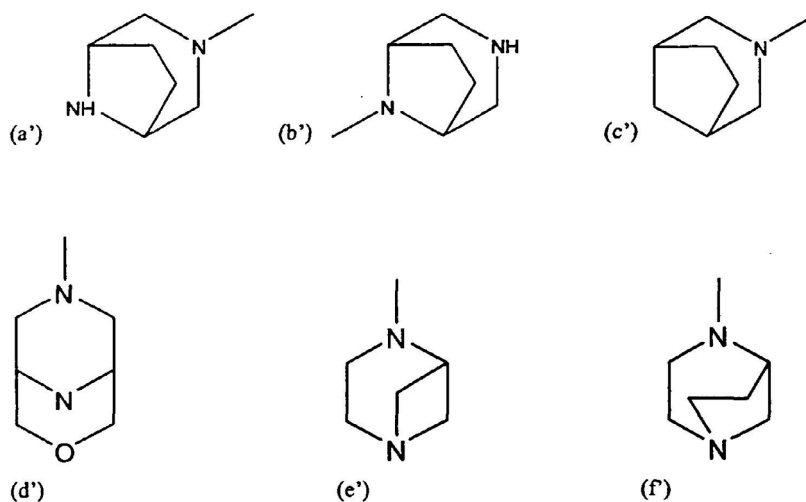


Entre los ejemplos de un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que se encuentra fusionado con un segundo anillo tal como se ha definido anteriormente para formar un sistema de anillos heteropolicíclico se incluyen un grupo seleccionado de entre azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y homopiperazina, encontrándose dicho grupo fusionado con un segundo anillo tal como se ha definido anteriormente. El segundo anillo es típicamente un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos. Más típicamente, el segundo anillo es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 5, 6 ó 7 elementos o un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 7 elementos. Entre los ejemplos típicos del segundo anillos se incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, pirrol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Entre los ejemplos del sistema heteropolicíclico resultante se incluyen octahidropirrol[1,2-a]pirazina y octahidropirrol[3,4-c]pirrol. Entre los ejemplos específicos del sistema heteropolicíclico se incluyen las estructuras siguientes:



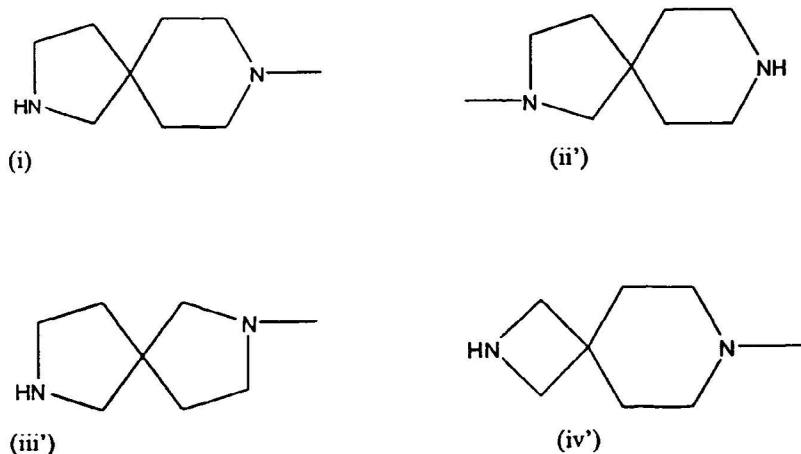
Entre los ejemplos de un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente que incluye un grupo de cabeza de puente $-(CR'_2)_n-$ o $-(CR'_2)_r-O-(CR'_2)_s-$ tal como se ha definido anteriormente se incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptano, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano y 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

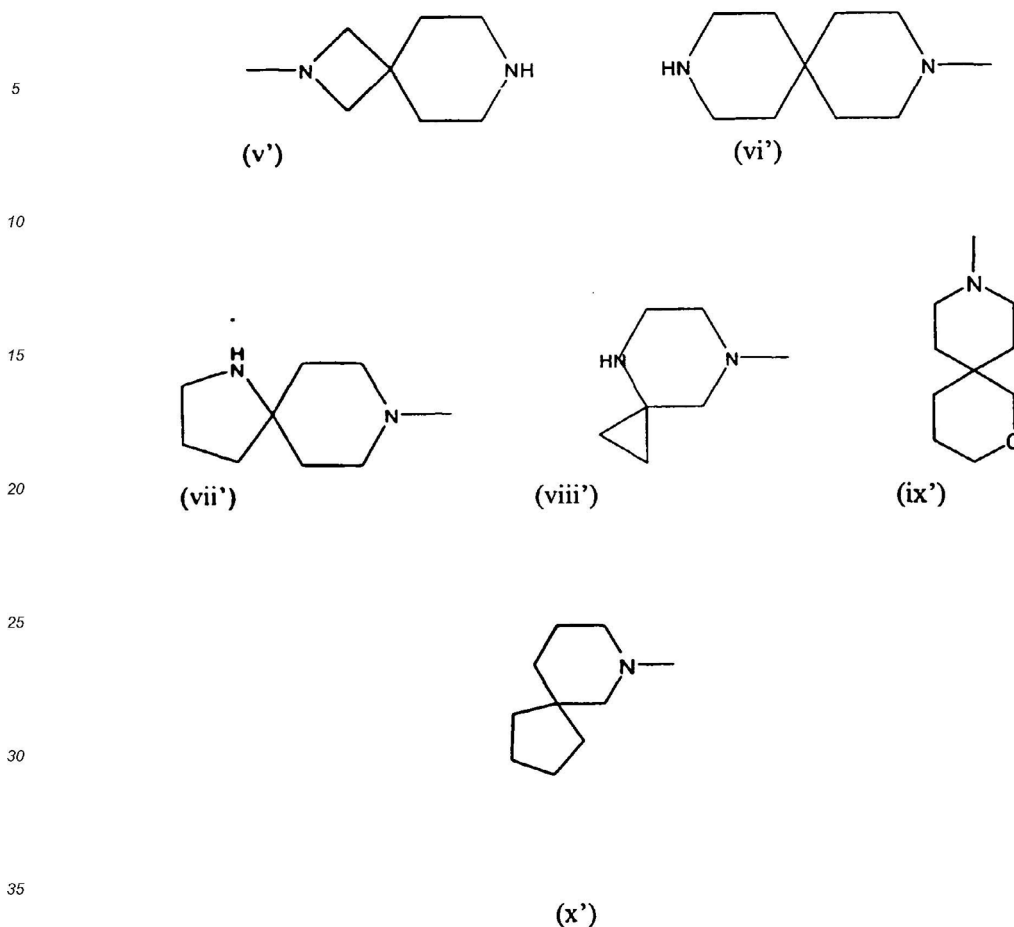
Entre los ejemplos específicos de dicho grupo se incluyen las estructuras siguientes:



Entre los ejemplos de un grupo de fórmula (IIb) tal como se ha definido anteriormente se incluyen grupos derivados de un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente que se encuentra fusionado en espiro en cualquier átomo de carbono anular disponible a un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, típicamente un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 elementos, o un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos. Entre los ejemplos se incluye un grupo seleccionado de entre azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina, que se encuentra fusionado en espiro en un átomo de carbono anular con un grupo seleccionado de entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y tetrahidropirano.

El grupo de fórmula (IIb) puede ser, por ejemplo, un grupo derivado de 3,9-diazaspiro[5.5]undecano, 2,7-diazaspiro[3.5]nonano, 2,8-diazaspiro[4.5]decano ó 2,7-diazaspiro[4.4]nonano. Entre los ejemplos específicos de un grupo de fórmula (IIb) se incluyen las estructuras siguientes:





R⁴ es un grupo indolilo que se encuentra no sustituido o sustituido. El grupo indolilo puede unirse a un núcleo tiazolopirimidina mediante cualquier posición de anillo disponible. Puede ser, por ejemplo, un grupo indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo o indol-7-ilo. Típicamente es un grupo indol-4-ilo o indol-6-ilo, más típicamente un grupo indol-4-ilo.

En el caso de que se encuentre sustituido, el indolilo puede sustituirse en una o más posiciones de anillo disponibles. Típicamente porta un sustituyente en la fracción benceno del grupo indol. Por ejemplo, un grupo indol-4-ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 5, 6 ó 7, más típicamente en la posición 5 ó 6. Un grupo indol-5-ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 4, 6 ó 7, más típicamente en la posición 4 ó 6. Un grupo indol-6-ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 4, 5 ó 7, más típicamente en la posición 4 ó 5. Un grupo indol-7-ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 4, 5 ó 6, más típicamente en la posición 5 ó 6.

En el caso de que el grupo indolilo se encuentre sustituido, puede sustituirse con un grupo Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. En una realización típica, el grupo indolilo se encuentra sustituido con un grupo seleccionado de entre R, -OR, -SR, -S(O)_pR, CH₂OR, -C(O)R, -CO₂R, CF₃, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -N(R)C(O)R, -S(O)_pN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)_pR, -NRC(O)N(R)₂, CN, halo, -NO₂ y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S, en el que R, p y q son tal como se ha definido anteriormente en la definición de Z. En otra realización típica, el grupo indolilo se encuentra sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, CN, halo, -C(O)NR₂, haloalquilo C₁-C₆, tal como CF₃, NO₂, OR, SR, NR₂, C(O)R, SOR, SO₂R, SO₂NR₂, NRC(O)R, CO₂R y un grupo heteroarilo de 5 elementos tal como se ha definido anteriormente. En otra realización más típica, el grupo indolilo se sustituye con un grupo seleccionado de entre CN, halo, -C(O)NR₂, haloalquilo C₁-C₆ tal como CF₃, -SO₂R, -SO₂NR₂ y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. En las realizaciones anteriormente indicadas, R típicamente es H o alquilo C₁-C₆.

Típicamente el sustituyente en el grupo indolilo es un grupo aceptor de electrones. En el caso de que el sustituyente sea un grupo heteroarilo de 5 elementos, puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol.

En una realización, un grupo indolilo sustituido es un grupo indol-4-ilo sustituido en la posición 5 ó 6, en particular en

la posición 6, con CN, halo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{NMe}$ o un grupo heteroarilo de 5 elementos tal como se ha definido anteriormente. Típicamente, el grupo indol-4-ilo se encuentra sustituido en la posición 5 ó 6 con halo, en particular con F. Más típicamente, el grupo indol-4-ilo se encuentra sustituido en la posición 6 con halo, en particular con F.

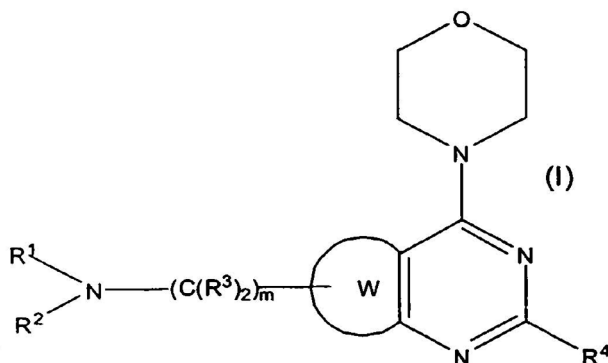
5

El parámetro m en la fórmula (I) es 0, 1 ó 2. Típicamente m es 1 ó 2. Más típicamente m es 1.

10

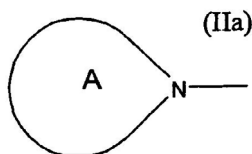
En la fórmula (I), un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos en las definiciones de R^1 y R^2 puede ser un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O. Un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos en las definiciones de R^1 y R^2 puede ser un grupo heteroarilo de 5 a 12 elementos. Un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos en las definiciones de R^1 y R^2 puede ser un grupo arilo de 5 a 12 elementos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es una tiazolopirimidina de fórmula (I):



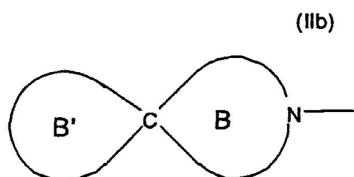
15

en la que: W representa un anillo tiazol, R^1 y R^2 forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo con la fórmula (IIa) siguiente:



20 en la que A se selecciona de entre:

- (a) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, encontrándose el anillo no sustituido o sustituido,
- (b) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, encontrándose el anillo fusionado con un segundo anillo seleccionado de entre un anillo heterocíclico nitrogenados saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, un anillo heterocíclico oxigenado saturado de 5 a 7 elementos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos y un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, formando un sistema de anillos heteropolicíclico, encontrándose el sistema de anillos heteropolicíclico no sustituido o sustituido,
- (c) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O y que además comprende unir dos átomos constituyentes del anillo, un grupo de cabeza de puente seleccionado de entre $-(\text{CR}'_2)_n-$ y $-(\text{CR}'_2)_n-\text{O}-(\text{CR}'_2)_s-$, en los que cada R' es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 , n es 1, 2 ó 3, r es 0 ó 1 y s es 0 ó 1, encontrándose las posiciones anulares restantes no sustituidas o sustituidas, y
- (d) un grupo de fórmula (IIb):

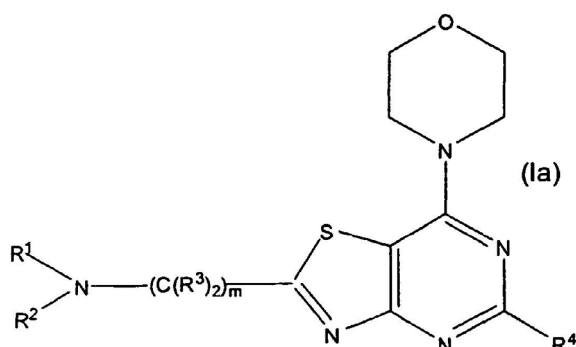


40 en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12

elementos, un anillo heterocíclico oxigenado saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido,

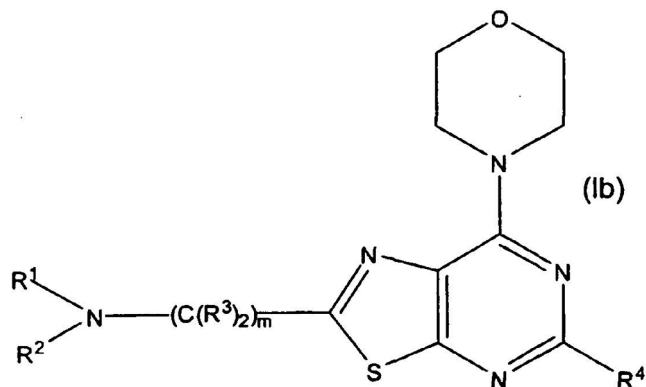
- 5 o uno de entre R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_6 y el otro es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, o un grupo alquilo C_1-C_6 que se encuentra sustituido con un grupo anular heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, m es 0, 1 ó 2, R^3 es H o alquilo C_1-C_6 , y R^4 es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 El anillo tiazol W en la fórmula (I) adopta una de las dos orientaciones regioquímicas disponibles. De esta manera, en una realización la tiazolopirimidina es de la fórmula (Ia) siguiente:



- 15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m son tal como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

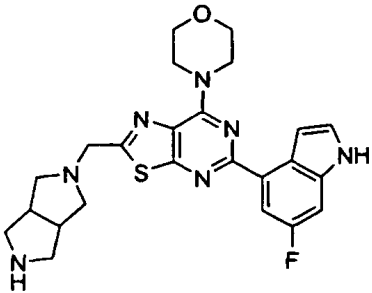
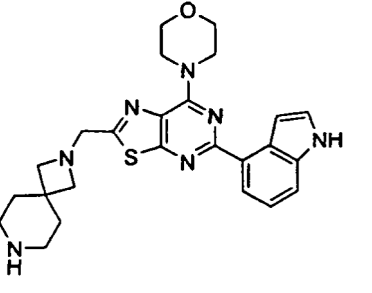
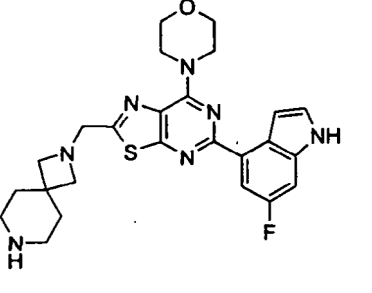
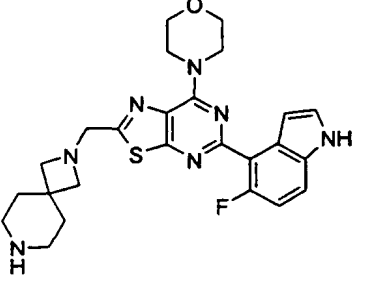
En una segunda realización, la tiazolopirimidina es de la fórmula (Ib) siguiente:

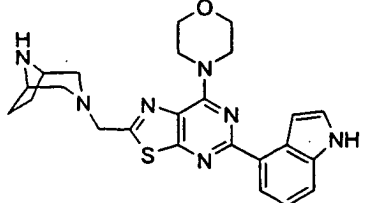


- 20 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m son tal como se ha definido anteriormente para la fórmula (I). Entre los ejemplos específicos de compuestos de la invención se incluyen los compuestos listados en la Tabla a continuación:

Tabla 1 (continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre
1		5-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina

2		5-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina
3		2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina
4		2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina
5		2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Compuesto nº	Estructura	Nombre
6		2-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina

7		2-(4-Azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina
8		2-[(S)-1-(Hexahidro-pirroló[1.2-a]pirazín-2-il)metil]-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina
9		2-(3,5-Dimetil-piperazín-1-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina
10		Formato de 2-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina

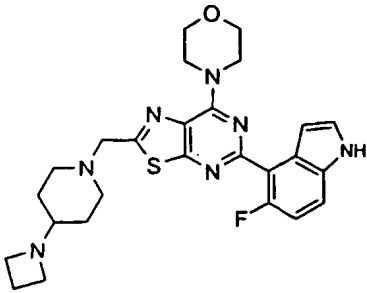
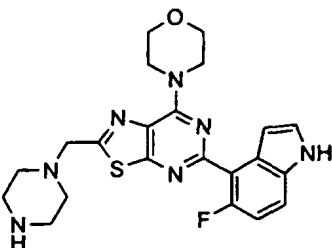
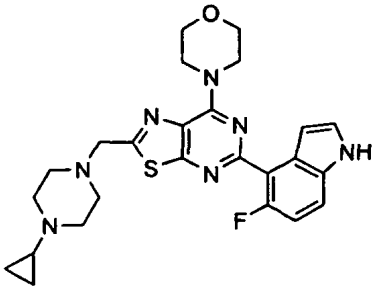
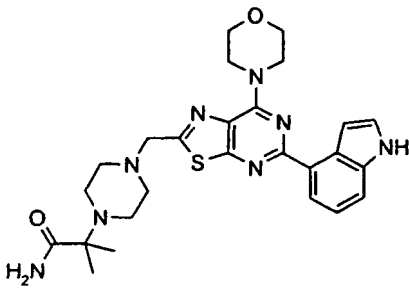
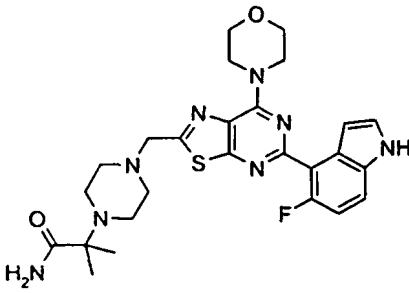
Compuesto n°	Estructura	Nombre
11		5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-tiazolo[4,5-d]pirimidina

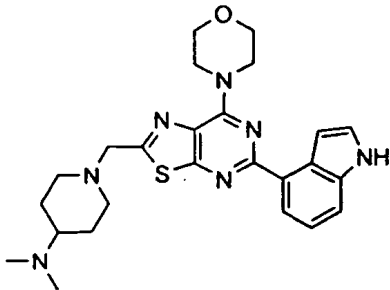
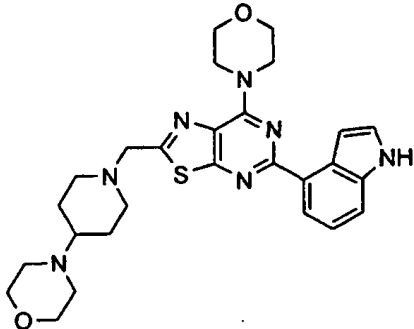
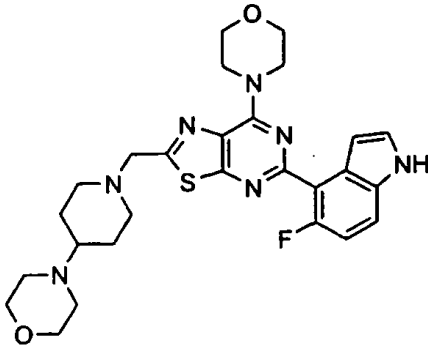
12		2-(3,3-Dimetilpiperazín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina
13		5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)-tiazolo[4,5-d]pirimidina
14		5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)-tiazolo[4,5-d]pirimidina
15		5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-[(S)-1-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina

Compuesto nº	Estructura	Nombre
16		2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina

17		2-(4-Azetidin-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidina
18		2-(4-Ciclopropilmetilpiperazín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina
19		{1-[5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il}dimetilamina
20		{1-[5-(1H-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il}dimetilamina

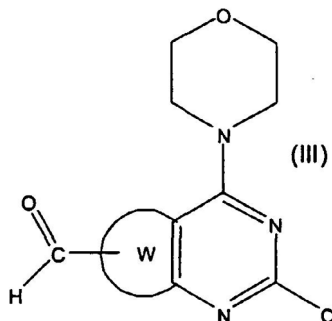
Compuesto nº	Estructura	Nombre
21		{2-[5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil]-piperazín-1-il}-isobutiramida

22		2-(4-Azetidin-1-ylpiperidin-1-ylmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-yl)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina
23		5-(S-Fluoro-1H-indol-4-yl)-7-morfolín-4-il-2-piperazín-1-ilmetiltiazolo[5,4-d]pirimidina
24		2-(4-Ciclopropilpiperazín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-yl)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina
25		2-{4-[5-(1H-Indol-4-yl)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil]piperazín-1-il}isobutiramida
Compuesto nº	Estructura	Nombre
26		2-{4-[5-(5-Fluoro-1H-Indol-4-yl)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil]piperazín-1-il}isobutiramida

27		{1-[5-(1H-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il}dimetilamina
28		5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
29		5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

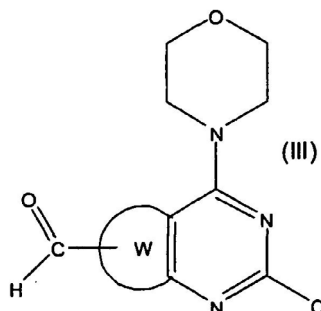
- 5 Una estrategia sintética adecuada para producir una tiazolopirimidina de fórmula (I) utiliza el precursor carboxaldehído de fórmula (III):



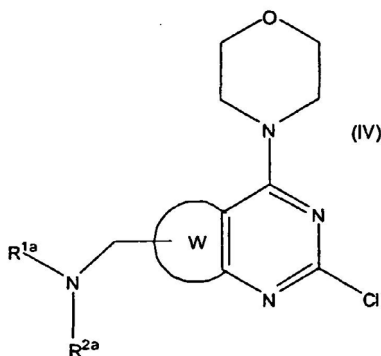
- 10 en la que W es tal como se ha definido anteriormente. Partiendo de este precursor, la síntesis comprende llevar a cabo, en cualquier orden, una aminación reductora y una reacción de acoplamiento cruzado (de tipo Suzuki) mediada por paladio.

De esta manera puede producirse un compuesto de la invención mediante un procedimiento que comprende tratar

un compuesto de fórmula (III):

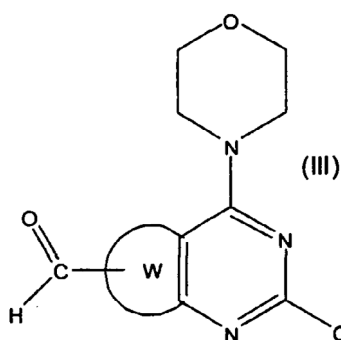


en la que W es tal como se ha definido anteriormente, con una amina de fórmula $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$ en la que R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente para R^1 y R^2 o R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente para R^1 y R^2 , en la que se encuentra presente un átomo de N y se protege con un grupo protector de amina, en presencia de un agente reductor adecuado, tratando el compuesto resultante de fórmula (IV):

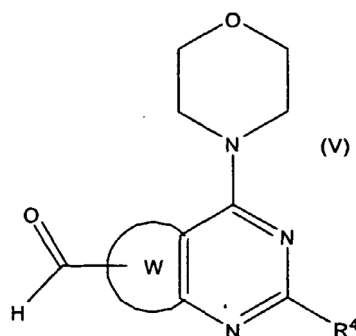


- 10 en la que W, R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula $\text{R}^4\text{B}(\text{OR}^{15})_2$, en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente y cada R^{15} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o los dos grupos OR^{15} forman, conjuntamente con el átomo de boro al que se encuentran unidos, un grupo éster de pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd y, en el caso de que R^{1a} y/o R^{2a} incluyan un grupo protector de amina, la eliminación del grupo protector. Puede utilizarse cualesquiera grupos protectores de amina adecuados en R^{1a} y/o R^{2a} , por ejemplo un grupo butoxicarbonilo (BOC).
- 15

También puede producirse un compuesto de fórmula (I) mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (III):



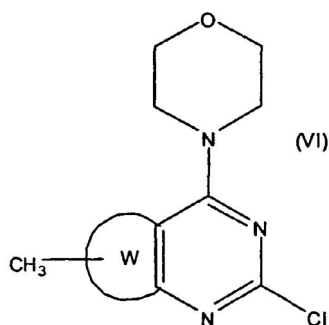
en la que W es tal como se ha definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula $\text{R}^4\text{B}(\text{OR}^{15})_2$ en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente y cada R^{15} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o los dos grupos OR^{15} forman, conjuntamente con el átomo de boro al que se encuentran unidos, un grupo éster de pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd, tratando el compuesto resultante de fórmula (V):



en la que W y R^4 son tal como se ha definido anteriormente, con una amina de fórmula $NHR^{1a}R^{2a}$ en la que R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado y, en el caso de que R^{1a} y/o R^{2a} incluya un grupo protector de amina, la eliminación del grupo protector. En la presente realización del procedimiento, el átomo de N del grupo indol R^4 puede, en caso necesario, protegerse antes de tratar el compuesto de fórmula (V) con la amina de fórmula $NHR^{1a}R^{2a}$, por ejemplo tal como se comenta adicionalmente después y tal como se muestra en el Esquema 5, a continuación: En este caso, el grupo protector de indol se elimina en una etapa posterior.

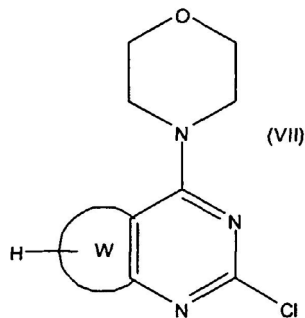
Tanto la etapa de aminación reductora como la etapa de acoplamiento cruzado mediada por Pd tiene lugar bajo condiciones convencionales. El catalizador de paladio puede ser cualquiera de los utilizados típicamente para los acoplamientos cruzados de tipo Suzuki, tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$. El agente reductor en la etapa de aminación típicamente es un borohidruro, por ejemplo $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$, en particular $NaBH(OAc)_3$.

También puede producirse un compuesto de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente mediante un procedimiento que comprende oxidar un compuesto de fórmula (VI):



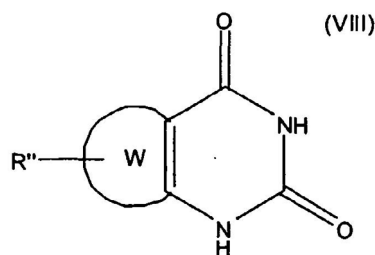
en la que W es tal como se ha definido anteriormente bajo condiciones adecuadas. La oxidación puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando SeO_2 en dioxano.

También puede producirse un compuesto de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (VII):



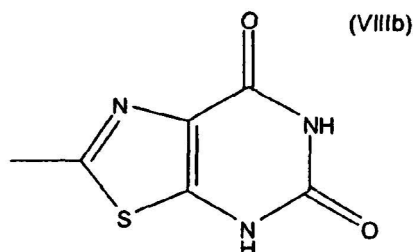
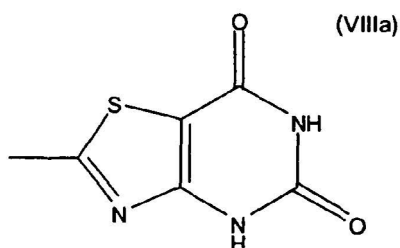
en la que W es tal como se ha definido anteriormente, con un agente desprotonador y después con dimetilformamida a $-78^\circ C$ incrementándose hasta la temperatura ambiente. Un agente desprotonador adecuado es un agente litante, por ejemplo alquil-litio, tal como n-butil-litio en presencia de trimetiletilendiamina en THF a $-78^\circ C$.

También puede producirse un compuesto de fórmula (VI) o (VII) tal como se ha definido anteriormente mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (VIII):



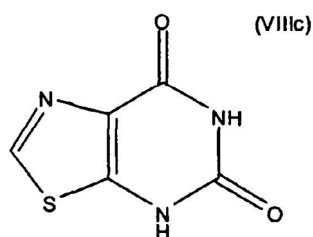
- 5 en la que W es tal como se ha definido anteriormente y R' es H o CH₃ con un agente clorante seguido de morfolina en un solvente adecuado, por ejemplo metanol a temperatura ambiente. Un agente clorante adecuado es POCl₃ en PhNMe₂. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente a aproximadamente 100°C.

- 10 Puede prepararse un compuesto de fórmula (VIII) mediante métodos conocidos o análogamente a métodos conocidos. Por ejemplo, incluidos dentro de la fórmula (VIII) se encuentran compuestos que presentan las fórmulas (VIIIa) y (VIIIb) siguientes:



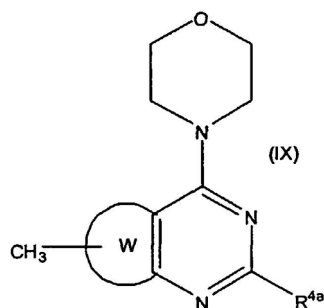
- 15 Estos pueden prepararse, respectivamente, tal como se muestra en los esquemas 1 y 2 siguientes, en las que se encuentran presentes como intermediarios sintéticos.

Un compuesto adicional de fórmula (VIII) presenta la fórmula (VIIIc) a continuación:

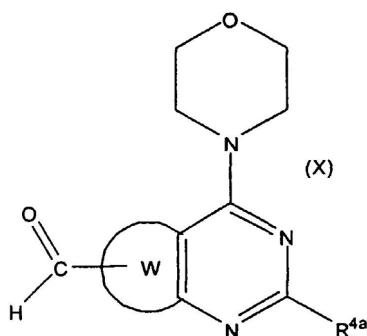


- 20 Dicho compuesto puede prepararse tal como se describe en la literatura, por ejemplo en M. Sekiya, Y. Osaki Chem. Pharm. Bull. 13:1319-1325, 1965; S.J. Childress, R.L. McKee, J. Am. Chem. Soc. 73:3862-3864, 1952, y patente US N° 2933498.

- 25 Una estrategia sintética alternativa para producir una tiazolopirimidina de fórmula (I) implica unir el grupo R⁴ al núcleo tiazolopirimidina mediante acoplamiento de Suzuki y después proteger el átomo de N del indol del grupo R⁴, previamente a la introducción de la fracción -CHO que se somete a aminación reductora. El procedimiento comprende oxidar un compuesto de fórmula (IX):



en la que W es tal como se ha definido anteriormente y R^{4a} es un grupo R^4 tal como se ha definido anteriormente en el que el átomo de N del indol se encuentra protegido, bajo condiciones adecuadas. El átomo de N del indol se protege con cualquier grupo protector adecuado, por ejemplo un grupo toluenosulfonilo. La oxidación puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando SeO_2 en dioxano. Dicha reacción rinde un compuesto de la fórmula (X) siguiente:



en la que W y R^{4a} son tal como se ha definido anteriormente. El compuesto de fórmula (X) seguidamente se somete a aminación reductora mediante tratamiento con un compuesto $NHR^{1a}R^{2a}$ tal como se ha definido anteriormente. Posteriormente se elimina cualquier grupo protector. Se ilustra esta estrategia en el esquema 5, posteriormente.

Las tiazolopirimidinas de fórmula (I) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables, y las sales pueden convertirse en el compuesto libre, mediante métodos convencionales. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico y ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido cítrico y ácido tartárico. En el caso de compuestos de la invención que porten un sustituyente carboxi libre, las sales incluyen tanto las sales de adición de ácido anteriormente indicadas como las sales de sodio, potasio, calcio o amonio. Éstas últimas se preparan mediante tratamiento de la tiazolopirimidina libre de fórmula (I), o una sal de adición de ácido de la misma, con la base metálica correspondiente o amonio.

Se ha encontrado en ensayos biológicos que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la PI3 quinasa. Los compuestos son selectivos para la isoforma p110 δ , que es una clase una quinasa PI3 de clase Ia, respecto a otras quinasas PI3 de la clase Ia. De esta manera, son selectivas para la isoforma p110 δ respecto a tanto la isoforma p110 α como a la isoforma p110 β . En particular, son selectivas para p110 δ respecto a p110 β . Los compuestos también resultan selectivos para la isoforma p110 δ respecto a p110 γ , que es una quinasa de clase Ib.

La selectividad mostrada por los compuestos de la invención para p110 δ respecto a otras isoformas de quinasa PI3 es de por lo menos factor 2. Típicamente la selectividad es de factor 5 ó 10 ó 20 ó 50, incrementándose a 100 ó superior en muchos casos. De esta manera, los compuestos pueden ser selectivos con un factor de 2, 5, 10, 20, 50 ó 100 para p110 δ respecto a p110 β . También puede ser selectivos con un factor de 2, 5, 10, 20, 50 ó 100 para p110 δ respecto a p110 α o a p110 γ .

Puede utilizarse un compuesto de la presente invención como inhibidor de la quinasa PI3, en particular de una quinasa PI3 de clase Ia. Por consiguiente, puede utilizarse un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o trastorno que aparece como consecuencia del crecimiento, función o comportamiento celulares anormales asociados a la quinasa PI3, en particular de la quinasa PI3 de isoforma p110 δ . Los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos se comentan en Drees *et al.*, Expert Opin. Ther. Patents 14(5):703-732, 2004. Entre ellos se incluyen trastornos proliferativos tales como cáncer, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, infecciones víricas, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos. Entre los ejemplos de trastornos del metabolismo/endocrinos se incluyen la diabetes y la obesidad. Entre los ejemplos de cánceres con los que pueden utilizarse los presentes compuestos en un tratamiento se incluyen la leucemia, los tumores cerebrales, el cáncer renal, el cáncer gástrico y el cáncer de la piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata,

ovario y páncreas.

Puede utilizarse un compuesto de la presente invención como inhibidor de la quinasa PI3. Un paciente humano o animal que sufre una enfermedad o trastorno que aparece como consecuencia del crecimiento, función o comportamiento celulares anormales asociados a la quinasa PI3, en particular a la quinasa PI3 de isoforma p110δ, tal como un trastorno inmunológico, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, puede tratarse, de esta manera, utilizando un método que comprende la administración en dicho paciente de un compuesto de la presente invención tal como se ha definido anteriormente. Un paciente humano o animal que sufre cáncer también puede tratarse utilizando un método que comprende la administración en el mismo de un compuesto de la presente invención tal como se ha definido anteriormente. La condición del paciente puede, de esta manera, mejorarse o aliviarse.

Puede administrarse un compuesto de la presente invención en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo oralmente, tal como en forma de tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas de azúcar o de una película, soluciones o suspensiones líquidas, o parenteralmente, por ejemplo intramuscular, intravenosa o subcutáneamente. Por lo tanto, el compuesto puede proporcionarse mediante inyección o infusión.

La dosis depende de una diversidad de factores, incluyendo la edad, el peso y la condición del paciente y la vía de administración. Las dosis diarias pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Sin embargo, típicamente la dosis adoptada para cada vía de administración en el caso de que se administre un compuesto por sí solo en seres humanos adultos es de entre 0,0001 y 50 mg/kg, más comúnmente de entre 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de entre 0,01 y 1 mg/kg. Dicha dosis puede administrarse, por ejemplo, 1 a 5 veces al día. Para la inyección intravenosa una dosis diaria adecuada es de entre 0,0001 y 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre 0,0001 y 0,1 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse una dosis diaria en forma de una sola dosis o según un programa de dosis divididas.

Se formula un compuesto de la invención para la utilización como composición farmacéutica o veterinaria que también comprende un portador o diluyente farmacéutica o veterinariamente aceptable. Las composiciones típicamente se preparan según métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica o veterinariamente adecuada. El compuesto puede administrarse en cualquier forma convencional, por ejemplo del modo siguiente:

A) Oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones líquidas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a la utilización oral pueden prepararse según cualquier método conocido de la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y comestibles.

Las tabletas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que resultan adecuados para la preparación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; agentes ligantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; pigmentos, edulcorantes, agentes humectantes tales como lecitina, polisorbato o laurilsulfato. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo de tiempo más prolongado. Por ejemplo, puede utilizarse un material de retardo temporal tal como monoestearato o diestearato de glicerol. Dichas preparaciones pueden fabricarse de un modo conocido, por ejemplo por medio de procedimientos de mezcla, granulado, tableteo o recubrimiento con azúcar o película.

Las formulaciones para la utilización oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o de cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se encuentra presente sin modificación, o mezclado con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxitileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo

heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietilén-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán.

5 Dichas suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes tales como sacarosa o sacarina.

10 La suspensión aceitosa puede formularse mediante suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.

15 Los agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y los agentes saborizantes, pueden añadirse para proporcionar una preparación oral comestible. Dichas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan al ingrediente activo en la mezcla un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que resultan adecuados se encuentran ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden encontrarse presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales y óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores sólo productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan formando glucosa o que sólo se metabolizan en glucosa en cantidad muy reducida.

35 Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizante y colorante.

B) Parenteralmente, por vía subcutánea, o intravenosa, o intramuscular, o intraesternal, o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión, adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxica, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

40 Entre los vehículos y solventes adecuados que pueden utilizarse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se utilizan convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, resultan útiles ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

C) Mediante inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores.

50 D) Rectalmente, en forma de supositorios preparados mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto, liberando el fármaco. Dichos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

E) Tópicamente, en forma de cremas, pomadas, gelatinas, colirios, soluciones o suspensiones.

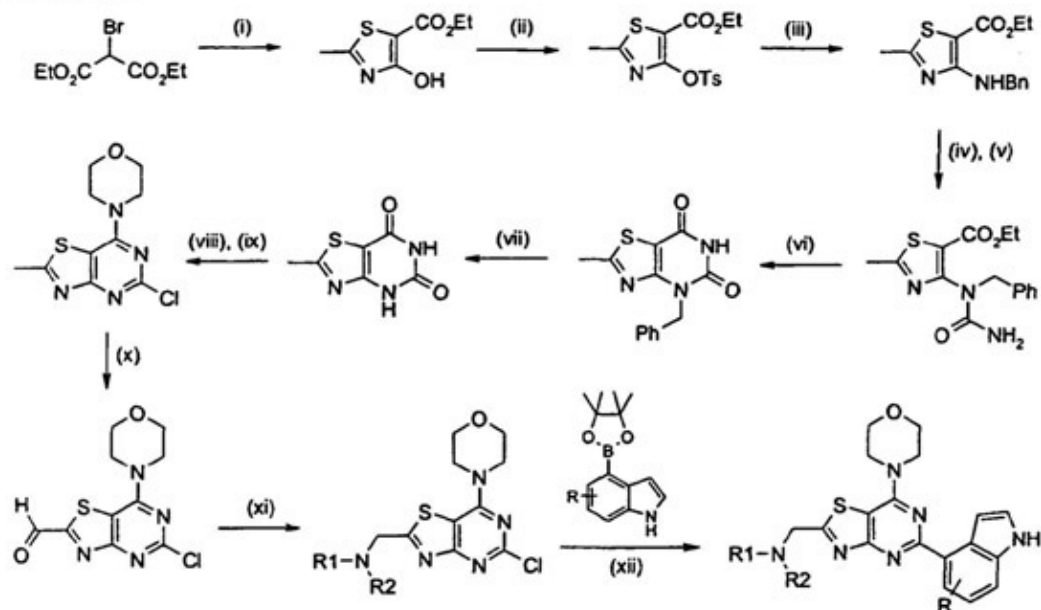
La invención se describe adicionalmente en los Ejemplos siguientes:

EJEMPLOS

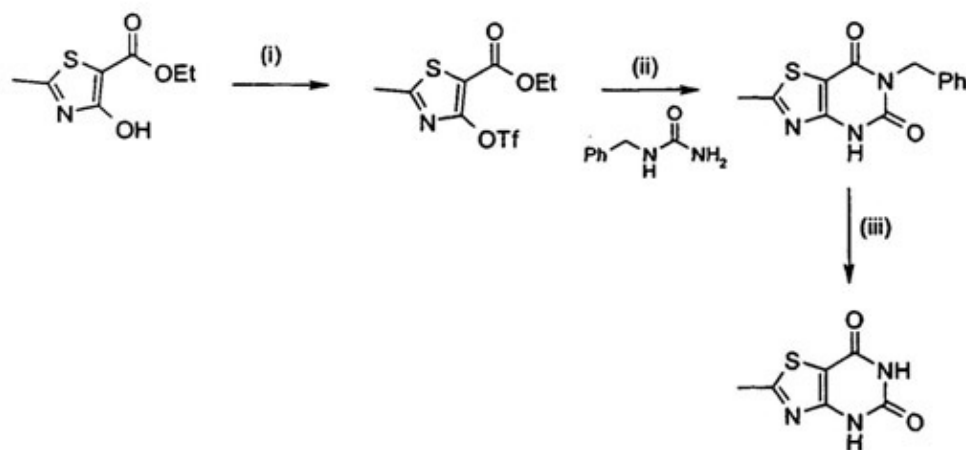
55

Procedimiento sintético general

Los esquemas generales 1 a 6 siguientes ilustran rutas para obtener compuestos de fórmula (I). Los esquemas 7 y 8 ilustran rutas para obtener intermediarios utilizados en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

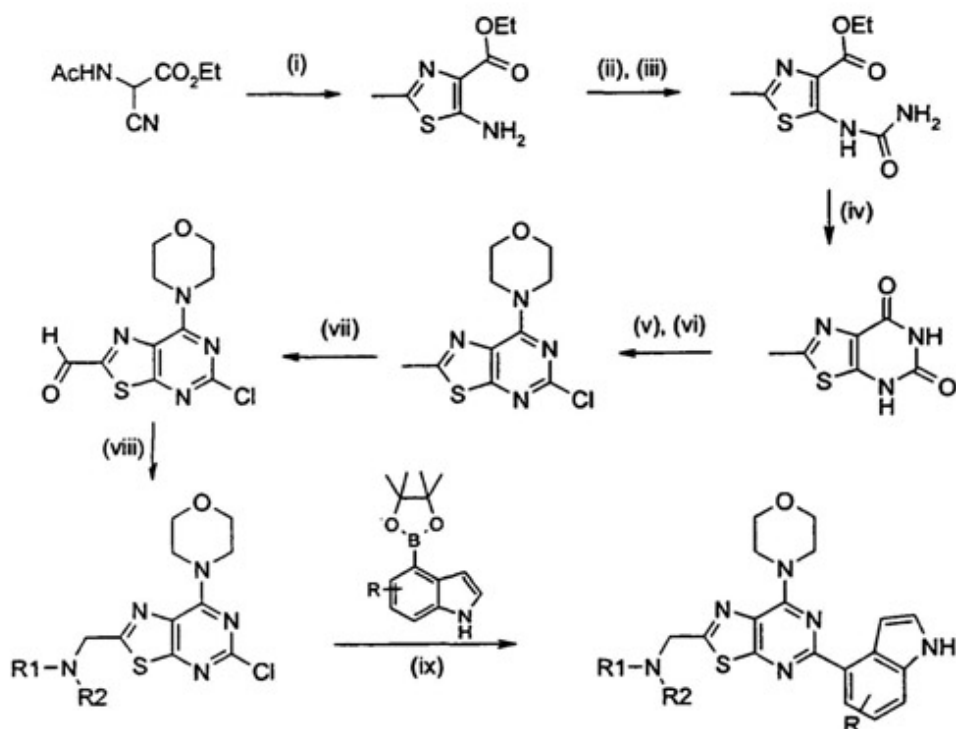
Esquema 1

Condiciones: (i) tioacetamida, tolueno, 111°C. (ii) TsCl, Et₃N. (iii) BnNH₂, dioxano, 80°C. (iv) ClSO₂NHCO, CH₂Cl₂, -78°C. (v) HCl 6 N, 100°C, 2 h. (vi) NaOMe, MeOH, 67°C. (vii) BBr₃, xileno, 150°C. (viii) POCl₃, DMA, 150°C. (ix) morfolina, MeOH, temperatura ambiente. (x) SeO₂, dioxano, 80°C. (xi) R₁R₂NH, DCE, Na(AcO)₃BH, AcOH. (xii) Dioxano - agua, Cs₂CO₃, Pd (PPh₃)₄, 120°C, microondas.

Esquema 1A

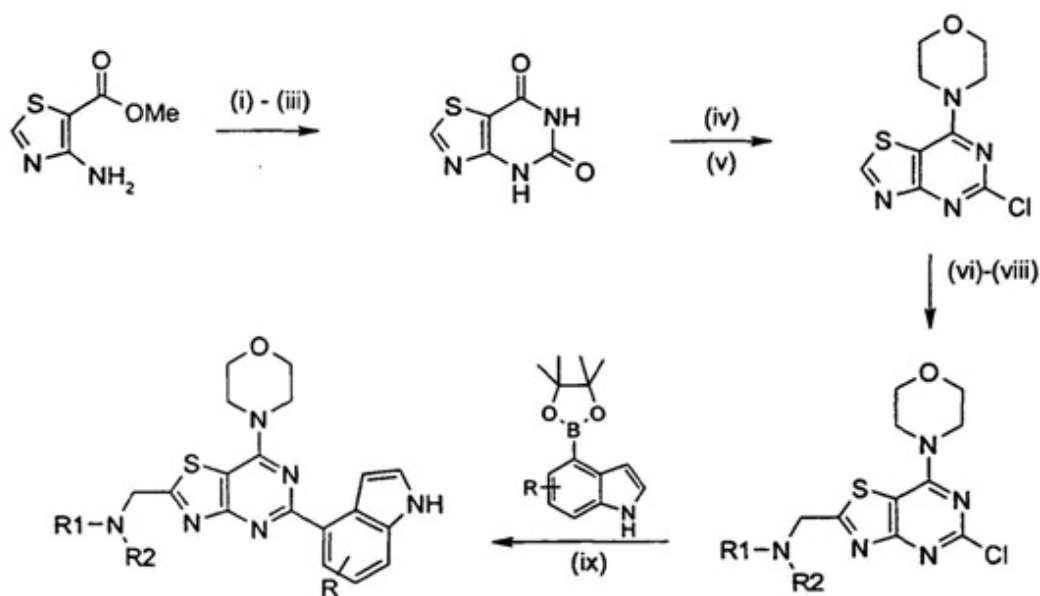
Condiciones: (i) CH₂Cl₂, Et₃N, Tf₂O, -78°C→temp.ambiente. (ii) Dioxano, Cs₂CO₃, Xantfos, Pd₂(dba)₃, 60°C, 18 h. (iii) xileno, BBr₃, 120°C→170°C, 1 h.

Esquema 2



Condiciones: (i) reactivo de Lawesson, tolueno, 111°C. (ii) ClSO_2NCO , CH_2Cl_2 , -78°C. (iii) HCl 6 N, 100°C, 2 h. (iv) NaOH 2 N, iPrOH, 80°C, 2 h. (v) POCl_3 , PhNMe_2 , 100°C, 4 h. (vi) morfolina, MeOH, temperatura ambiente. (vii) oxidación. (viii) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, DCE, $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$, AcOH. (ix) Dioxano - agua, Cs_2CO_3 , Pd $(\text{PPh}_3)_4$, 120°C, microondas.

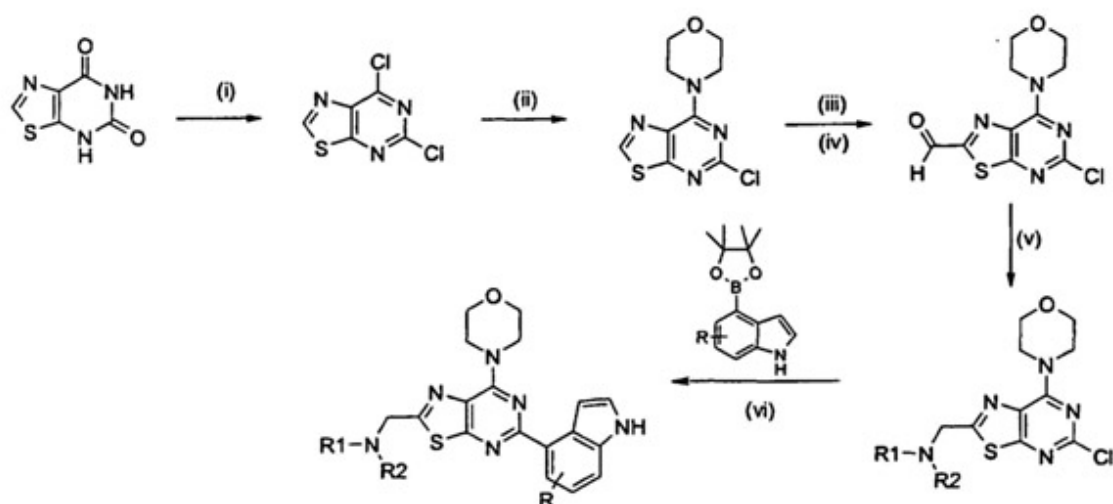
Esquema 3



Condiciones: (i) ClSO_2NCO , CH_2Cl_2 , -78°C. (ii) HCl 6 N, 100°C, 2 h. (iii) NaOH 2 N, MeOH, 100°C, 2 h. (iv)

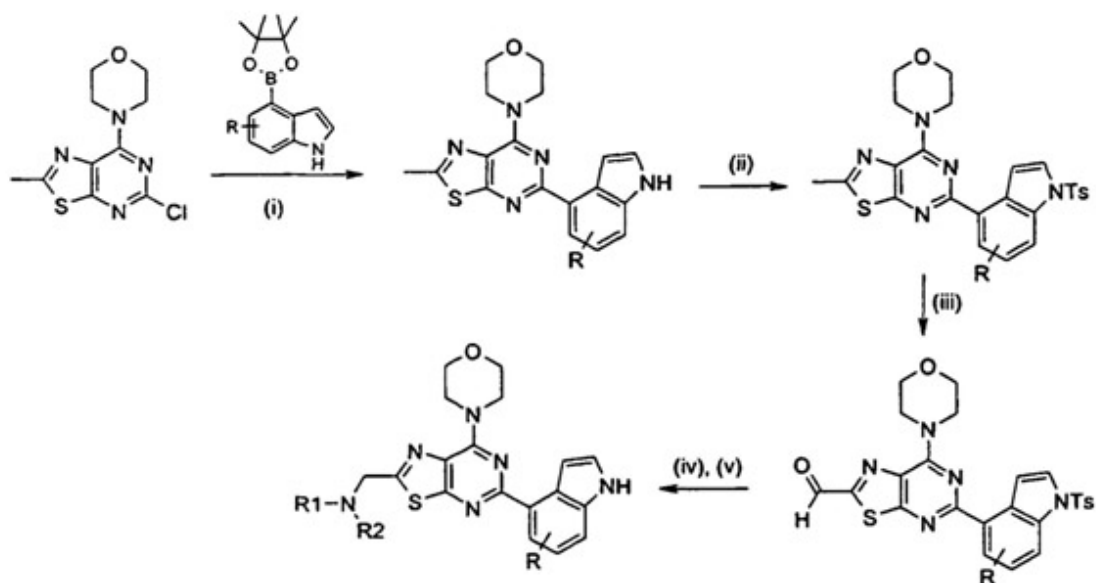
POCl_3 , 100°C . (v) morfolina, MeOH, temp. ambiente. (vi) $n\text{BuLi}$, TMEDA, THF, -78°C . (vii) DMF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. ambiente}$. (viii) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, DCE, $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$, AcOH. (ix) $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, microondas, 120°C .

Esquema 4



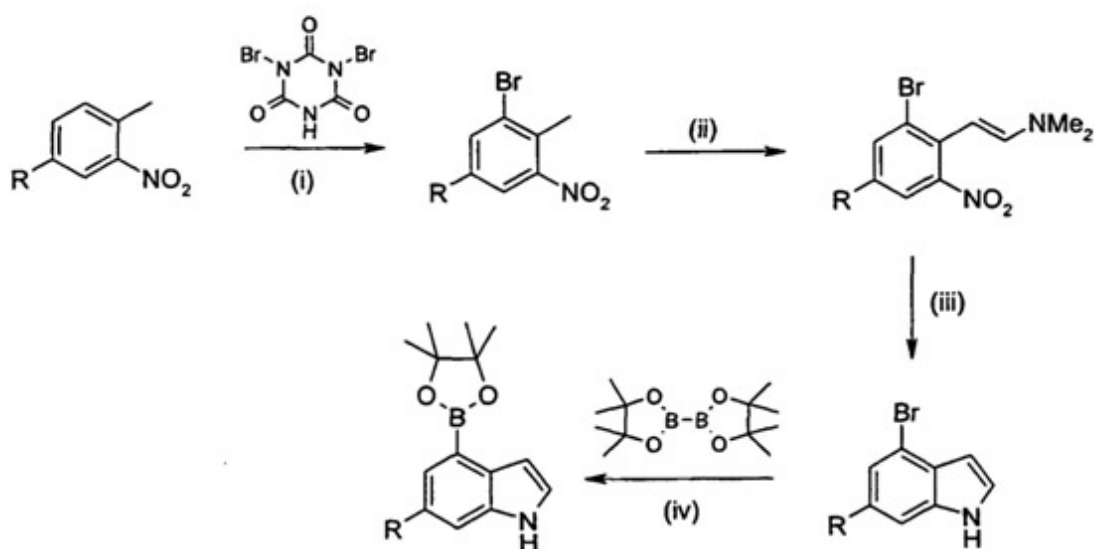
Condiciones: (i) POCl_3 , 80°C . (ii) morfolina, MeOH, temp. ambiente. (iii) $n\text{BuLi}$, TMEDA, THF, -78°C . (iv) DMF $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. ambiente}$. (v) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, DCE, $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$, AcOH. (vi) $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, microondas, 120°C .

Esquema 5



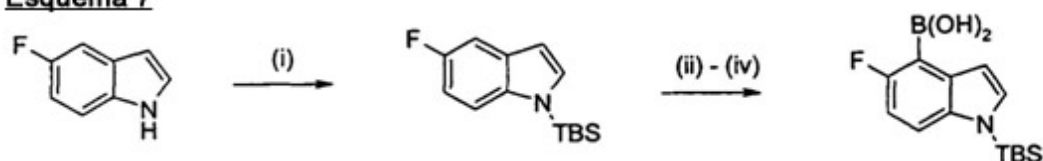
Condiciones: (i) dioxano-H₂O, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, microondas, 120°C. (ii) THF, NaH, TsCl. (iii) SeO₂, dioxano, 100°C. (iv) R₁R₂NH, DCE, Na(AcO)₃BH, AcOH. (v) Dioxano - IMS, NaOH, H₂O, temp. ambiente.

Esquema 6

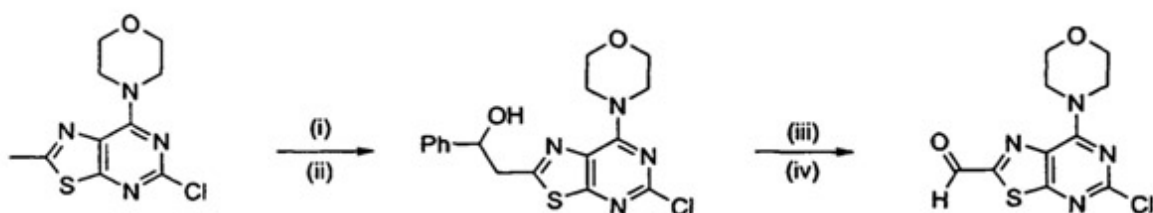


Condiciones: (i) H₂SO₄, 21 h. (ii) Dioxano, DMF-DMA, 80°C, 24 h, 90°C, 16 h. (iii) MeOH- THF níquel de Raney®, NH₂NH₂·H₂O, temp. ambiente, 40 min. (iv) DMSO, KOAc, Pd(dppf)₂Cl₂, 80°C.

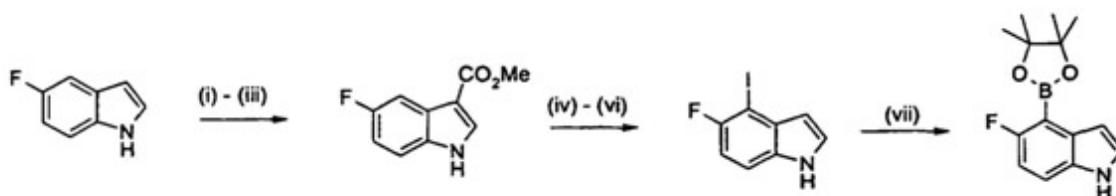
Esquema 7



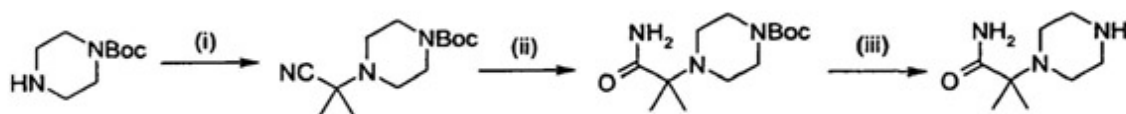
Condiciones: (i) THF, NaH 0°C, después TBSCl, temp. amb., 25 h, 74%. (ii) sBuLi, TMEDA, THF, -78°C, 2 h. (iii) B(OiPr)₃, THF, -78°C→-10°C, 15 min. (iv) HCl 2,4 M (71%, 3 etapas).

Esquema 8

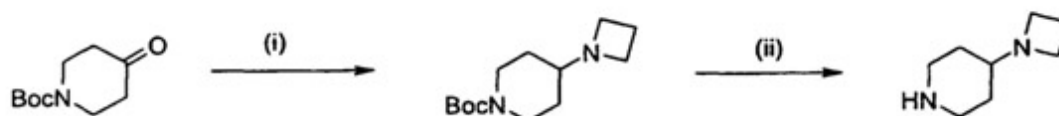
Condiciones: (i) THF, TMEDA, nBuLi, -78°C , 15 min. (ii) PhCHO, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{temp. amb.}$ (66%, 2 etapas).
 (iii) tolueno, pTsOH, 120°C , 24 h. (iv) THF, CH₃CN, H₂O, RuCl₃, H₅IO₆, temp. amb., 2 h (42%, 2 etapas).

Esquema 9

Condiciones: (i) DMF, TFAA, 0°C . (ii) NaOH aq. al 10%, 100°C , 1 h. (iii) MeOH, H₂SO₄, 65°C , 18 h. (iv) Ti(OCOCF₃)₃, TFA, RT, 2 h. (v) H₂O, KI, temp. amb. (vi) MeOH, NaOH aq. al 40%, 65°C , 2 h.
 (vii) pinacol-borano, Et₃N, dioxano, Pd(OAc)₂, bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenilo, 80°C , 30 min.

Esquema 10

Condiciones: (i) NaCN, acetona-H₂O, 48 h, temp. amb. (ii) DMSO, K₂CO₃, H₂O₂, 40°C . (iii) HCl Et₂O

Esquema 11

Condiciones: (i) DCE, azetidina, Na(OAc)₃BH, 18 h, temp. amb. (ii) TFA-CH₂Cl₂

Datos experimentales generales:*Espectroscopía de RMN*

Se obtuvieron espectros de RMN en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de detección inversa para triple resonancia 5 mm que operaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda de detección inversa para triple resonancia TXI de 5 mm o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda estándar de doble frecuencia de 5 mm que operaba a 300 MHz. Los desplazamientos se proporcionan en ppm respecto al tetrametilsilano.

Purificación mediante cromatografía de columna

Los compuestos purificados mediante cromatografía de columna se purificaron utilizando gel de sílice o un cartucho Isolute[®] o un cartucho Redisep[®], eluyendo con gradientes de 100-0 a 0-100% de ciclohexano/EtOAc, o de 100-0 a 0-100% de pentano/EtOAc, o de 100-0 a 70-30% de DCM/MeOH (con o sin la adición de NH₃ al 0,1%). La expresión "gel de sílice" se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo gel de sílice Fluka 60), y una presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 p.s.i. para la elución acelerada de la columna. En el caso de la utilización de cromatografía en capa fina (TLC), se refiere a TLC en gel de sílice utilizand placas, típicamente una columna 3x6 cm de gel de sílice en placas de hoja de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm) (por ejemplo Fluka 60778).

Purificación mediante HPLC preparativa:

Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se purificaron utilizando una columna C18 de fase inversa (i.d. de 100 x 22,5 mm, columna Genesis con tamaño de partícula de 7 mm, detección de UV a 230 ó 254 nm, caudal: 5 a 15 ml/minuto) o una columna de fenilo-hexilo (i.d. de 250 x 21,2 mm, columna Gemini con tamaño de partícula de 5 mm, detección de UV a 230 ó 254 nm, caudal: 5 a 20 ml/minuto), eluyendo con gradientes de 100-0% a 0-100% de agua/acetonitrilo o agua/MeOH que contenía TFA al 0,1% o agua/acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. Se liberó la base libre mediante división entre EtOAc y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío. Alternativamente, se liberó la base libre pasándola a través de un cartucho Isolute[®] SCX-2, eluyendo con NH₃ en metanol.

Reacciones asistidas por microondas:

Se llevaron a cabo experimentos con microondas utilizando un sintetizador Personal Chemistry Smith o un Biotage InitiationTM, que utiliza un resonador monomodo y ajuste dinámico de campo, proporcionando ambos reproducibilidad y control. Puede alcanzarse temperaturas de entre 40°C y 250°C y presiones de hasta 20 bar.

Se utilizaron todos los solventes y reactivos comerciales sin modificación. Se prepararon reactivos/reactantes no disponibles comercialmente siguiendo procedimientos descritos en la literatura.

Abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

aq.	= acuoso
BOC	= t-Butoxicarbonilo
bs	= singulete ancho (RMN)
Cs ₂ CO ₃	= carbonato de cesio
d	= doblete (RMN)
DCM	= diclorometano
DIPEA	= diisopropiletilamina
DMA	= dimetilacetamida
DMAP	= dimetilaminopiridina
DMF	= dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
eq.	= equivalentes
EtOAc	= acetato de etilo
EtOH	= etanol
h	= una o más horas
HATU	= hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	= ácido hidrocórico
H ₂ O	= agua

HPLC	= cromatografía líquida de alta presión
IMS	= alcohol metilado industrial

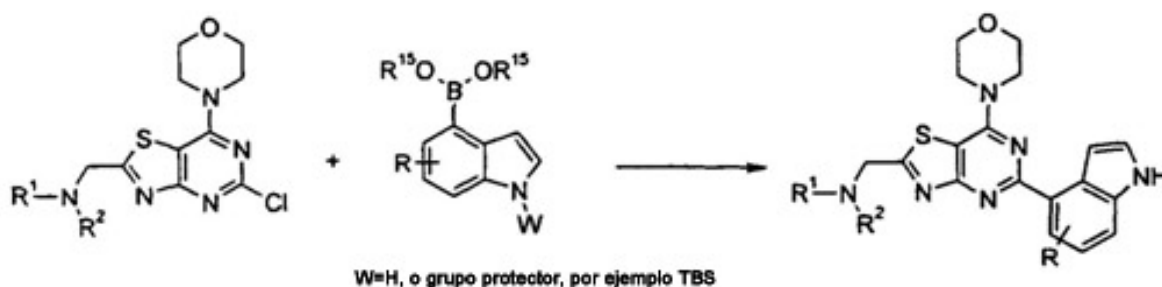
iPrOH	= isopropanol
LCMS	= cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	= molar
m	= multiplete (RMN)
MeOH	= metanol
mg	= miligramo
MgSO ₄	= sulfato de magnesio
min	= uno o más minutos
ml	= mililitro
Na ₂ CO ₃	= carbonato sódico
NaHCO ₃	= hidrogenocarbonato sódico
NaOH	= hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	= sulfato sódico
RMN	= resonancia magnética nuclear
q	= cuarteto (RMN)
Rt	= tiempo de retención
RT	= temperatura ambiente
sat	= saturado
t	= triplete (RMN)
TBAF	= fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	= t-butildimetilsililo
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano
TLC	= cromatografía de capa fina
Xanftos	= 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

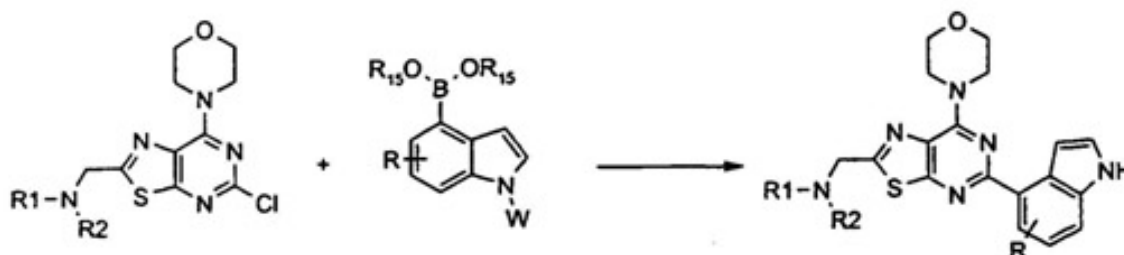
Ejemplo de referencia 1: Formación de éster de boronato

- 5 Se preparó el producto éster de boronato de la etapa final de los esquemas 1 a 4 anteriormente indicados, de la manera siguiente: a una solución de haluro (1 eq.) y bis(pinacolato)diboro (1,3 eq.) en DMSO se añadieron KOAc (3 eq.) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-dicloropaladio (0,05 eq.). La mezcla se calentó a 90°C hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de columna.
- 10

Ejemplo de referencia 2: Acoplamiento de Suzuki

Esquema A



Esquema B

W=H, o grupo protector, por ejemplo TBS

Se utilizaron los métodos siguientes para las reacciones de acoplamiento de Suzuki ilustradas en los esquemas A y B anteriormente.

5 **Método A**

Una mezcla de la 5-clorotiazolopirimidina apropiada (1 eq.), Na_2CO_3 (2 eq.), el éster de indol boronato apropiado (1,5 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq.) en acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 20 a 50 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

15 **Método B**

Una mezcla de la 5-clorotiazolopirimidina apropiada (1 eq.), Cs_2CO_3 (1,5 eq.), el éster de indol boronato apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en dioxano/agua (3:1) se calentó a 125°C durante 10 a 30 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

25 **Método C**

Una mezcla de la 5-clorotiazolopirimidina apropiada (1 eq.), Cs_2CO_3 (1,5 eq.), el ácido indol-borónico apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en dioxano/agua (3:1) se calentó a 125°C durante 10 a 30 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

35 **Método D**

Una mezcla de la 5-clorotiazolopirimidina apropiada (1 eq.), Cs_2CO_3 (1,5 eq.), el ácido indol-borónico apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en acetonitrilo/agua (3:1) se calentó a una temperatura de entre 125°C y 140°C durante 10 a 30 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método E

Una mezcla de la 5-clorotiazolopirimidina apropiada (1 eq.), Cs_2CO_3 (1,5 eq.), el éster de indol boronato apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en acetonitrilo/agua (3:1) se calentó a 140°C durante 10 a 30 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método F

Una mezcla de la 5-clorotiazolopirimidina apropiada (1 eq.), Na_2CO_3 (1,5 eq.), el éster de indol boronato apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 eq.) en acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 10 a 30 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método G

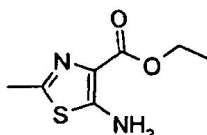
Una mezcla de la 5-clorotiazolopirimidina apropiada (1 eq.), Na_2CO_3 (1,5 eq.), el ácido de indol-borónico apropiado (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 eq.) en acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 10 a 30 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Ejemplo de referencia 3**Desprotección de t-butoxicarbonilo**

A una solución en DCM de la tiazolopirimidina protegida con BOC se añadió TFA y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 a 180 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolate® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Ejemplo de referencia 4**Desprotección de TBS:**

A una solución en THF de la 1H-indol-4-il-tiazolopirimidina protegida con TBS relevante se añadió TBAF y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío. Alternativamente, la solución resultante se diluyó con solución hipersalina y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. En cualquiera de los dos casos, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

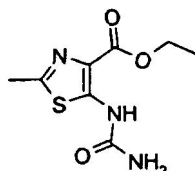
Ejemplo de referencia 5**Etil-éster de ácido 5-amino-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

A una solución de etil-éster de ácido acetilamino-ciano-acético (27,2 g, 0,160 moles) en tolueno anhidro (300 ml) se

añadió reactivo de Lawesson (32,0 g, 0,079 moles) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La suspensión amarilla resultante se dividió entre una solución acuosa de HCl (1 M) y éter terc-butil-metílico. Se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de HCl (1 M). Las capas orgánicas agrupadas se basificaron hasta pH 10 con una solución acuosa de NaOH (2 M) y después se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (17,0 g, 57%). $[\text{M} + \text{H}]^+$ 187,0

Ejemplo de referencia 6

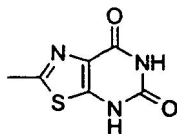
Etil-éster de ácido 2-metil-5-ureido-tiazol-4-carboxílico



A una solución de etil-éster de ácido 5-amino-2-metil-tiazol-4-carboxílico (15,0 g, 0,081 moles) en DCM (550 ml) se añadió isocianato de clorosulfonilo (8,92 ml, 0,102 moles) gota a gota a -78°C . Se dejó que la suspensión densa se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó al vacío. El sólido blanco resultante se suspendió en una solución acuosa de HCl (6 M, 400 ml) y se calentó a 90°C durante 1 hora. La solución resultante se enfrió a 0°C y se ajustó el pH a 5 con una solución acuosa de NaOH (6 M). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío a 60°C durante 36 horas, proporcionando el compuesto del título (16,4 g, 89%). $[\text{M} + \text{H}]^+$ 230,0

Ejemplo de referencia 7

2-Metil-4H-tiazolo[5,4-d]pirimidín-5,7-diona

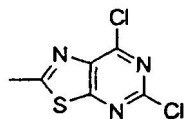


A una suspensión de etil-éster de ácido 2-metil-5-ureido-tiazol-4-carboxílico (21,0 g, 0,079 moles) en iPrOH (300 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (3 M, 26 ml, 0,078 moles) a 80°C . La suspensión blanca densa se calentó a 80°C durante 45 minutos, después se diluyó con H_2O y se enfrió a 0°C . La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3 y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido blanco con H_2O y se secó al vacío a 60°C durante 17 horas, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,3 g, 83%).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 2,56 (s, 3 H).

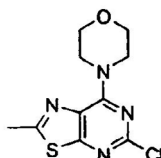
Ejemplo de referencia 8

5,7-Dicloro-2-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina



A una mezcla de 2-metil-4H-tiazolo[5,4-d]pirimidín-5,7-diona (7,5 g, 0,041 moles) en N,N-dimetilanilina (3,7 ml, 0,029 moles) se añadió oxiclورو de fósforo (38,0 ml, 0,410 moles) y la mezcla se calentó a 130°C durante 4 horas. La solución negra resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se refrescó suavemente con hielo triturado y H_2O , antes de extraerla con EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío, proporcionando un sólido amarillo. Se disolvió el sólido en DCM, después se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 seguido de solución hipersalina, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (4,90 g, 54%).

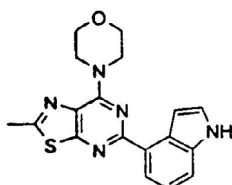
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2,95 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 9**5-Cloro-2-metil-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

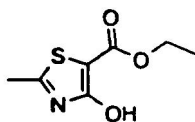
- 5 A una solución de 5,7-dicloro-2-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (4,1 g, 18,72 mmoles) en MeOH (100 ml) se añadió morfolina (3,26 ml, 37,44 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío a 40°C, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido crema (4,42 g, 89%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,74 (s, 3 H), 3,80-3,86 (m, 4 H) y 4,35 (m, 4 H).

10

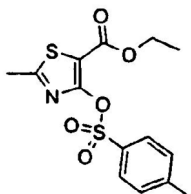
Ejemplo de referencia 10**5-(1H-Indol-4-il)-2-metil-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

- 15 Preparado mediante el método del acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2, utilizando 5-cloro-2-metil-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (130 mg, 50 %). [M + H]⁺ 352,9

Ejemplo de referencia 11**20 Etil-éster de ácido 4-hidroxi-2-metil-tiazol-5-carboxílico**

- 25 A una solución de tioacetamida (17,2 g, 0,229 moles) en tolueno (130 ml) se añadió bromomalonato de dietilo (55,0 g, 0,230 moles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y después se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (11,0 g, 26%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,67 (s, 3 H) y 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2 H).

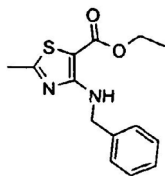
30 Ejemplo de referencia 12**Etil-éster de ácido 2-metil-4-(toluén-4-sulfonilo)-tiazol-5-carboxílico**

- 35 A una solución de etil-éster de ácido 4-hidroxi-2-metil-tiazol-5-carboxílico (5,0 g, 26,74 mmoles) en cloroformo (80 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (5,61 g, 29,41 mmoles) y trietilamina (4,84 ml, 34,76 mmoles) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente durante 4 horas y después se diluyó con DCM y H₂O. Se separó la capa orgánica, se lavó con H₂O y solución hipersalina saturada, después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el
- 40 compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (8,1 g, 89%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) y 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 13

5 Etil-éster de ácido 4-bencilamino-2-metil-tiazol-5-carboxílico

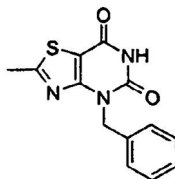


A una solución de etil-éster de ácido 2-metil-4-(toluén-4-sulfonilo)-tiazol-5-carboxílico (2,0 g, 5,865 mmoles) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió bencilamina (1,92 ml, 17,6 mmoles) y la mezcla se calentó a 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de HCl (1 M). Se aisló la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina saturada, después se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,80 g, 49%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,76 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 7,07 (bs, 1 H) y 7,21-7,38 (m, 5 H).

Ejemplo de referencia 14

4-Bencil-2-metil-4H-tiazolo[4,5]pirimidín-5,7-diona

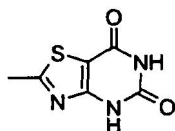


A una solución de etil-éster de ácido 4-bencilamino-2-metil-tiazol-5-carboxílico (0,40 g, 1,45 moles) en DCM (10 ml) se añadió isocianato de clorosulfonilo (140 ml, 1,59 mmoles) gota a gota a -78°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución resultante se concentró al vacío y después se disolvió en acetona (5 ml), antes de añadir H_2O (2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El aceite resultante se dividió entre EtOAc y H_2O . Se aisló la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 4-(1-bencil-ureido)-2-metil-tiazol-5-carboxílico en forma de un aceite marrón pálido. A una solución de etil-éster de ácido 4-(1-bencil-ureido)-2-metil-tiazol-5-carboxílico en MeOH (10 ml) se añadió una solución de metóxido sódico en MeOH (al 25% p/p, 1,33 ml, 5,80 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío y se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de HCl (1 M). Se aisló la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina saturada, después se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con EtOAc, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,25 g, 63%).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 2,76 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 7,19-7,40 (m, 5 H) y 11,71 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 15

2-Metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidín-5,7-diona



Método A

A una solución de 4-bencil-2-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidín-5,7-diona (3,80 g, 13,87 mmoles) en xileno (40 ml) se añadió tribromuro de boro (5,34 ml, 55,47 mmoles) gota a gota a 120°C. La mezcla de reacción se calentó a 170°C durante 1 hora, después se enfrió a 0°C, antes de añadir lentamente MeOH (30 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH seguido de H_2O y después se secó al vacío a 80°C, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,3 g, 91%).

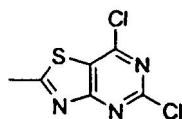
RMN ^1H (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 2,73 (s, 3 H).

Método B

- 5 A una solución de 6-bencil-2-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidín-5,7-diona (6 g, 22 mmoles) en xileno (120 ml) se añadió tribromuro de boro (8,3 ml, 88 mmoles) gota a gota a 120°C. La mezcla de reacción se calentó a 170°C durante 1 hora, después se enfrió a 0°C, antes de añadir lentamente MeOH (30 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH seguido de H_2O y después se secó al vacío a 50°C, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (4,0 g, 100%).
- 10 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 2,73 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 16

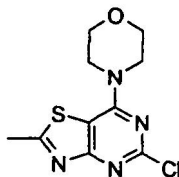
5,7-Dicloro-2-metil-tiazolo[4,5-d]pirimidina



- 15 Preparado utilizando el método utilizado en la preparación de la 5,7-dicloro-2-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina utilizando 2-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidín-5,7-diona en lugar de 2-metil-4H-tiazolo[5,4-d]pirimidín-5,7-diona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (140 mg, 28%).
- 20 RMN ^1H (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 2,97 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 17

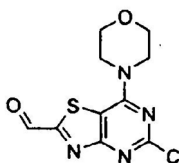
5-Cloro-2-metil-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina



- 25 A una solución de 5,7-dicloro-2-metil-tiazolo[4,5-d]pirimidina (92 mg, 0,42 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió morfolina (81 ml, 0,93 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O . Se aisló la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, después se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (102 mg, 90%).
- 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,85 (s, 3 H), 3,80-3,86 (m, 4 H) y 3,88-3,94 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 18

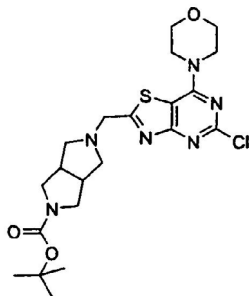
5-Cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidín-2-carbaldehído



- 35 A una solución de 5-cloro-2-metil-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina (102 mg, 0,38 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió dióxido de selenio (51 mg, 0,46 mmoles) y la solución se calentó a 105°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre DCM y solución hipersalina. Se aisló la capa orgánica y después se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (53 mg, 49%).
- 40 RMN ^1H (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 3,73-3,78 (m, 4 H), 3,85-3,96 (m, 4 H) y 10,12 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 19

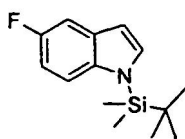
Terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico



- 5 A una solución de 5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidín-2-carbaldehído (25 mg, 0,088 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (21 mg, 0,10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (28 mg, 0,130 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se dividió entre DCM y solución hipersalina. Se aisló la capa orgánica y después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26 mg, 61%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (s, 9 H), 2,70-2,83 (m, 4 H), 2,88 (s, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,82-3,87 (m, 4 H), 3,93-4,01 (m, 4 H) y 4,05-4,177 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 20

1-(terc-Butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol

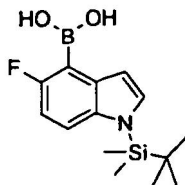


- 20 A una solución de 5-fluoro-1H-indol (30,0 g, 0,222 moles) en THF anhidro (250 ml) se añadió hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 10,22 g, 0,255 moles) por partes y manteniendo la solución a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos y después se añadió una solución de terc-butil-cloro-dimetil-silano (40,15 g, 0,266 moles) en THF anhidro (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄) y después se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano:DCM 100% hasta 50:50), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro (41,2 g, 74%).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60 (s, 6 H), 0,94 (s, 9 H), 6,58 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 1 H), 6,87-6,93 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,24-7,29 (m, 1 H) y 7,41 (m, 1 H).

30

Ejemplo de referencia 21

Ácido 1-[1-(terc-butil-dimetil-silanil)5-fluoro-1H-indol-4-il]borónico



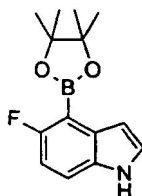
- 35 A una solución de 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol (30,0 g, 0,12 moles) en THF anhidro (1.000 ml) se añadieron N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (36,6 ml, 0,241 moles) y una solución de s-butil-litio (1,4 M en ciclohexano, 172 ml, 0,241 mmoles) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (37,5 ml, 162,7 mmoles). La solución resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos y después se dejó que se calentase hasta -20°C. Se añadió una solución acuosa de HCl (2,4 M, 250 ml) y la mezcla resultante se vertió en H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El sólido amarillo resultante seguidamente se cristalizó a partir de DCM y ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (25,0 g,

71%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0,62 (s, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 6,51 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,79-6,90 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H) y 7,54 (dd, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 1 H).

5 Ejemplo de referencia 22

5-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol



Etapas 1

Se trató una solución de 5-fluoroindol (5 g, 37,0 mmoles) en DMF (40 ml) a 0°C con anhídrido trifluoroacético (6,1 ml, 42,6 mmoles). Tras 30 minutos, se vertió la reacción en agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío. A continuación, se disolvió el sólido en NaOH acuoso al 10% (200 ml) y se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con DCM y se acidificó con HCl acuoso. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se introdujo en DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío. El material resultante (5 g, 75%) se disolvió en metanol (80 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y después se calentó bajo reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico en forma de un sólido de color melocotón (4,5 g, 83%).

Etapas 2

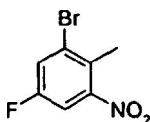
Se añadió una solución de tris(trifluoroacetato) de talio (8,45 g, 15,6 mmoles) en TFA (35 ml) a una solución de metil-éster de ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (2 g, 10,4 mmoles) en TFA (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo resultante se suspendió en agua (25 ml) antes de tratarlo con una solución de yoduro potásico (5,2 g, 31,3 mmoles) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se trató con diclorometano (100 ml) y metanol (5 ml) y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración a través de Celite. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato sódico y solución hipersalina, después se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío. El material resultante se disolvió en metanol (60 ml) y se trató con solución acuosa de NaOH al 40% (60 ml) y después se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM/MeOH (proporción 95:5). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, pentano:EtOAc 75:25), proporcionando 5-fluoro-4-yodo-1H-indol en forma de un sólido marrón pálido (1,05 g, 39%).
RMN δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 6,49-6,52 (m, 1H), 6,95 (dt aparente, $J = 0,4, 8,6$, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H) y 8,35 (s, 1H).

Etapas 3

Una solución de 5-fluoro-4-yodo-1H-indol (1,28 g, 4,90 mmoles) en dioxano (5 ml) se trató con trietilamina (1,0 ml, 7,18 mmoles), acetato de paladio (22,0 mg, 0,098 mmoles) y bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenil (137 mg, 0,40 mmoles) y después se calentó a 80°C . Se añadió una solución de pinacolborano (1 M en THF, 13,0 ml, 13,0 mmoles) mediante jeringa. Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (50 ml) y DCM (50 ml). La mezcla resultante se pasó a través de un cartucho de separación de fases y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, pentano:EtOAc 75:25), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido pardo (1,06 g, 83%).
[M+H] $^+$ 262,1

Ejemplo de referencia 23

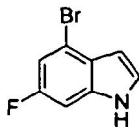
1-Bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno



A una solución de 4-fluoro-2-nitrotolueno (10,0 g, 64,4 mmoles) en ácido trifluoroacético (40 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (12,5 ml) seguido de N-bromosuccinimida (17,2 g, 96,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y agua y se agitó durante 15 minutos. Seguidamente, el producto se extrajo en EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite pálido que se cristalizó al dejar en reposo (11,76 g, 77%). RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 2,59 (s, 3H), 7,50 (dd, J = 2,8, 7,6, 1H) y 7,58 (dd, J = 2,9, 7,4, 1H).

Ejemplo de referencia 24

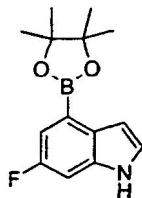
4-Bromo-6-fluoro-1H-indol



A una solución de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (7,49 g, 31,8 mmoles) en dioxano (40 ml) se añadió DMF-DMA (21,0 ml, 158 mmoles) y pirrolidina (2,6 ml, 31,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, proporcionando 1-[2-(2-bromo-4-fluoro-6-nitrofenil)-1-metilvinil]-pirrolidina en forma de un residuo rojo oscuro. A una suspensión de pirrolidina (10,0 g, 31,7 mmoles) y níquel de Raney® (suspensión en H₂O, 15 ml) en MeOH:THF (1:1, 150 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (2,3 ml, 47,4 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, pentano:EtOAc 75:25), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite pálido (2,57 g, 37%). RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 6,57 (t aparente, J = 2,7, 1H), 7,04 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,12 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H) y 8,25 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 25

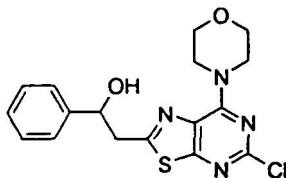
6-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol



A una solución de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (6,0 g, 25,53 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (9,7 g, 38,19 mmoles) en DMSO anhidro (120 ml) se añadieron KOAc (7,5 g, 76,41 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-dicloropaldio (1,0 g, 1,22 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y H₂O. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con H₂O y solución hipersalina, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, pentano:EtOAc 75:25), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,6 g, 61%). RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1,39 (s, 12H), 7,02 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 2,4, 9,9, 1H) y 8,16 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 26

2-(5-Cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-il)-1-fenil-etanol

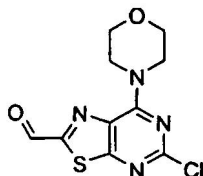


A una solución de 5-cloro-2-metil-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (1,33 g, 4,91 mmoles) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,74 ml, 5,40 mmoles) en THF anhidro (50 ml) se añadió una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,4 ml, 6,0 mmoles) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, y después se añadió rápidamente una solución de benzaldehído (0,65 ml, 6,29 mmoles) en THF anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos, después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y H₂O. Se aisló la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina y después se secó (Na₂SO₄) y se concentró

al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,20 g, 66 %).
 $[M + H]^+$ 377,0

5 **Ejemplo de referencia 27**

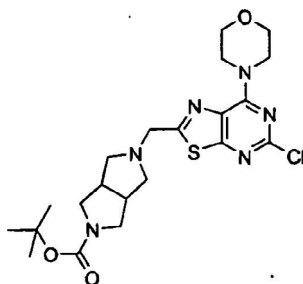
5-Cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-carbaldehído



- 10 A una suspensión de 2-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-il)-1-fenil-etanol (1,1 g, 2,9 mmoles) en tolueno (25 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,11 g, 0,58 mmoles) y la solución resultante se agitó a 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando 5-cloro-7-morfolín-4-il-2-estiril-tiazolo[5,4-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo crudo que se utilizó sin purificación. A una suspensión de 5-cloro-7-morfolín-4-il-2-estiril-tiazolo[5,4-d]pirimidina (2,9 mmoles) en THF (9 ml), acetonitrilo (9 ml) y H₂O (3 ml) se añadieron cloruro de rutenio (III) (18 mg, 0,081 mmoles) y ácido peryódico (1,3 g, 5,80 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de tiosulfato sódico. La fase acuosa se aisló y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,34 g, 42 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,83-3,88 (m, 4 H), 4,06-4,15 (m, 2 H), 4,72 (m, 2 H) y 9,95 (s, 1H).

20 **Ejemplo de referencia 28**

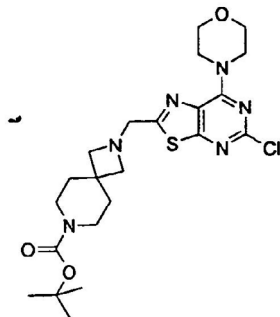
terc-Butil-éster de ácido (5-Cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-carboxílico



- 25 A una solución de 5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-carbaldehído (57 mg, 0,020 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se añadió terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-carboxílico (46 mg, 0,22 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (64 mg, 0,30 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se dividió entre DCM y solución hipersalina. Se aisló la capa orgánica y después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (83 mg, 86%).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,75-2,87 (m, 4 H), 3,23 (m, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,91 (m, 2 H) y 4,31 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 29

terc-Butil-éster de ácido 2-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico



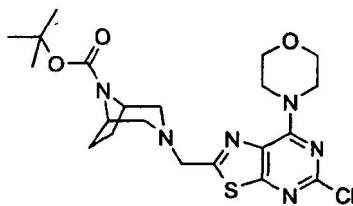
- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando hidrocloreto de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (70 mg, 71 %).

10 $[M + H]^+$ 495,3

Ejemplo de referencia 30

terc-Butil-éster de ácido 3-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-3,8-diaza-bibiclo[3,2]octán-8-carboxílico

15



Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octán-8-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (91 mg, 95 %).

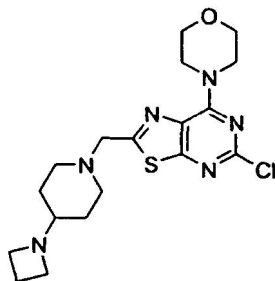
20

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,47 (s, 9 H), 1,90 (m, 2 H), 1,93-2,00 (m, 2 H), 2,54 (bs, 2 H), 2,74 (dd, J = 10,6, 2,6 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,82 (m, 4 H) y 4,12-4,43 (m, 6 H).

Ejemplo de referencia 31

2-(4-Azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina

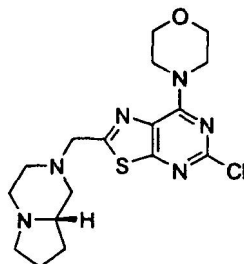
25



Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando 4-azetidín-1-il-piperidina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cremoso (54 mg, 66%).

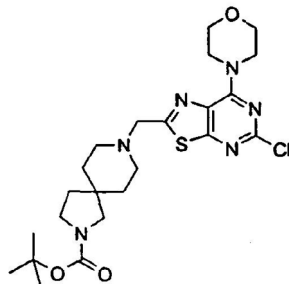
30

$[M + H]^+$ 409,3

Ejemplo de referencia 32**5-Cloro-2-[(S)-1-(hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

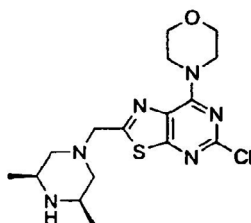
Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando (S)-octahidro-pirroló[1,2-a]pirazina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (34 mg, 43 %).

[M + H]⁺ 395,3

Ejemplo de referencia 33**terc-Butil-éster de ácido 8-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-2,8-diaza-spiro[4,5]decán-2-carboxílico**

Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-2-carboxílico en lugar de hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (81 mg, 80 %).

[M + H]⁺ 509,3

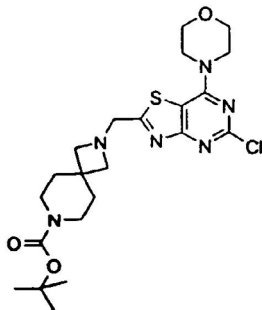
Ejemplo de referencia 34**5-Cloro-2-(cis-3,5-dimetil-piperazín-1-ilmetil)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando cis-2,6-dimetil-piperazina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (32 mg, 42%).

[M + H]⁺ 383,3

Ejemplo de referencia 35

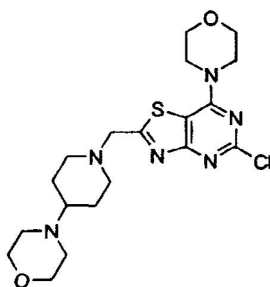
terc-Butil-éster de ácido 2-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico



- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (46,4 mg, 72 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (s, 9 H), 1,73 (t, J = 5,3 Hz, 4 H), 3,08-3,35 (m, 4 H), 3,27-3,37 (m, 4 H), 3,78-3,84 (m, 4 H), 3,90-3,95 (m, 5 H) y 4,07 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 36

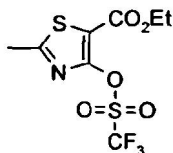
5-Cloro-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-tiazolo[4,5-d]pirimidina



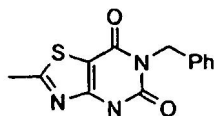
- 15 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando 4-piperidín-4-il-morfolina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cremoso (28 mg, 80 %).
 20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,63 (q, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,92 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 2,34 (t, J = 11,5 Hz, 2 H), 2,60 (m, 4 H), 3,04 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,81-3,86 (m, 4 H) y 3,92-3,98 (m, 6 H).

Ejemplo de referencia 37

- 25 **Etil-éster de ácido 2-metil-4-(trifluorometanosulfonilo)tiazol-5-carboxílico**

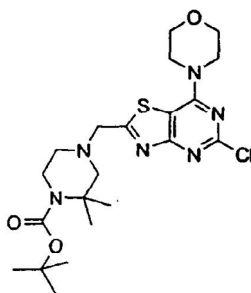


- 30 A una solución de etil-éster de ácido 4-hidroxi-2-metiltiazol-5-carboxílico (1,87 g, 10 mmoles) en DCM (50 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N₂ se añadió trietilamina (2,08 ml, 15 mmoles), seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,85 ml, 11 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,86 g, 90%).
 [M+H]⁺ 320,0

Ejemplo de referencia 38**6-Bencil-2-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidín-5,7-diona**

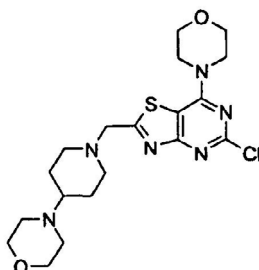
A una solución de etil-éster de ácido 2-metil-4-(trifluorometanosulfonilo)tiazol-5-carboxílico (6,38 g, 20 mmoles) en dioxano (80 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió carbonato de cesio (13,0 g, 40 mmoles), bencilurea (3,3 g, 22 mmoles), Xantfos (0,58 g, 1 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,46 g, 0,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 18 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se vertió sobre agua (500 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró, se recogió el filtrado y se redujo su volumen al vacío hasta aproximadamente un tercio. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,9 g, 72%).

[M+H]⁺ 274,1

Ejemplo de referencia 39**terc-Butil-éster de ácido 4-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-2,2-dimetilpiperazín-1-carboxílico**

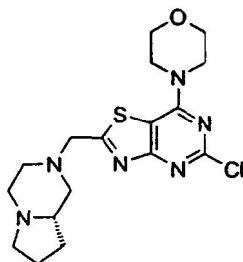
Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido 2,2-dimetilpiperazín-1-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (100 mg, 38 %).

[M+H]⁺ 483,2

Ejemplo de referencia 40**5-Cloro-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-tiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando 4-piperidín-4-il-morfolina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (220 mg, 39 %).

[M+H]⁺ 439,2

Ejemplo de referencia 41**5-Cloro-2-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidina**

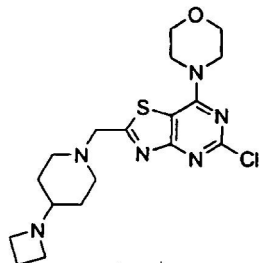
Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín

-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido naranja (131 mg, 46%). ,
[M+H]⁺ 395,4

Ejemplo de referencia 42**4-Azetidín-1-il-piperidina**

A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico (1,75 g, 8,88 mmoles) en dicloroetano (80 ml) se añadió azetidina (0,6 g, 10,53 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,9 g, 18,44 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM y se separaron las capas. La capa orgánica se extrajo adicionalmente con DCM y las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío. El semisólido blanco resultante se suspendió en DCM y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se mezclaron uniformemente, se aisló la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1-carboxílico en forma de sólido blanco (2,0 g, 95%). La desprotección de BOC de terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1-carboxílico (400 mg, 1,67 mmoles) utilizando TFA:DCM (1:4) proporcionó el compuesto del título en forma de aceite amarillo (185 mg, 79%).

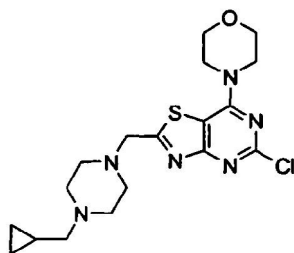
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,04-1,16 (m, 2 H), 1,68 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,98-2,08 (m, 3 H), 2,55 (td, J = 12,1, 2,6 Hz, 2 H), 3,06 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2 H) and 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 4 H).

Ejemplo de referencia 43**2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín

-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando 4-azetidín-1-il-piperidina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (97 mg, 33 %).

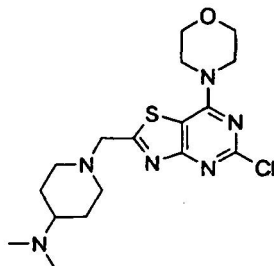
[M+H]⁺ 409,3 (³⁵Cl) y 411,3 (³⁷Cl)

Ejemplo de referencia 44**5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetilpiperazín-1-ilmetil)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidina**

- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando 1-ciclopropilmetilpiperazina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (170 mg, 58 %).

[M+H]⁺ 409,5

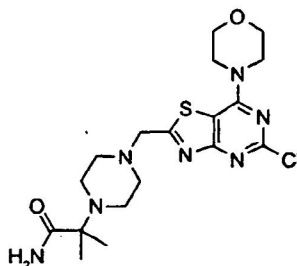
10

Ejemplo de referencia 45**[1-(5-Cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-piperidín-4-il]dimetilamina**

- 15 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando dimetilpiperidín-4-ilamina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido naranja (244 mg, 40 %).

[M+H]⁺ 397,2 (³⁵Cl) y 399,2 (³⁷Cl)

20

Ejemplo de referencia 46**2-[4-(5-Cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-piperazín-1-il]-isobutiramida**

- 25 A una solución de terc-butil-1-piperazincarboxilato (15,0 g) en diclorometano (150 ml) y metanol (150 ml) a 0°C se añadió ácido clorhídrico (40 ml, solución 2 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se redujo al vacío, proporcionando hidrocloreto de terc-butil-1-piperazincarboxilato (17,9 g).

- 30 A una solución de hidrocloreto de terc-butil-1-piperazincarboxilato (17,9 g) en agua (200 ml) a temperatura ambiente se añadió cianuro sódico (3,94 g). A continuación, se añadió una solución de acetona (5,9 ml) en agua (20 ml) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron, se secaron (MgSO₄) y se redujeron al vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazín-1-carboxílico (17,5 g).

- 35 A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazín-1-carboxílico (960 mg) en sulfóxido de metilo (20 ml) a 0°C se añadió carbonato potásico (104 mg). A continuación, se añadió peróxido de hidrógeno (2,0 ml, solución al 27,5% en peso en agua) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante la noche. A la

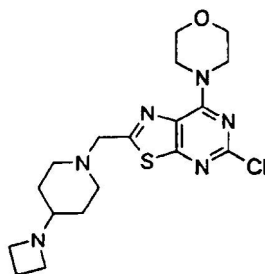
mezcla enfriada se añadió agua y el sólido precipitado se filtró y se secó, rindiendo terc-butil-éster de ácido 4-(1-carbamoil-2-metil-etil)-piperazín-1-carboxílico (677 mg). Se eliminó el grupo BOC utilizando HCl en éter bajo condiciones estándares, proporcionando dihidrocloruro de 2-piperazín-1-il-isobutiramida (600 mg).

- 5 Se prepararon los compuestos del título siguiendo el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(5-cloro-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando 2-piperazín-1-il-isobutiramida en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (71 mg, 36%).
 [M+H]⁺ 440,2

10

Ejemplo de referencia 47

2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina

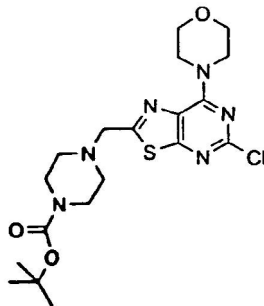


- 15 A una solución de 5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-carbaldehído (308 mg, 1,08 mmoles) en DCE (8 ml) se añadió 4-azetidín-1-ilpiperidina (166 mg, 1,19 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro (297 mg, 1,40 mmoles) y se continuó la agitación durante 18 horas. Se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (263 mg, 60%).
 20 [M+H]⁺ 409,2

Ejemplo de referencia 48

terc-Butil-éster de ácido 4-(5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-piperazín-1-carboxílico

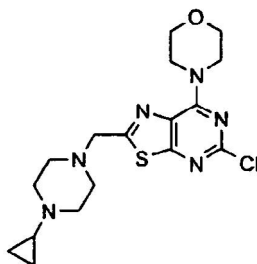
25



Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-(4-azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina utilizando terc-butil-éster de ácido piperazín-1-carboxílico en lugar de 4-azetidín-1-ilpiperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (129 mg, 81 %).
 30 [M+H]⁺ 455,2

Ejemplo de referencia 49

5-Cloro-2-(4-ciclopropilpiperazín-1-ilmetil)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina



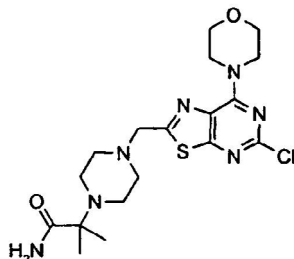
- 35 Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-(4-azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-

iltiazolo[5,4-d]pirimidina utilizando 1-ciclopropilpiperazina en lugar de 4-azetidín-1-ilpiperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (117 mg, 56 %).

$[M+H]^+$ 395,5

5 Ejemplo de referencia 50

2-[4-(5-Cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)piperazín-1-il]-isobutiramida

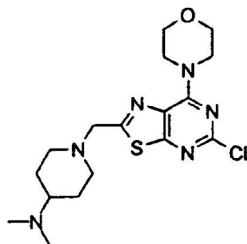


Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-(4-azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina utilizando 2-piperazín-1-ilisobutiramida en lugar de 4-azetidín-1-ilpiperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (70 mg, 46 %).

$[M+H]^+$ 440,3

15 Ejemplo de referencia 51

[1-(5-Cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil)-piperidín-4-il]dimetilamina

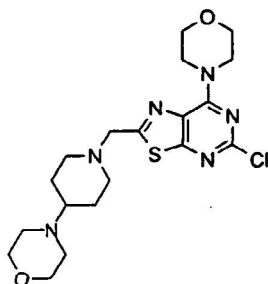


Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-(4-azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina utilizando dimetilpiperidín-4-ilamina en lugar de 4-azetidín-1-ilpiperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (101 mg, 72 %).

$[M+H]^+$ 397,4

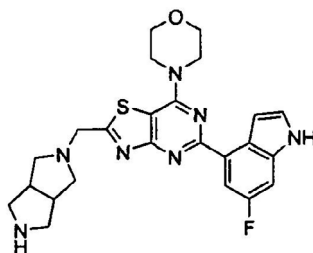
25 Ejemplo de referencia 52

5-Cloro-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina



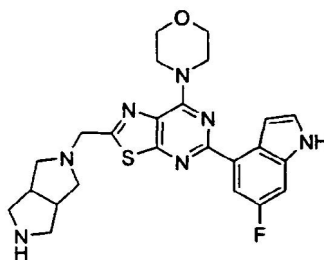
Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-(4-azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-cloro-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina utilizando 4-piperidín-1-ilmorfolina en lugar de 4-azetidín-1-ilpiperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (104 mg, 67 %).

$[M+H]^+$ 397,4

Ejemplo 1**5-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-(hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina**

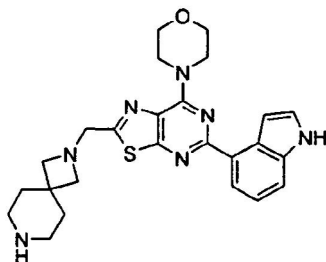
Se produjo este compuesto utilizando el método B de acoplamiento de Suzuki descrito en el Ejemplo de referencia 2, anteriormente, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de una película amarillo pálido (2,0 mg, 16%).

$[M + H]^+$ 480,2 RMN 1H (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 2,63 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 2 H), 3,01 (d, $J = 9,6$ Hz, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 3,20 (dd, $J = 11,8, 4,3$ Hz, 2 H), 3,45-3,54 (m, 2 H), 3,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 4,07 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 4,18 (s, 2 H), 7,24 (dd, $J = 11,3, 2,4$, 1 H), 7,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 3,2, 1$ Hz, 1 H) y 7,88 (dd, $J = 11,3, 2,4$ Hz, 1 H).

Ejemplo 2**5-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-(hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2 (esquema B), seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2) según el Ejemplo de referencia 3. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,0 mg, 16%).

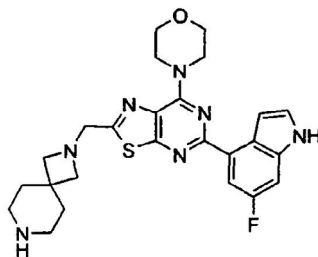
$[M + H]^+$ 480,13 RMN 1H (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 2,57 (dd, $J = 9,6, 5,3$ Hz, 2 H), 2,98 (d, $J = 9,6$ Hz, 2 H), 2,99-3,06 (m, 2 H), 3,13 (dd, $J = 11,7, 5,3$ Hz, 2 H), 3,57 (dd, $J = 11,7, 7,2$ Hz, 2 H), 3,87 (t, $J = 4,7$ Hz, 4 H), 4,06 (s, 2 H), 4,45 (t, $J = 4,7$ Hz, 4 H), 7,22 (dd, $J = 10,6, 2,4$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J = 3,2, 0,9$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H) y 7,77 (dd, $J = 10,6, 2,4$ Hz, 1 H).

Ejemplo 3**2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 2 (esquema B), seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2) según el Ejemplo de referencia 3. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15 mg, 29%).

$[M + H]^+$ 476,3

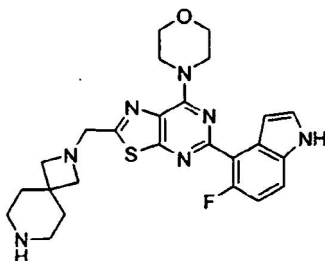
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,74-1,79 (m, 4 H), 2,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 4 H), 3,21 (s, 4 H), 3,88-3,94 (m, 4 H), 3,99 (s, 2 H), 4,45 (m, 4 H), 7,30 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,33 (t, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,49-7,53 (m, 2 H), 8,18 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1 H) y 8,30 (bs, 1 H).

Ejemplo 4**2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 2 (esquema B), seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2) según el Ejemplo de referencia 3. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido gris pálido (20 mg, 58%).

$[M + H]^+$ 494,3

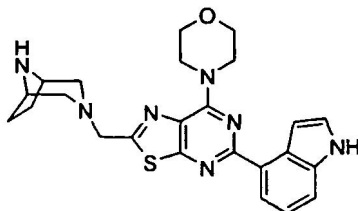
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,77 (t, J = 5,4 Hz, 4 H), 2,79 (t, J = 5,4 Hz, 4 H), 3,21 (s, 4 H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,99 (s, 2 H), 4,45 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,31 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H).

Ejemplo 5**2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2 (esquema B), seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2) según el Ejemplo de referencia 3 y la desprotección de TBDMS utilizando TBAF:THF (1: 10) según el Ejemplo de referencia 4. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido gris (49 mg, 55%).

$[M + H]^+$ 494,3

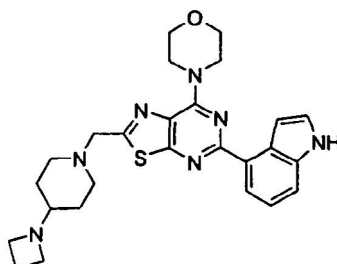
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,75 (t, J = 5,3 Hz, 4 H), 2,78 (t, J = 5,3 Hz, 4 H), 3,20 (s, 4 H), 3,86 (m, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 4,42 (m, 4 H), 6,93 (bs, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1 H) y 8,32 (bs, 1 H).

Ejemplo 6**2-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2 (esquema B), seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2) según el Ejemplo de referencia 3. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,0 mg, 7%).

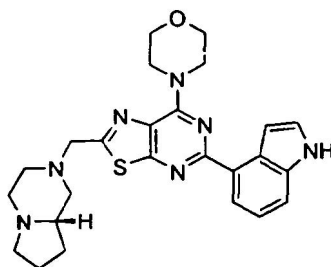
$[M + H]^+$ 462,2

RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,03-2,08 (m, 2 H), 2,27-2,33 (m, 2 H), 2,73 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,03 (dd, J = 12,5, 2,7 Hz, 2 H), 3,83-3,88 (m, 4 H), 4,02 (m, 4 H), 4,45 (m, 4 H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,52 (dt aparente, J = 7,8, 0,9 Hz, 1 H) y 7,98 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 7**2-(4-Azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 2 (esquema B), seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2) según el Ejemplo de referencia 3. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15 mg, 24%).

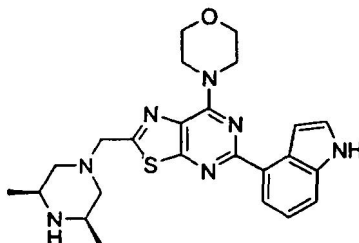
[M + H]⁺ 490,3 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,15-1,29 (m, 2 H), 1,67 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 1,92-2,00 (m, 2 H), 2,23 (t, J = 11,30 Hz, 2 H), 2,86 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 3,21 (m, 3 H), 3,80 (m, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 4,34 (m, 4 H), 7,19 (t aparente, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,45 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) y 11,25 (bs, 1 H).

Ejemplo 8**2-[(S)-1-(Hexahidro-pirrolol[1.2-a]pirazín-2-il)metil]-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2 (esquema B). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (34 mg, 83 %).

[M+H]⁺ 476,2

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,46 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,67-1,93 (m, 3 H), 2,13-2,29 (m, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,96 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,01-3,14 (m, 3 H), 3,86-3,94 (m, 6 H), 4,44 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,47-7,52 (m, 2 H), 8,17 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo 9**2-(3,5-Dimetil-piperazín-1-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina**

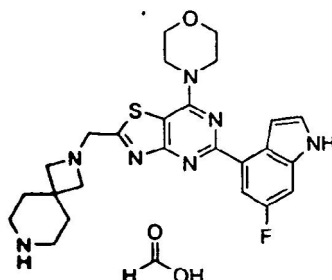
Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2 (esquema B). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (24 mg, 62%).

[M+H]⁺ 464,3

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,86 (t, J = 10,5 Hz, 2 H), 2,86-2,92 (m, 2 H), 2,96-3,06 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 4,44 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,47-7,52 (m, 2 H), 8,17 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo 10

Formato de **2-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina**



- 5 Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2 (esquema A), seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (2:3) según el Ejemplo de referencia 3. Se obtuvo la sal formato del compuesto del título en forma de un sólido cremoso (2,6 mg, 12%).

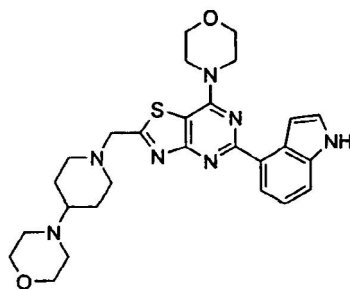
$[M + H]^+$ 494,2

- 10 RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,02 (t, J = 5,6 Hz, 4 H), 3,08-3,14 (m, 4 H), 3,37 (s, 4 H), 3,89 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,07 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,19 (s, 2 H), 7,23 (ddd, J = 10,0, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1 H) y 8,54 (bs, 1 H).

Ejemplo 11

5-(1H-Indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-tiazolo[4,5-d]pirimidina

15

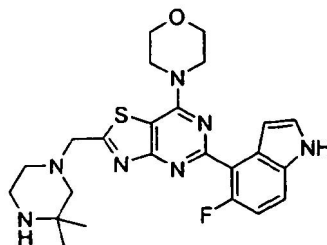


Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo de referencia 2 (esquema A). El compuesto del título se obtuvo en forma de vidrio de color pardo (10 mg, 20%).

- 20 $[M + H]^+$ 520,2 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,41-1,54 (m, 2 H), 1,81 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 2,11-2,22 (m, 1 H), 2,23-2,36 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 4H), 3,02 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,57 (t, J = 4,3 Hz, 4 H), 3,82 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,98 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H) y 11,25 (bs, 1 H).

Ejemplo 12

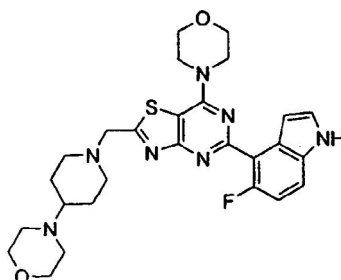
25 **2-(3,3-Dimetilpiperazín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina**



Preparado utilizando el método C de acoplamiento de Suzuki, seguido de TBS y BOC. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (13 mg, 22 %).

$[M+H]^+$ 482,1

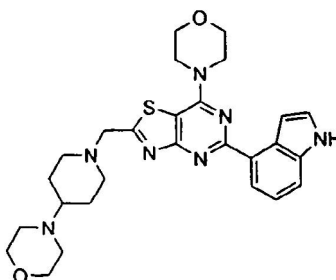
- 30 RMN 1H ($DMSO$, 400 MHz): δ 1,16 (s, 6 H), 2,31-2,38 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 2,87-2,94 (m, 2 H), 3,74-3,80 (m, 4 H), 3,92 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 6,73 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 11,4, 8,8 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,9, 4,0 Hz, 1 H) y 11,28 (s, 1 H).

Ejemplo 13**5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (101 mg, 76%).

$[M+H]^+$ 538,1

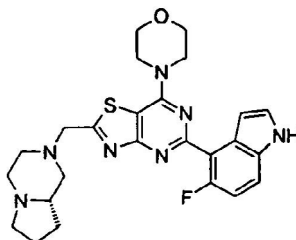
RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 1,42-1,55 (m, 2 H), 1,80 (d, J = 11,8 Hz, 2 H), 2,17 (tt, J = 11,1, 3,6 Hz, 1 H), 2,22-2,31 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 4 H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,58 (m, 4 H), 3,77 (m, 4 H), 3,92 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 6,73 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 11,0, 8,9 Hz, 1 H), 7,43-7,50 (m, 2 H) y 11,27 (bs, 1 H).

Ejemplo 14**5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método F de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (55 mg, 43%).

$[M+H]^+$ 520,2

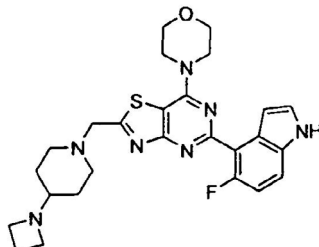
RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,63 (m, 2 H), 1,91 (d, J = 11,8 Hz, 2 H), 2,17-2,28 (m, 1 H), 2,29-2,39 (m, 2 H), 2,53-2,65 (m, 4 H), 3,09 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 3,72-3,78 (m, 4 H), 3,89-3,95 (m, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 4,03-4,08 (m, 4 H), 7,27-7,35 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 8,32 (bs, 1 H) y 8,36 (m, 1 H).

Ejemplo 15**5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-2-[(S)-1-(hexahidro-pirrolol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja (41 mg, 25%).

$[M+H]^+$ 494,1

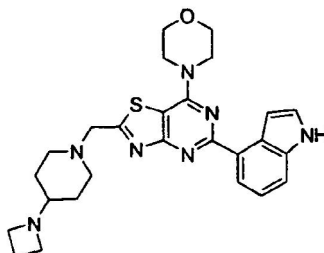
RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,38-1,51 (m, 1 H), 1,71-1,93 (m, 3 H), 2,15-2,28 (m, 3 H), 2,37-2,46 (m, 1 H), 2,60 (td, J = 10,9, 3,0 Hz, 1 H), 2,95-3,16 (m, 4 H), 3,84-3,90 (m, 4 H), 4,00-4,05 (m, 4 H), 4,08 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,09-7,11 (m, 1 H), 7,28 (t, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H) y 8,30 (bs, 1 H).

Ejemplo 16**2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8 mg, 7%).

$[M+H]^+$ 508,16

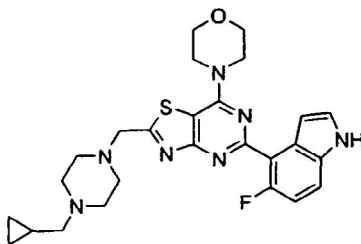
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,37-1,49 (m, 2 H), 1,71-1,79 (m, 2 H), 2,00-2,11 (m, 3 H), 2,37 (td, J = 11,5, 2,3 Hz, 2 H), 2,94-3,01 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 6,9 Hz, 4 H), 3,87 (m, 4 H), 4,01 (m, 6 H), 7,04 (dd, J = 11,2, 8,9 Hz, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,34-7,39 (m, 1 H) y 8,31 (bs, 1 H).

Ejemplo 17**2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método E de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (48 mg, 52%).

$[M+H]^+$ 490,1

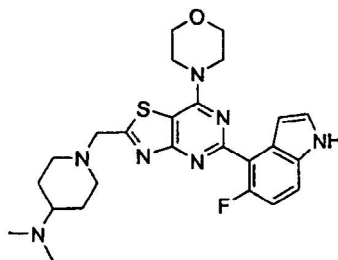
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,37-1,49 (m, 2 H), 1,71-1,79 (m, 2 H), 2,01-2,12 (m, 3 H), 2,37 (td, J = 11,3, 2,3 Hz, 2 H), 2,94-3,01 (m, 2 H), 3,16-3,24 (m, 4 H), 3,89-3,94 (m, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 4,03-4,07 (m, 4 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 7,51 (bd, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 8,31 (bs, 1 H) y 8,36 (m, 1 H).

Ejemplo 18**2-(4-Ciclopropilmetilpiperazín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki mediante desprotección de TBS. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (74 mg, 35 %).

$[M+H]^+$ 508,1

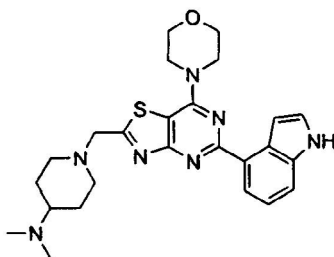
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0,14 (q, J = 5,0 Hz, 2 H), 0,51-0,58 (m, 2 H), 0,84-0,95 (m, 1 H), 2,33 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,58-2,84 (m, 8 H), 3,84-3,90 (m, 4 H), 4,00-4,05 (m, 6 H), 7,04 (dd, J = 11,2, 8,7 Hz, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H) y 8,31 (bs, 1 H).

Ejemplo 19**{1-[5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il}dimetilamina**

Preparado mediante la utilización del método D de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja (67 mg, 45%).

$[M+H]^+$ 496,1

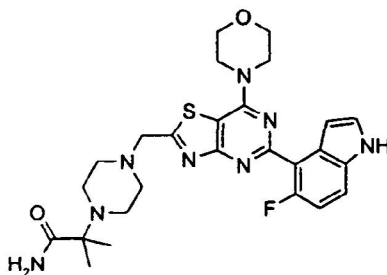
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,56-1,71 (m, 4 H), 1,85-1,93 (m, 2 H), 2,13-2,22 (m, 1 H), 2,32 (s, 6 H), 3,04-3,12 (m, 2 H), 3,87 (m, 4 H), 4,02 (m, 6 H), 7,04 (dd, $J = 11,1, 8,9$ Hz, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,38 (ddd, $J = 8,7, 3,9, 0,9$ Hz, 1 H) y 8,31 (bs, 1 H).

Ejemplo 20**{1-[5-(1H-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il}dimetilamina**

Preparado mediante la utilización del método E de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja (123 mg, 70%).

$[M+H]^+$ 478,1

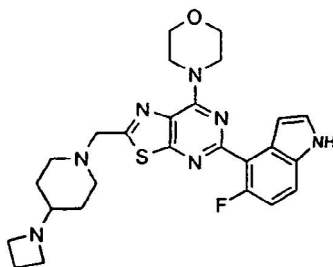
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,58-1,72 (m, 4 H), 1,86-1,93 (m, 2 H), 2,15-2,24 (m, 1 H), 2,33 (s, 6 H), 3,04-3,12 (m, 2 H), 3,89-3,95 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 4,03-4,09 (m, 4 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 8,32 (bs, 1 H) y 8,36 (dd, $J = 7,4, 0,9$ Hz, 1 H).

Ejemplo 21**{2-[4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-d]pirimidín-2-ilmetil]-piperazín-1-il}-isobutiramida**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja (7 mg, 12%).

$[M+H]^+$ 539,3

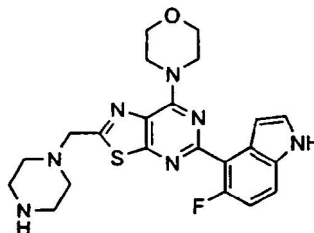
RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 1,10 (s, 6 H), 2,49-2,54 (m, 4 H, hidden), 2,66-2,71 (m, 4 H), 3,76-3,79 (m, 4 H), 3,90-3,93 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 6,72 (m, 1 H), 6,96 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,02 (dd, $J = 11,5, 9,0$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,45 (t, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,48 (ddd, $J = 8,5, 4,1, 1,0$ Hz, 1 H) y 11,27 (s, 1 H).

Ejemplo 22**2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (69 mg, 43%).

$[M+H]^+$ 508,2

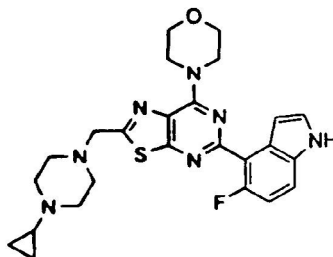
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,35-1,45 (m, 2 H), 1,67-1,74 (m, 2 H), 2,00-2,10 (m, 3 H), 2,28 (td, J = 11,1,2,5 Hz, 2 H), 2,95 (dt, J = 12,1,3,8 Hz, 2 H), 3,19 (t, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,84-3,87 (m, 6 H), 4,39-4,44 (m, 4 H), 6,92-6,94 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,1, 8,9 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 3,8 Hz, 1 H) y 8,34 (bs, 1 H).

Ejemplo 23**5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-piperazín-1-ilmetiltiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki seguido de la desprotección de BOC. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (46 mg, 37 %).

$[M+H]^+$ 454,1

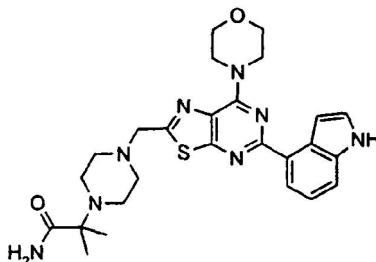
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2,59-2,68 (m, 4 H), 2,96 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,84-3,88 (m, 6 H), 4,39-4,43 (m, 4 H), 6,91-6,94 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,1, 8,6 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,37 (ddd, J = 8,9, 3,5, 0,9 Hz, 1 H) y 8,34 (bs, 1 H).

Ejemplo 24**2-(4-Ciclopropilpiperazín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (63 mg, 46%).

$[M+H]^+$ 494,1

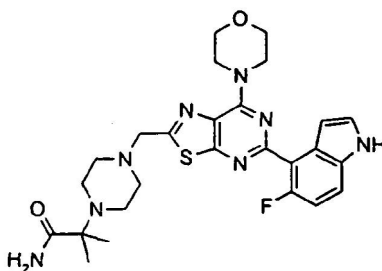
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0,38-0,49 (m, 4 H), 1,64-1,70 (m, 1 H), 2,61-2,75 (m, 8 H), 3,86 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 4,39-4,44 (m, 4 H), 6,92-6,94 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,1, 8,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,37 (ddd, J = 8,9, 3,5, 0,9 Hz, 1 H) y 8,31 (bs, 1 H).

Ejemplo 25**2-{4-[5-(1H-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil]piperazín-1-il}isobutiramida**

Preparado mediante la utilización del método F de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (83 mg, 47%).

$[M+H]^+$ 521,2

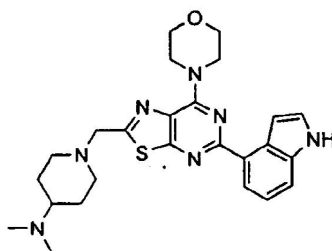
RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 1,10 (s, 6 H), 2,47-2,52 (m, 4 H), 2,62-2,67 (m, 4 H), 3,81 (t, J = 4,5 Hz, 4 H), 3,92 (s, 2H), 4,33-4,38 (m, 4 H), 6,97 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,34-7,36 (m, 1 H), 7,46 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) y 11,31 (bs, 1 H).

Ejemplo 26**2-{4-[5-(5-Fluoro-1H-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil]piperazín-1-il}isobutiramida**

Preparado mediante la utilización del método G de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15 mg, 17%).

$[M+H]^+$ 539,3

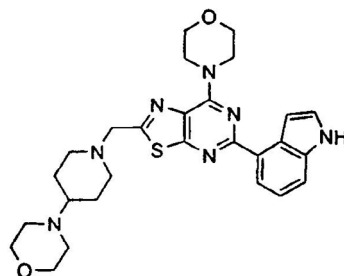
RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 1,09 (s, 6 H), 2,46-2,51 (m, 4 H), 2,60-2,67 (m, 4 H), 3,76 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,27-4,32 (m, 4 H), 6,69-6,71 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 11,1, 8,9 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,44-7,49 (m, 2 H) y 11,31 (bs, 1 H).

Ejemplo 27**{1-[5-(1H-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-d]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il}dimetilamina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (75 mg, 62%).

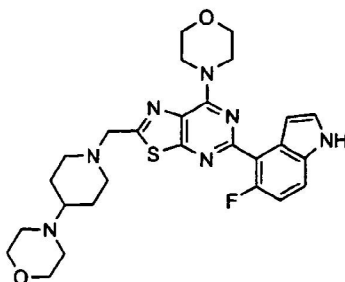
$[M+H]^+$ 478,2

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,59-1,71 (m, 2 H), 1,87 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 2,25 (dt, J = 12,2, 1,8 Hz, 3 H), 2,35 (s, 6 H), 3,07 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,90 (t, J = 4,3 Hz, 4 H), 4,43-4,46 (m, 4 H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,34 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51-7,53 (m, 1 H), 8,18 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) y 8,30 (bs, 1 H).

Ejemplo 28**5-(1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método B de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (38 mg, 64%). $[M+H]^+$ 520,2

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,63 (qd, $J = 11,3, 3,7$ Hz, 2 H), 1,87 (d, $J = 11,3$ Hz, 2 H), 2,18-2,29 (m, 3 H), 2,55-2,59 (m, 4 H), 3,07 (d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 3,72-3,76 (m, 4 H), 3,86 (s, 2 H), 3,90 (t, $J = 5,1$ Hz, 4 H), 4,43-4,47 (m, 4 H), 7,30 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,34 (t, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 7,49-7,53 (m, 2 H), 8,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo 29**5-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina**

Preparado mediante la utilización del método C de acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (27 mg, 45%).

$[M+H]^+$ 538,2

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,63 (qd, $J = 11,3, 3,7$ Hz, 2 H), 1,87 (d, $J = 11,3$ Hz, 2 H), 2,18-2,29 (m, 3 H), 2,55-2,59 (m, 4 H), 3,07 (d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 3,72-3,76 (m, 4 H), 3,84-3,87 (m, 6 H), 4,40 (m, 4 H), 6,92-6,94 (m, 1 H), 7,05 (dd, $J = 11,0, 8,5$ Hz, 1 H), 7,29 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1 H) y 8,24 (bs, 1 H).

Ejemplo 30**Ensayos biológicos**

Los compuestos de la invención, preparados tal como se ha descrito en los Ejemplos anteriores, se sometieron al ensayo biológico siguiente:

Cribado bioquímico de PI3K

Se determinó la inhibición con un compuesto de PI3K en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificado y ATP a una concentración de $1 \mu M$. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100%. La reacción de quinasa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y se terminó la reacción mediante la adición de PBS. A continuación, se determinaron los valores de IC_{50} utilizando un ajuste de curva de dosis-respuesta (pendiente variable). Todos los compuestos sometidos a ensayo presentaban una IC_{50} contra PI3K de 50 nM o inferior. Típicamente, la IC_{50} contra la isoforma p110 δ de PI3K es inferior a 500 nM.

Ejemplo 31**Composición de tableta**

Las tabletas, que pesaban cada una 0,15 g y que contenían 25 mg de un compuesto de la invención, se prepararon de la manera siguiente:

Composición para 10.000 tabletas
Compuesto de la invención (250 g)
Lactosa (800 g)

Almidón de maíz (415 g)
 Polvos de talco (30 g)
 Estearato de magnesio (5 g)

- 5 Se mezclaron el compuesto de la invención, lactosa y la mitad del almidón de maíz. A continuación, se forzó la mezcla a través de un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla. Se suspendió el almidón de maíz (10 g) en agua templada (90 ml). Se utilizó la pasta resultante para granular los polvos. Se secó el granulado y se dividió en fragmentos pequeños en un tamiz de 1,4 mm de tamaño de malla. Se añadió la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se mezcló cuidadosamente y se procesó para formar tabletas.

Ejemplo 32 **Formulación inyectable**

[0252]

Compuesto de la invención	200mg
Solución de ácido hidroclicóric 0,1 M o	
Solución de hidróxido sódico 0,1 M c.s. para pH	4,0 a 7,0
Agua estéril c.s. para	10 ml

- 10 Se disolvió el compuesto de la invención en la mayor parte del agua (a 35°C-40°C) y se ajustó el pH a un valor entre 4,0 y 7,0 con el ácido hidroclicóric o el hidróxido sódico según resultase apropiado. A continuación, se enrasó el lote al volumen final con agua y se filtró a través de un filtro microporoso estéril en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se selló con cierres estériles y sellos.

Ejemplo 33 **Inyección intramuscular**

Compuesto de la invención	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Agua para inyección, c.s. para	3,00 ml

- 25 Se disolvió el compuesto de la invención en el glicofurol. A continuación, se añadió el alcohol bencílico y se disolvió, y se añadió agua hasta 3 ml. Seguidamente, se filtró la mezcla a través de un filtro microporoso estéril y se selló en viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

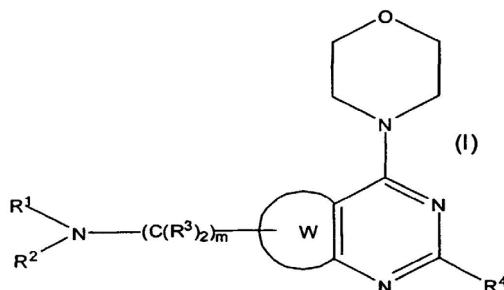
Ejemplo 34 **Formulación de jarabe**

Compuesto de la invención	250 mg
Solución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato sódico	0,005 g
Saborizante	0,0125 ml
Agua purificada, c.s. para	5,00 ml

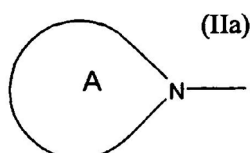
- 40 Se disolvió el compuesto de la invención en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. A continuación, se añadió una solución acuosa del benzoato sódico a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el saborizante. Se enrasó hasta el volumen final con agua purificada y se mezcló uniformemente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es una tiazolopirimidina de fórmula (I):



en la que: W representa un anillo tiazol, R^1 y R^2 forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo con la fórmula (IIa) siguiente:



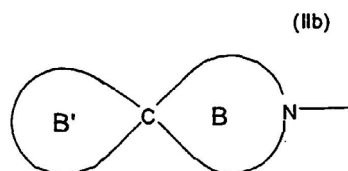
en la que A se selecciona de entre:

(a) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, encontrándose el anillo no sustituido o sustituido,

(b) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, encontrándose el anillo fusionado con un segundo anillo seleccionado de entre un anillo heterocíclico nitrogenados saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, un anillo heterocíclico oxigenado saturado de 5 a 7 elementos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos y un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, formando un sistema de anillos heteropolicíclico, encontrándose el sistema de anillos heteropolicíclico no sustituido o sustituido,

(c) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O y que además comprende unir dos átomos constituyentes del anillo, un grupo de cabeza de puente seleccionado de entre $-(CR'_2)_n-$ y $-(CR'_2)_r-O-(CR'_2)_s-$, en los que cada R' es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 , n es 1, 2 ó 3, r es 0 ó 1 y s es 0 ó 1, encontrándose las posiciones anulares restantes no sustituidas o sustituidas, y

(d) un grupo de fórmula (IIb):



en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O, y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico oxigenado saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido,

o uno de entre R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_6 y el otro de entre R^1 y R^2 se selecciona de entre un grupo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo hetrocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo heterocíclico saturado de 4 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, y un grupo alquilo

C₁-C₆ que se encuentra sustituido con un grupo seleccionado de entre un grupo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, y un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 12 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido.

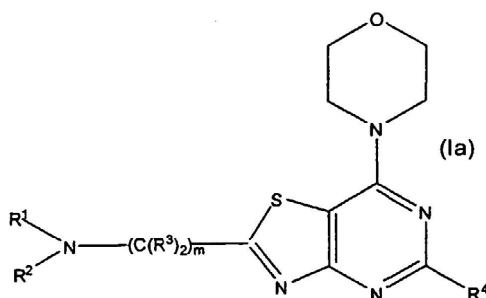
m es 0, 1 ó 2,

R³ es H o alquilo C₁-C₆, y

R⁴ es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido,

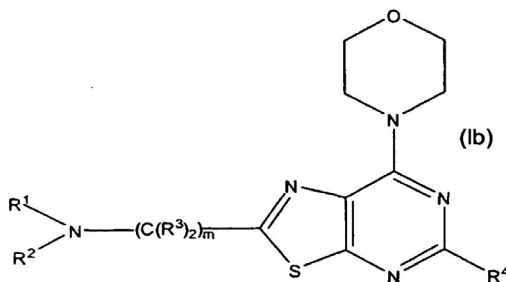
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la tiazolopirimidina es de fórmula (1a):



en la que R¹, R², R³, R⁴ y m son tal como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la tiazolopirimidina es de fórmula (1b):



en la que R¹, R², R³, R⁴ y m son tal como se ha definido en la reivindicación 1.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre CN, halo, -C(O)NR², haloalquilo C₁-C₆, -SO₂R-SO₂NR² y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S, en el que R es H o alquilo C₁-C₆.

5. Compuesto que se selecciona de entre:

5-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 5-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-5-(1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-(4-Azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-5-(1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-[(*S*)-1-(Hexahidro-pirrol[1,2-*a*]pyrazin-2-il)metil]-5-(1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-(3,5-Dimetil-piperazín-1-ilmetil)-5-(1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-5-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-*d*]pirimidina
 formate;
 5-(1*H*-Indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-il-piperidín-1-ilmetil)-tiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 2-(3,3-Dimetilpiperazín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 5-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 5-(1*H*-Indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 5-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-[(*S*)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-*a*]pyrazin-2-il)metil]-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-*d*]pirimidina;

- 2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 2-(4-Ciclopropilmetilpiperazin-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-*d*]pirimidina;
 {1-[5-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-*d*]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il} dimetil
 5 amina;
 {1-[5-(1*H*-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[4,5-*d*]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il} dimetilamina;
 2-{4-[5-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-tiazolo[4,5-*d*]pirimidín-2-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
 2-(4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 5-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-piperazin-1-ilmetiltiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 10 2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-ilmetil)-5-(5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 2-{4-[5-(1*H*-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-*d*]pirimidín-2-ilmetil]piperazin-1-il}-isobutiramida;
 2-{4-[5-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-*d*]pirimidín-2-ilmetil]piperazin-1-il}-isobutiramida;
 {1-[5-(1*H*-Indol-4-il)-7-morfolín-4-iltiazolo[5,4-*d*]pirimidín-2-ilmetil]piperidín-4-il} dimetilamina;
 5-(1*H*-Indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina; and
 15 5-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-7-morfolín-4-il-2-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-ilmetil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
6. Composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, a modo de ingrediente activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 20 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la utilización en un método de tratamiento médico del cuerpo humano o animal mediante terapia.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que aparece como consecuencia del crecimiento, función o comportamiento celulares anormales asociados a la PI3 quinasa.
- 25 9. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o trastorno que aparece como consecuencia del crecimiento, función o comportamiento celulares anormales asociados a la PI3 quinasa.
10. Utilización según la reivindicación 9, en la que el medicamento está destinado al tratamiento de cáncer, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos.
- 30