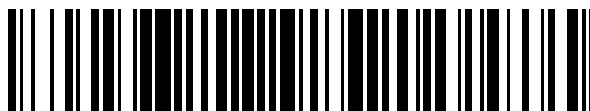


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 062**

51 Int. Cl.:
C07D 417/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07718125 .3**
96 Fecha de presentación: **11.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1981884**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Compuestos de tiazol como inhibidores de proteína cinasa B (PKB)**

30 Prioridad:
18.01.2006 US 759546 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

73 Titular/es:
**AMGEN, INC (100.0%)
PATENT OPERATIONS, M/S 28-2-C ONE AMGEN
CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CALIFORNIA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:
**ZENG, QINGPING;
ALLEN, JOHN G.; BOURBEAU, MATTHEW P.;
DOMINGUEZ, CELIA; FOTSCH, CHRISTOPHER H.;
HAN, NIANHE; HONG, FANG-TSAO;
HUANG, XIN; LEE, MATTHEW R.;
LI, AIWEN; LIU, QINGYIAN;
RIDER, JAMES T.; TADESSE, SEIFU;
TASKER, ANDREW S.; VISWANADHA;
WANG, XIANGHONG; WEILER, KURT E.;
WOHLHIETER, GEORGE E.; YAO, GUOMIN y
YUAN, CHESTER CHENGUANG**

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

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).

ES 2 389 062 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tiazol como inhibidores de proteína cinasa B (PKB)

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a compuestos de tiazol útiles para tratar enfermedades mediadas por la proteína cinasa B (PKB). La invención también se refiere al uso terapéutico de dichos compuestos de tiazol y composiciones de los mismos en el tratamiento de estados patológicos asociados con crecimiento celular anormal, cáncer, inflamación y trastornos metabólicos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas cinasas representan una familia extensa de proteínas que tienen una función central en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de dichas cinasas incluye ab1, ber-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, fit-1, Fps, Frk, Fyn, GSK3 α , GSK3 β , Hck, IGF1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, MK2, MSK1, p38, PDGFR, PIK, PKB, PKA, PIM1, PIM2, PRAK, PRK2, PKC, PYK2, P70S6, ROCK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de dichas cinasas se ha convertido en un enfoque terapéutico importante.

- 20 La AKT (también conocida como proteína cinasa B (PKB) o RAC-PK), incluyendo tres isoformas AKT1/PKB α /RAC-PK α , AKT2/PKB α /RAC-PK β , AKT3/PKB γ /RAC-PK γ , se ha identificado como una serina/treonina proteína cinasa. Testa y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, 10983-10985; Brazil y col., *Trends Biochem Sci.*, 2001, 11, 657-64; Lawlor y col., *J. Cell Sci.*, 2001, 114, 2903-2910; Cheng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 9267-9271; Brodbeck y col., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 9133-9136. La PKB media muchos efectos de IGF-1 y otros factores de crecimiento sobre el crecimiento del tumor y la inhibición de la apoptosis. Nicholson y col., *Cell. Signal.*, 2002, 14, 381-395. La PKB tiene un papel importante en la proliferación celular, la apoptosis y la respuesta a la insulina. Por estas razones, la modulación de las PKB es de interés en el tratamiento de tumorigénesis, proliferación celular anormal y diabetes.

- 25 La estructura molecular de las PKB comprende un sitio regulador cerca del extremo carboxi terminal del polipéptido, un dominio catalítico con un bucle de activación que tiene una treonina y un dominio de homología de pleckstrina en el extremo amino terminal. El dominio de homología de pleckstrina permite el anclaje de la enzima a la membrana celular a través de la interacción con fosfolípidos, que desencadenan la activación de las PKB. El papel del dominio de homología de pleckstrina requiere la fosforilación de fosfatidilinositol en la posición D-3 por medio de la fosfatidilinositol 3-cinasa PI3K, una proteína de dominio SH2 que se asocia con el receptor de tirosinas cinasas activado, particularmente IGF-1R. En particular, la fosfoinositol-3-cinasa, cuando está activada por el receptor de tirosina cinasa, cataliza la síntesis de fosfoinositol-3,4-difosfato y fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato. El dominio de homología de pleckstrina se une a 3-fosfoinosítidos, que son sintetizados por PI3K por estimulación mediante factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de nervios (NGF) y el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1). Kulik y col., *Mol. Cell. Biol.*, 1997, 17, 1595-1606; Hemmings, *Science*, 1997, 275, 628-630; Datta y col., *Genes Dev.*, 1999, 13, 2905-2927. La unión de lípidos al dominio de homología de pleckstrina promueve la translocación de PKB a la membrana plasmática. La activación posterior de PKB tiene lugar mediante la fosforilación mediante otra proteína cinasa, PDK1 en Thr308, Thr309 y Thr305 para las isoformas de PKB α , β y γ , respectivamente. Una tercera etapa de activación está catalizada por una cinasa que fosforila Ser473, Ser474 o Ser472 en los extremos C terminales de PKB α , β y γ , respectivamente. 40 Se ha identificado que la actividad de Ser473 cinasa está asociada con la membrana plasmática y no es debida a la actividad de cinasa de PKB y PDK1. Hill y col., *Current Biology*, 2002, 12, 1251-1255; Hresko y col., *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 21615-21622. El proceso produce la forma completamente activada de PKB.

- 45 La activación de PKB también puede tener lugar mediante inhibición de fosfatasaes específicas de fosfoinosítido D-3, PTEN, que es una fosfatasa FYVE finger asociada a membrana inactivada comúnmente en muchos cánceres debido a la alteración genética, incluido el cáncer de próstata. Besson y col., *Eur. J. Biochem.*, 1999, 263, 605-611; Li y col., *Cancer Res.*, 1997, 57, 2124-2129.

El dominio catalítico de PKB es responsable de la fosforilación de serina o treonina en la proteína diana.

- 50 Una vez activada, la PKB media varias funciones celulares, incluidas la proliferación, el crecimiento celular y la promoción de supervivencia. La transferencia del gel akt mediada por adenovirus, intracoronaria, al corazón limita la magnitud del infarto después de una lesión de isquemia-reperfusión *in vivo*. Miao y col., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2000, 32, 2397-2402. Se ha informado que la función antiapoptótica de PKB está mediada por su capacidad para fosforilar moléculas reguladoras de la apoptosis, incluidas BAD, caspase 9, IKK- y el factor de transcripción Forkhead FKHRL1. Datta y col., en 2905. La señalización de PKB también está implicada en la regulación del tamaño del órgano (Verdu y col., *Nat. Cell. Biol.*, 1999, 1, 500-506), homeostasis de glucose (Czech y col., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 1865-1868), tono vasomotor (Luo, y col. *J. Clin. Invest.* 1999, 106, 493-499) y angiogénesis (Kureishi y col., *Nat. Med.*, 2000, 6, 1004-1010).

Las manifestaciones de regulación de PKB alterada aparecen en lesión y enfermedad, siendo el papel más

importante en cáncer. La actividad de la cinasa PKB está activada constitutivamente en tumores con mutación PTEN, la mutación y sobreexpresión de PI 3-cinasa y la sobreexpresión del receptor de tirosina cinasa. La PKB es también un mediador de las funciones celulares normales en respuesta a la señalización del factor de crecimiento. Se encontró que la expresión del gen PKB amplifica en un 15 % los casos de carcinoma de ovarios en seres humanos. Cheng y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 9267-9271. Se ha encontrado también que la PKB está sobreexpresada en el 12 % de los cánceres de páncreas. Cheng y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, 93, 3636-3641. En particular, la PKB β es sobreexpresada en el 12 % de carcinomas de ovario y en el 50 % de tumores no diferenciados, sugiriendo que la PKB puede estar asociada con la agresividad del tumor. Bellacosa y col., *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 280-285. La PKB es también un mediador de las funciones celulares normales. Khwaja, *Nature*, 1999, 401, 33-34; Yuan y col., *Oncogene*, 2000, 19, 2324-2330; Namikawa y col., *J. Neurosci.*, 2000, 20, 2875-2886.

La elucidación del papel de PKB en el aumento del crecimiento y la inhibición de apoptosis es complicado por los muchos sustratos de proteínas de PKB, incluidos BAD, Forkhead (familia FOXO), GSK3, tuberina (TSC2), p27 Kip1, p21Cip1/WAF1, Raf, Caspase-9 y Mdm2. Liny y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2001, 98, 7200-7205; Blume-Jensen y col., *Nature* 2001, 411, 355-365; Vivanco y col., *Nat. Rev. Cancer*, 2002, 2, 489-501.

Las diversas PKB varían en su abundancia en distintos tipos de células de mamíferos. Por ejemplo, la PKB β es especialmente abundante en tejidos de respuesta a la insulina, que incluyen grasa parada; la PKB α está muy expresada en la mayor parte de los tejidos; y la PKB γ es más abundante en cerebro y testículos.

La modulación de PKB por parte de moléculas pequeñas puede lograrse identificando compuestos que se unen a, y activan o inhiben, una o varias PKB. Cao y col. en la Publicación de Estados Unidos N° 2004/0122016, publicada el 24 de junio de 2004, divulga determinados derivados de tiofeno y análogos de tiofeno como inhibidores de proteínas cinasas. En particular, la divulgación trata de composiciones eficaces como inhibidores de la proteína formadora de helice superenrollada asociada a Rho serina/treonina cinasa (ROCK), la cinasa reguladora de la señal extracelular (ERIC), la glucógeno sintasa cinasa (GSK) y miembros de la subfamilia AGC de proteínas cinasas. *Id.* en 4. La subfamilia AGC de cinasas incluye la proteína cinasa A (PKA), PDK, p70^{S6K}-1, p70^{S6K}-2 y PKB. *Id.*

Se ha informado que la triciribina inhibe el crecimiento celular en células que sobreexpresan PKB β , células transformadas y que es eficaz a concentraciones de 50 nM. Yang y col., *Cancer Res.*, 2004, 64, 4394-4399.

En otro trabajo, patente de Estados Unidos N° 5.232.921, publicado el 3 de agosto de 1993, se divulgan derivados de tiazol que son activos sobre el sistema colinérgico. La patente no trata la modulación de PKB.

La Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2005/0004134, publicado el 6 de enero de 2005, divulga determinados derivados de tiazol, un procedimiento para obtenerlos y composiciones farmacéuticas que los contienen. Los derivados se describen como antagonistas de adenosina útiles en la prevención y/o tratamiento de trastornos cardíacos y circulatorios, trastorno degenerativos del sistema nervioso central, trastornos respiratorios y muchas enfermedades para las que es adecuado un tratamiento diurético.

Los derivados de tiazol se sintetizaron y se usaron para tratar afecciones aliviadas por antagonismo de un receptor 5-HT2b en la Publicación Internacional N° WO 03/068227. También se prepararon y se analizaron como fungicidas aminopirimidinas sustituidas con tiazolilo en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2005/0038059, publicada en febrero de 2005. También se sintetizaron derivados de tiazol por Sanner y col. y se indicó que tenían actividad inhibidora de cdk5, cdk2 y GSK-3. Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2003/0078252, publicada el 24 de abril de 2003.

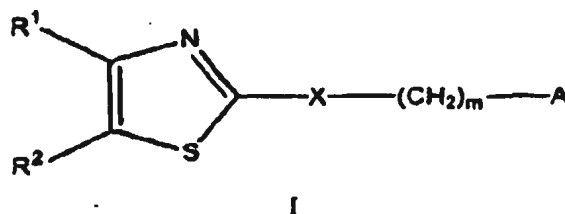
En el documento WO 2006/044860, publicado el 27 de abril de 2006 y en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2006/0154961, publicada el 13 de julio de 2006 se divulgan compuestos de tiadiazol útiles para tratar enfermedades mediadas por la PKB.

Existe la necesidad de nuevos compuestos que puedan usarse para modular la PKB y que puedan usarse para tratar diversas afecciones patológicas asociadas con la PKB.

Sumario de la invención

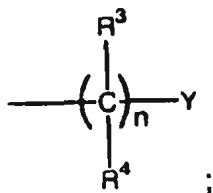
La invención abarca compuestos nuevos útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PKB. La invención también abarca el uso terapéutico de dichos compuestos y composiciones de los mismos en el tratamiento de estados patológicos asociados con un crecimiento celular anormal, tal como cáncer, o estados patológicos metabólicos, tales como diabetes o inflamación. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la invención y el uso de los compuestos en la preparación de medicamentos para tratar diversas afecciones y estados patológicos.

Un aspecto la invención comprende un compuesto de Fórmula I



en la que:

A es



5 Y es -N(R⁵)R⁶;

X es N(R⁷);

R¹ es R⁸, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, alquinilo C₂-C₆, hidroxialquinilo C₂-C₆ o -C≡N;

R² es arilo o heteroarilo;

R³ es -H o alquilo C₁-C₆;

10 R⁴ es -(CR⁹R¹⁰)ᵢ(arilo) o -(CR⁹R¹⁰)ᵢ(heteroarilo);

R⁵ es -H o alquilo C₁-C₈;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de -H o alquilo C₁-C₈;

R⁸ es -H, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)arilo, arilo o heteroarilo; y

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de -H, alquilo C₁-C₆ o arilo;

15 en la que m es 1; n es 1; y t es 1;

en la que cada uno de los restos alquilo, arilo y heteroarilo anteriores está opcional e independientemente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

amino,

20 alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, pudiendo estar cada uno de los mismos interrumpidos con uno o varios heteroátomos,

ciano,

halo,

hidroxilo,

nitro, o

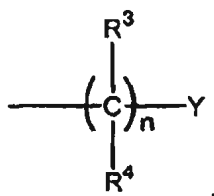
25 -O-arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo,

en el que arilo es un anillo o un sistema anular carbocíclico que contiene de 6 a 14 átomos anulares, en el que al menos un anillo es aromático, y

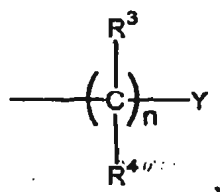
30 en el que heteroarilo es un grupo arilo en el que uno o varios, pero no todos, de los átomos de carbono anulares de cualquier anillo, sea aromático o no, está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es



y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es heteroarilo, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo) o $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (heteroarilo), m, n y t son 1, y R^5 , R^6 y R^7 son $-\text{H}$, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

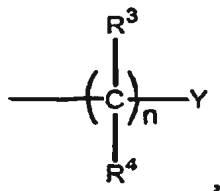
En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es



5

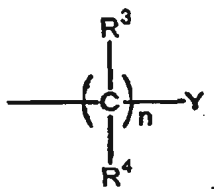
y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo monocíclico) o $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (heteroarilo bicíclico), m, n y t son 1, y R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son $-\text{H}$.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es



- 10 y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo monocíclico) o $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (heteroarilo bicíclico), m, n y t son 1, y R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son $-\text{H}$, en la que el grupo heteroarilo bicíclico de R^2 es isoquinolinilo, 1H-indazolilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, ftalazinilo, indolin-2-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo o 1,6-naftiridinilo; y el grupo arilo monocíclico de R^4 es fenilo, clorofenilo, (trifluorometil)fenilo o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-fenilo, o el
- 15 grupo heteroarilo bicíclico de R^4 es 1H-indolilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo bicíclico de R^2 es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metilamino-1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-hidroxifalazin-6-ilo, ftalazin-6-ilo, indolin-2-on-5-ilo, 3-metilindolin-2-on-5-ilo, 3-(furan-2-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3-(1H-imidazol-5-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ilo,
- 20 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-6-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ilo o 1,6-naftiridin-2-ilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo monocíclico de R^4 es fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 4-(trifluorometil)fenilo, o el grupo heteroarilo bicíclico de R^4 es 1H-indol-3-ilo.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es

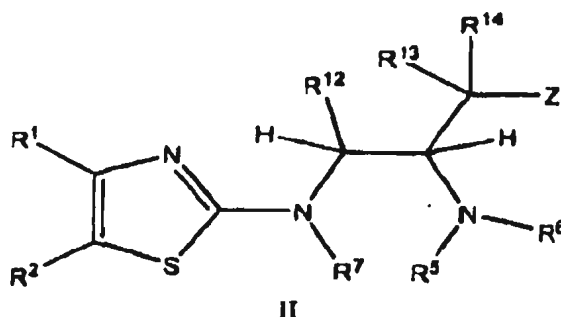


25

y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo monocíclico), m, n y t son 1, y R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son $-\text{H}$, en la que el grupo heteroarilo de R^2 es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo o 1,6-naftiridin-2-ilo, y el grupo arilo monocíclico de R^4 es 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 4-(trifluorometil)fenilo.

- 30 En otras realizaciones, la invención comprende un compuesto de fórmula I que tiene cualquiera de las características de cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente en la que R^1 es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, -

- CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, furanilo, fenilo, piridilo o -C≡N. En algunas de dichas realizaciones, R¹ es -H, -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH o furan-2-ilo. En otras realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, furanilo, fenilo, piridilo o -C≡N. En algunas de dichas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH o furan-2-ilo. En otras realizaciones, R¹ es -(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)arilo, arilo, heteroarilo, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ o -C≡N. En algunas de dichas realizaciones R¹ es -(alquilo C₁-C₆), arilo, heteroarilo, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ o -C≡N. En otras realizaciones más, R¹ es -(alquilo C₁-C₆), heteroarilo o -CHR¹¹-O-R⁸.
- En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es arilo, X es -N(R⁷); R² es heteroarilo y m es 1.
- En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es arilo, X es -N(R⁷); R² es heteroarilo bicíclico, m es 1 y R⁷ es -H.
- En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es un arilo monocíclico, X es -N(R⁷), R¹ es -H, R² es tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, m es 1 y R⁷ es -H.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula II



en la que:

- R¹ es -H, halo, -OR⁸, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, -(haloalquil C₁-C₆)-O-R⁸, -(alquenil C₂-C₆)-O-R⁸, -(alquil C₁-C₆)N(R⁷)₂, -(alquil C₁-C₆)arilo, -C(O)R⁸, -C(O)O-R⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, alquinilo C₂-C₆, (alquinil C₂-C₆)-O-R⁸, -C≡N, -(alquinil C₂-C₆)(cicloalquilo C₃-C₈), -(alquinil C₂-C₆)(cicloalquenilo C₅-C₈), -(alquinil C₂-C₆)N(R⁷)S(O)₂-R⁸, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;
- R² es un sistema anular carbocíclico o es un sistema anular heterocíclico;
- R⁵ es -H o alquilo C₁-C₈;
- R⁶ y R⁷, en cada aparición, se seleccionan independientemente de -H o alquilo C₁-C₈;
- R⁸ se selecciona de -H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)arilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo C₁-C₆ o -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo o heterociclilo;
- R⁹ y R¹⁰, en cada aparición, y R¹¹, se seleccionan independientemente de -H, alquilo C₁-C₆ o arilo;
- R¹² es -H, -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;
- R¹³ es -H o alquilo C₁-C₆;
- R¹⁴ es -H, -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;
- cada t se selecciona independientemente de 0, 1, 2 ó 3; y
- Z es arilo o heteroarilo;
- en la que cada uno de los restos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo y anillos heterocíclicos y

carbocíclicos anteriores están opcional e independientemente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

amino,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, en la que cada uno de los mismos puede estar interrumpido con uno o varios heteroátomos,

ciano,

halo,

hidroxilo,

nitro,

oxo,

-NH(CO)-O-(alquil C₁-C₆)arilo, -NH(CO)-O-(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(CO)-O-(alquil C₁-C₆)arilo, -N(alquil C₁-C₆)(CO)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -(alquenil C₂-C₄)heterociclilo o -(alquenil C₂-C₄)cicloalquilo u

-O-arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, estereoisómero o mezcla de los mismos,

en la que el arilo es un anillo o sistema anular carbocíclico que contiene de 6 a 14 átomos anulares, en el que al menos un anillo es aromático,

en los que heteroarilo es un grupo arilo en el que uno o varios, pero no todos, los átomos de carbono anulares de cualquier anillo, sea aromático o no, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

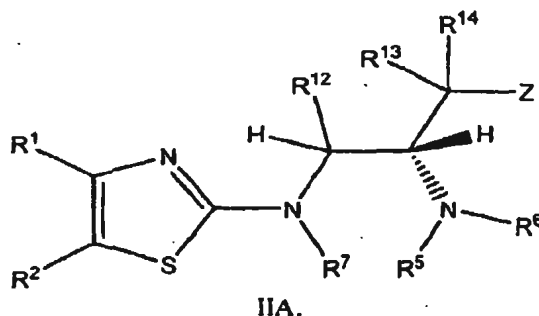
en la que cicloalquilo es un hidrocarburo no aromático insaturado o saturado que forma al menos un anillo que comprende de 3 a 10 átomos de carbono,

en la que el sistema anular carbocíclico es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que todos los átomos anulares son átomos de carbono,

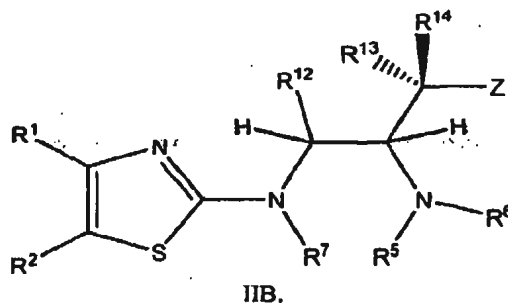
en la que el sistema anular heterocíclico es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que 1 a 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O o S, y

en la que el heterociclilo es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que 1 a 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O o S.

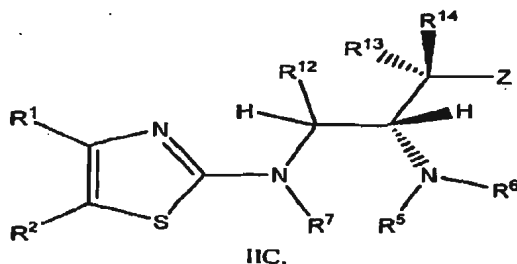
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIA



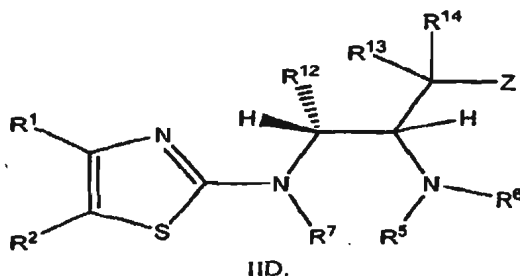
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIB



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIC

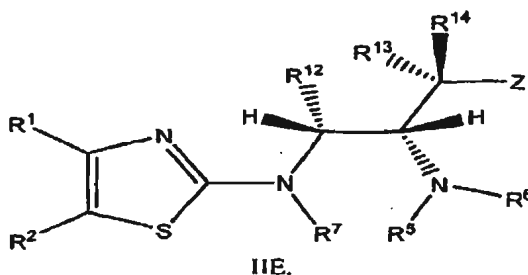


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IID



5

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIE



En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹ es -H.

10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹² es -H o alquilo (C₁-C₆). En algunas de dichas realizaciones, R¹² es -H o metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹³ es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹⁴ es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹⁴ es -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸ o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸.

15 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹⁴ se selecciona de -H, metilo, etilo, propilo, etenilo, propenilo, hidroximetilo, metoximetilo, -CH₂-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), 1-hidroxietilo o metoximetoxi.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, Z se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido, indolilo

opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o tiofenilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, Z se selecciona de fenilo, indolilo, naftilo, piridilo o tiofenilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de -Cl, -F, -CF₃, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquil C₁-C₆)-Cl, -O-(alquil C₁-C₆)-OH, -alquilo C₁-C₆, -OCF₃, -NH(CO)-O-(alquil C₁-C₆)arilo o -NH(CO)-O-(alquilo C₁-C₆).

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, Z se selecciona de fenilo, indolilo, naftilo, piridilo, tiofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-(3-cloropropoxi)fenilo, 4-(3-hidroxipropoxi)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3, 5-difluorofenilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 5-metoxi-6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 3-hidrox-4-trifluorometilfenilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo o un fenilo sustituido en la posición 4 con -NH-C(O)-O-CH₂-fenilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R⁷ es H. En algunas de dichas realizaciones, R⁵ y R⁶ son ambos H.

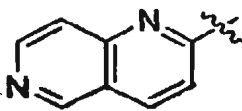
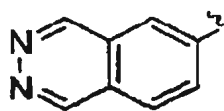
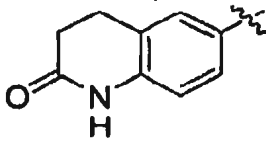
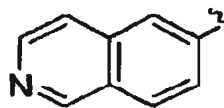
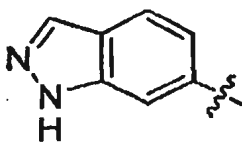
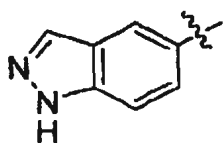
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R⁵ y R⁶ son ambos H.

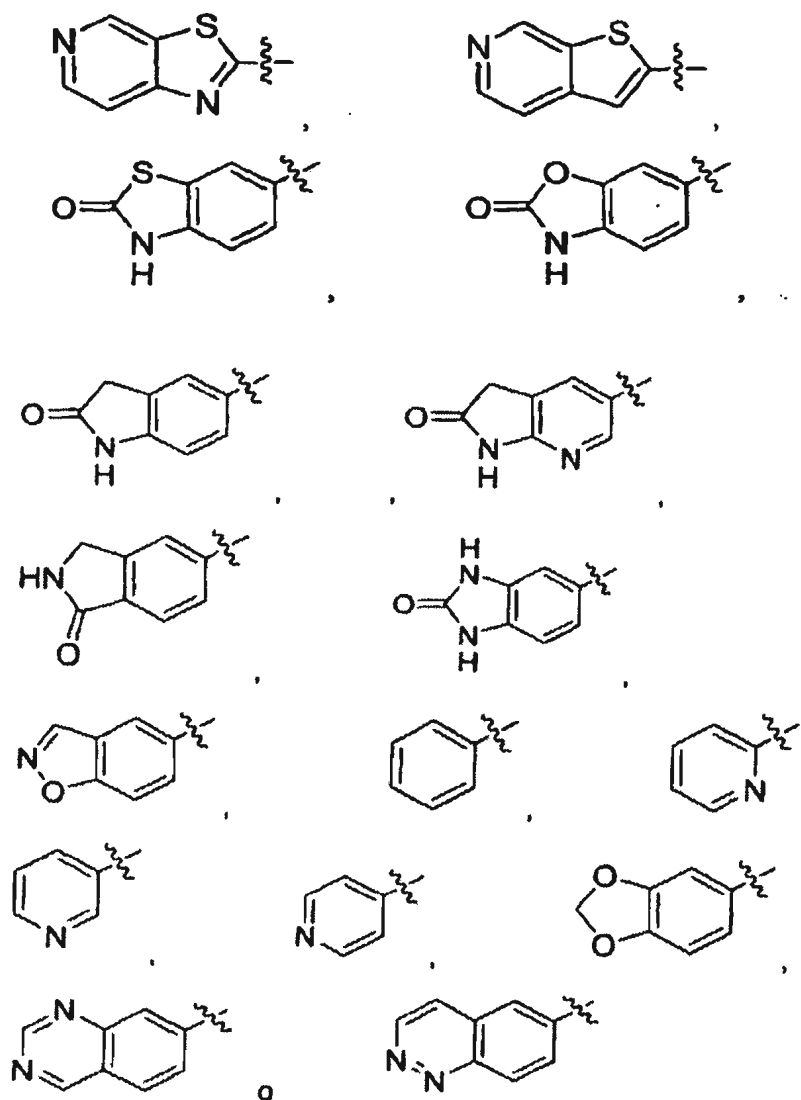
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹² es -H o alquilo C₁-C₆, R¹³ es -H, y R¹⁴ es -H, -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸ o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸. En algunas de dichas realizaciones, R¹⁴ es -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸ o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸. En otras más de dichas realizaciones R⁵, R⁶ y R⁷ son todos H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, el sistema anular carbocíclico o el sistema anular heterocíclico de R² incluye al menos un anillo aromático.

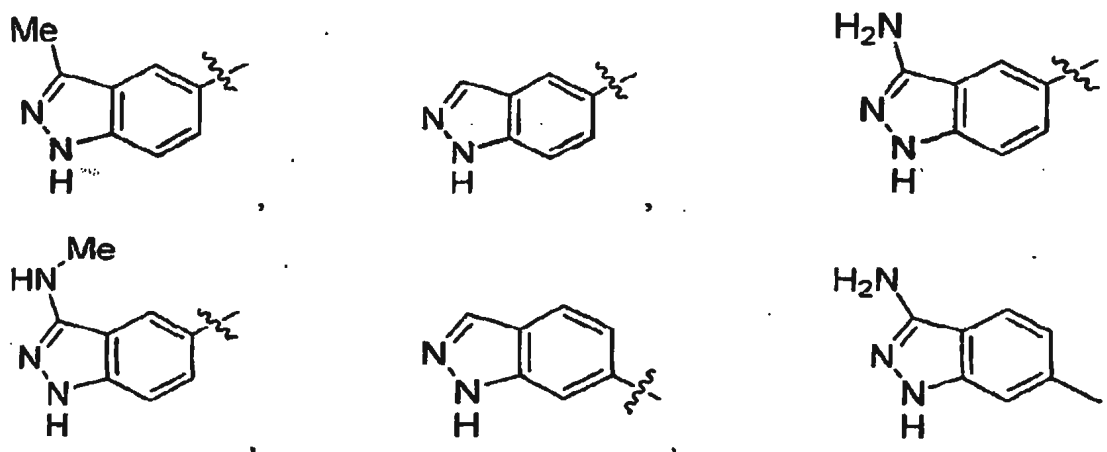
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R² se selecciona de fenilo, piridilo, indazolilo, isoquinolinilo, tiazolopiridinilo, benzotiazolonilo, dihidroquinolinonilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolonoilo, indolinonilo, benzoimidazolonoilo, ftalazinilo, naftiridinilo, tienopiridinilo, benzodioxolilo, isoindolinonilo, quinazolinilo o cinolinilo. En otras realizaciones, R² se selecciona de isoquinolinilo, 1H-indazolilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, ftalazinilo, indolin-2-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, 1,6-naftiridinilo, quinazolin-7-ilo o cinolin-6-ilo. En otras realizaciones, R² es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metilamino-1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-hidroxftalazin-6-ilo, ftalazin-6-ilo, indolin-2-on-5-ilo, 3-metilindolin-2-on-5-ilo, 3-(furan-2-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3-(1H-imidazol-5-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-6-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo, quinazolin-7-ilo o cinolin-6-ilo.

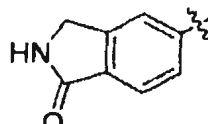
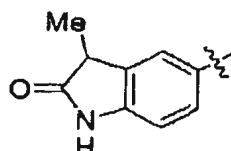
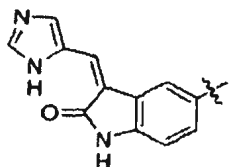
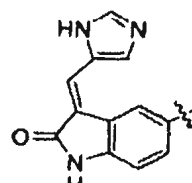
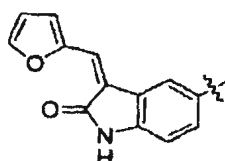
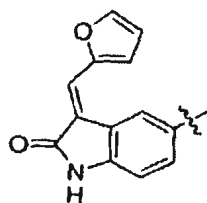
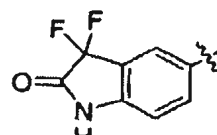
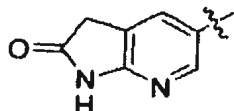
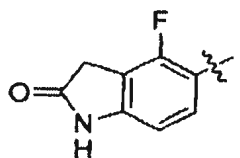
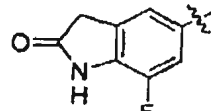
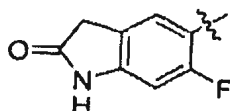
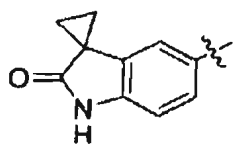
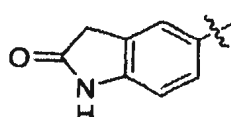
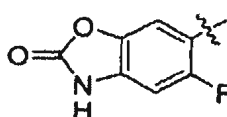
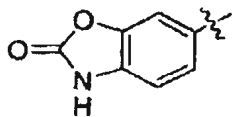
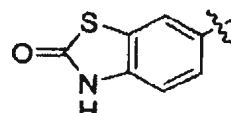
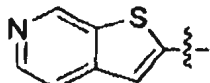
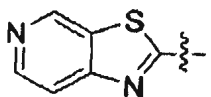
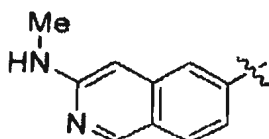
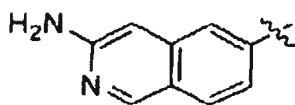
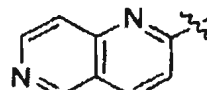
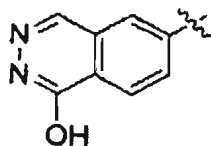
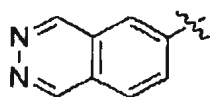
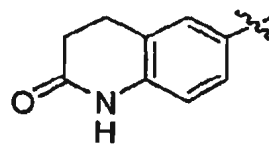
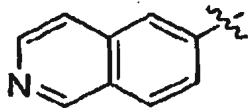
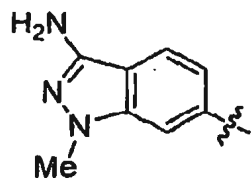
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R² se selecciona de los grupos siguientes que pueden estar opcionalmente sustituidos y en los que la línea ondulada indica el punto de unión del tiazol:

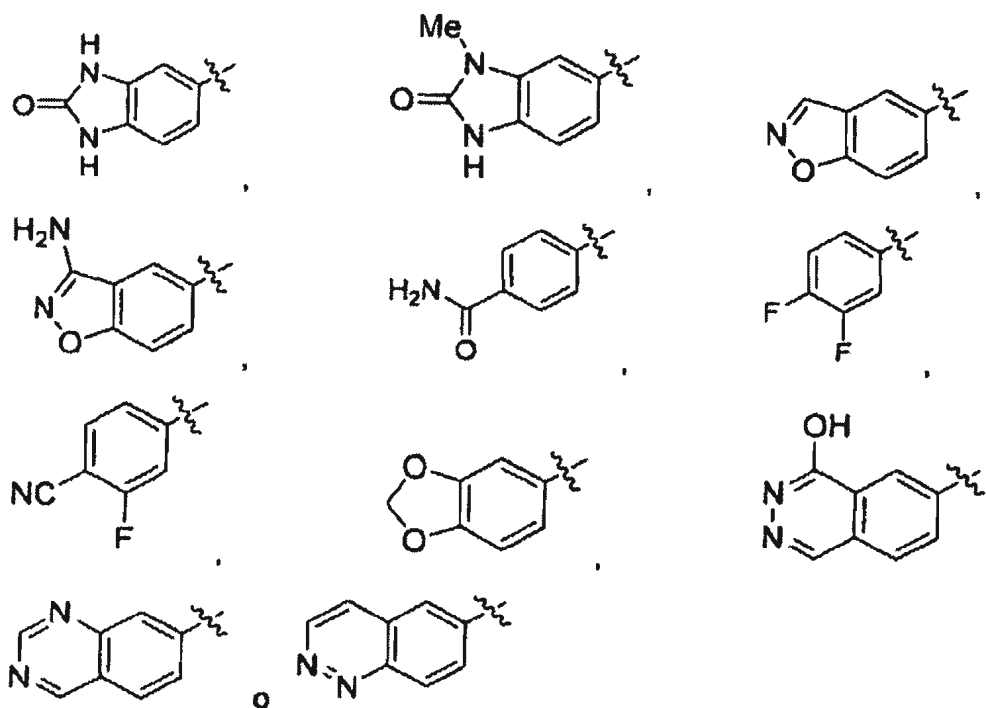




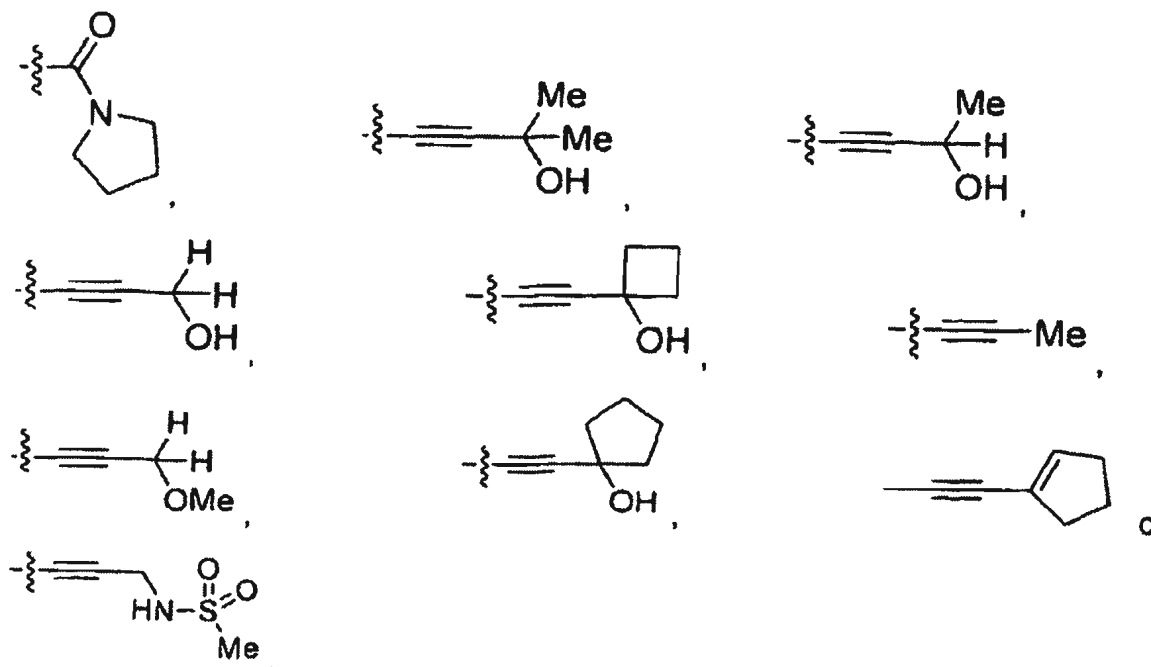
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R^2 se selecciona de los grupos siguientes que pueden estar opcionalmente sustituidos y en los que la línea ondulada indica el punto de unión del tiazol:







- 5 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R^1 se selecciona de -H, -C $\equiv$ N, -Br, -Cl, -OH, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₂CH₂OH, ciclopropilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, fenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, piridilo, oxazolilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, -C(O)OMe, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, o un grupo seleccionado de uno de los grupos siguientes en los que línea ondulada indica el punto de unión al tiazol:



- 10 En otro aspecto, la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II o cualquiera de los compuestos enumerados más adelante. En una realización, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I o de compuestos de Fórmula II se seleccionan de entre trifluoroacetato de amonio y cloruro de amonio.

En otro aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II, un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y/o una sal de cualquiera de los compuestos de cualquiera de las realizaciones. En algunas realizaciones, la invención también proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la fabricación de un medicamento para llevar a cabo cualquiera de los procedimientos de cualquiera de las realizaciones de la invención. Dichas composiciones y medicamentos pueden incluir también uno o varios agentes terapéuticos adicionales. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición o medicamento incluye al menos un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, la invención ilustra un procedimiento para tratar un trastorno mediado por cinasa en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II o una composición farmacéutica de la invención. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II o una composición farmacéutica de la invención para tratar un trastorno mediado por cinasa en un mamífero. El trastorno puede ser uno que esté mediado por cinasas que incluyen IGF-1R, receptor de insulina, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSCI/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 o un complejo CDK. El trastorno puede estar mediado por PKB, y en algunas realizaciones está mediado por PKB α . El procedimiento puede comprender la inhibición selectiva de PKB o la inhibición selectiva de PKB α .

En otra realización, la invención abarca compuestos de Fórmula I o compuestos de Fórmula II que tienen actividad selectiva de cinasa, es decir, que poseen una actividad significativa contra una cinasa específica mientras que poseen una actividad menor o mínima contra una cinasa diferente. En algunas realizaciones, los compuestos tienen actividad inhibidora selectiva de PKB. En algunas realizaciones, los compuestos tienen actividad inhibidora selectiva de PKB α . En otras realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II o una composición farmacéutica de la invención para inhibir selectivamente una actividad de cinasa. En algunas realizaciones, se inhibe selectivamente PKB. En algunas realizaciones, se inhibe selectivamente PKB α .

La invención ilustra un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con la proliferación en un mamífero con necesidad de ello. Dichos procedimientos incluyen administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende el compuesto. Otro aspecto de la invención ilustra tratar el crecimiento celular anormal administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica de la invención a un sujeto con necesidad de ello. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal. El crecimiento celular anormal puede ser el crecimiento de un tumor benigno o de un tumor maligno. En particular, el crecimiento celular anormal puede ser un carcinoma, sarcoma, linfoma o leucemia. En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anormal es un cáncer que incluye, pero no se limita a, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma cervical, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de ureter, carcinoma renal celular, carcinoma de la pelvis renal, cánceres del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, o una combinación de uno o varios de los cánceres anteriores. La invención también contempla tratar un paciente que tiene cáncer en el que el cáncer se selecciona del grupo que consta de carcinoma de pulmón de célula pequeña, carcinoma de pulmón de célula no pequeña, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer de estómago, colangiocarcinoma, mesotelioma o cáncer de próstata. En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento anormal de células es una enfermedad proliferativa benigna, que incluye, pero no se limita a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

La invención ilustra un procedimiento para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II a un mamífero para tratar estados patológicos o afecciones seleccionadas de diabetes, inflamación y trastornos metabólicos. En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de un estado patológico o una afección seleccionada de diabetes, inflamación y trastornos metabólicos.

La invención ilustra un procedimiento para tratar o prevenir cáncer en un paciente con necesidad de ello que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto según la Fórmula I o la Fórmula II y un excipiente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer en un paciente tal como un paciente humano que tiene cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor.

En otro aspecto, la invención ilustra un procedimiento para tratar o prevenir cáncer en un paciente con necesidad de ello que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II y al menos un agente terapéutico adicional.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

1.1 Definiciones

Cuando se usan los siguientes términos y expresiones en la presente memoria, se usan tal como se definen a continuación:

- 10 Las expresiones “que comprende” y “que incluye” se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitante.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “alquilo” significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado no cíclico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1-10 átomos de carbono y del modo más preferente 1-4 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen, pero no están limitados a, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo y -n-decilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen, pero no están limitados a, -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. Un grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido. Un grupo alquilo puede designarse como poseedor de un determinado número de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono puede designarse como un grupo alquilo C₁-C₈, mientras que un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono puede designarse como un grupo alquilo C₁-C₆. Cuando dichas expresiones se usan junto con otras tales como en la expresión “-(alquil C₁-C₆)arilo”, el símbolo “-” indica el punto de unión al resto de la molécula y la expresión indica que uno de los hidrógenos del grupo alquilo está reemplazado por un enlace a un grupo arilo. Por ejemplo, un grupo -(alquil C₁-C₂)arilo incluye grupos tales como CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph y -CH(Ph)CH₃.

30 Cuando se designa de este modo, un grupo alquilo puede estar interrumpido con uno o varios heteroátomos tales como átomos de N, O, S o Si. La inserción de un heteroátomo en el grupo alquilo forma un grupo heteroalquilo. En algunas realizaciones, el heteroátomo es un átomo de N, O o S. El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otros términos, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical estable de cadena lineal o ramificada, o una combinación de ambas, que incluye átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consta de O, N y S. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición en el grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-S(O)-CH₃ y -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos o adyacentes a otro, tal como, por ejemplo, en -CH₂-NH-OCH₃. Cuando se usa un sufijo tal como (C₂-C₈) para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (2 a 8 en este ejemplo) se pretende que incluya también el número de heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C₂ se pretende que incluya, por ejemplo, -CH₂OH (un átomo de carbono y un heteroátomo que reemplaza un átomo de carbono) y -CH₂SH.

45 Para ilustrar con más detalle la definición de un grupo heteroalquilo, cuando el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo es un grupo oxialquilo. Por ejemplo, oxialquilo (C₂-C₈) se pretende que incluya, por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ (un grupo oxialquilo C₃ con dos átomos de carbono y un oxígeno que reemplaza un átomo de carbono), -CH₂CH₂CH₂CH₂OH y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “alqueniilo” significa un hidrocarburo no saturado de cadena lineal o ramificado no cíclico que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Preferentemente, un alqueniilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono y del modo más preferente tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueniilos de cadena lineal incluyen, pero no están limitados a, -but-3-eno, -hex-4-eno y -oct-1-eno. Los ejemplos de alqueniilos de cadena ramificada incluyen, pero no están limitados a, -2-metil-but-2-eno, -1-metil-hex-4-eno y 4-etil-oct-1-eno. Un grupo alqueniilo puede estar sustituido o no sustituido. Un grupo alqueniilo puede designarse como poseedor de un determinado número de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alqueniilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono puede designarse como un grupo alqueniilo C₂-C₈, mientras que un grupo alqueniilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono puede designarse como un grupo alqueniilo C₂-C₆.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, el término “alquinilo” significa un

grupo alquilo en el que uno o varios enlaces sencillos carbono-carbono está reemplazado por un número equivalente de enlaces triples carbono-carbono. Un grupo alquinilo debe comprender al menos dos átomos de carbono y puede estar sustituido o no sustituido. Un grupo alquinilo puede designarse como poseedor de un determinado número de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono puede designarse como un grupo alquinilo C₂-C₈, mientras que un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono puede designarse como un grupo alquinilo C₂-C₆.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" significa un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo (-F, -Cl, -Br o -I). -

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo en el que uno o varios hidrógenos se han reemplazado por un átomo de halógeno. Un átomo de halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. El número de átomos de halógeno en un grupo haloalquilo puede variar de uno a (2m' + 1), siendo m' el número total de átomos de carbono del grupo alquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo C₁₋₄" se pretende que incluya trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. Por lo tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que varía de dos a (2m' + 1) átomos de halógeno). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se establezca lo contrario, un alquilo sustituido con (2m' + 1) átomos de halógeno, siendo m' el número total de carbonos del grupo alquilo. Por ejemplo, la expresión "perhaloalquilo (C₁-C₄)" se pretende que incluya trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano" significa un grupo -C≡N.

Tal como se usa en el presente documento, el término "nitro" significa un grupo -NO₂.

Tal como se usa en el presente documento, el término "oxo" significa un grupo =O.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "hidroxi" e "hidroxilo" significan un grupo -OH.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "hidroxialquilo" significa un grupo alquilo en el que uno o varios hidrógenos se han reemplazado por un grupo hidroxilo.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "hidroxialquenilo" significa un grupo alquenilo en el que uno o varios hidrógenos se han reemplazado por un grupo hidroxilo.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "hidroxialquinilo" significa un grupo alquinilo en el que uno o varios hidrógenos se han reemplazado por un grupo hidroxilo.

El término "alcoxi" significa una estructura de la fórmula -O-alquilo, en la que alquilo tiene el significado indicado anteriormente.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi en el que uno o varios hidrógenos se han reemplazado por un átomo de halógeno.

El término "hidroxialcoxi" significa un grupo alcoxi en el que uno o varios hidrógenos se han reemplazado por un grupo hidroxilo.

El término "alquilsulfonilo" significa una estructura de la fórmula -S(O)₂-alquilo.

El término "amino" significa un grupo -NH₂.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" significan una estructura de la fórmula -NH-alquilo y -N(alquil)alquilo, respectivamente, en las que el alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilo de los grupos dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

El término "alcanoilo", solo o en combinación con otro término, significa un radical del tipo "R-C(O)-" en el que "R" es un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente y "- C(O)-" es un radical carbonilo. Los ejemplos de dichos radicales alcanoilo incluyen, pero no están limitados a, acetilo, trifluoroacetilo, hidroxiacetilo, propionilo, butirilo, valerilo, 4-metilvalerilo y similares. Los términos "alcanoilamino" y "alcanoiloxi" significan -NH-alcanoilo y -O-alcanoilo, respectivamente.

El término "alcoxycarbonilamino" significa una estructura de la fórmula general -NHC(O)O-alquilo.

El término "alquilsulfonilamino" significa una estructura de la fórmula general -NHS(O)₂-alquilo.

Tal como se usan en el presente documento, la expresión "sistema anular carbocíclico" y el término "carbocíclico" significan un sistema anular en el que todos los miembros de anillo son átomos de carbono. Los sistemas anulares carbocíclicos incluyen de 3 a 14 átomos anulares. Los sistemas anulares carbocíclicos pueden ser aromáticos o

pueden ser no aromáticos. Los sistemas anulares carbocíclicos incluyen anillos de cicloalquilo y también pueden incluir sistemas anulares condensados. Los ejemplos de sistemas anulares carbocíclicos con anillos condensados incluyen, pero no están limitados a, decalino, norbomano, tetrahidronaftaleno, naftaleno, indeno y adamantano. Los átomos de anillo del sistema anular carbocíclico pueden estar sustituidos o no sustituidos.

- 5 Tal como se usan en el presente documento, los términos "sistema anular heterocíclico", "heterocíclico" y "heterociclilo" significan un sistema anular carbocíclico en el que 1 a 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los sistemas anulares heterocíclicos pueden incluir un anillo o pueden incluir sistemas anulares condensados. A modo de ejemplo no limitante, los sistemas anulares heterocíclicos pueden incluir dos anillos de seis miembros que están condensados uno a otro o pueden incluir un anillo de cinco miembros y un anillo de seis miembros que están condensados uno con otro. Los sistemas anulares heterocíclicos pueden ser aromáticos o pueden ser no aromáticos y pueden ser insaturados, parcialmente insaturados o saturados. Los átomos de anillo del sistema anular heterocíclico pueden estar sustituidos o no sustituidos.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" significa un anillo o sistema anular carbocíclico que contiene de 6 a 14 átomos anulares en el que al menos un anillo es aromático. Los átomos de anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen grupos mono-, bi- y tricíclicos, así como restos carbocíclicos benzocondensados tales como, pero no limitados a, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo monocíclico o es un anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen, pero no están limitados a, fenilo, toliilo, antracenoilo, fluorenilo, indenilo, azulenoilo, fenantrenoilo y naftilo. Un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido.

- 20 El término "heteroarilo" significa un grupo arilo en el que uno o varios, pero no todos, de los átomos de carbono anulares de cualquier anillo, sea aromático o no, está reemplazado por un heteroátomo. Por ejemplo, piridina es un grupo heteroarilo ya que es un compuesto en el que el benceno está condensado con un anillo no aromático que incluye al menos un heteroátomo. Los heteroátomos son N, O o S. Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, dibenzofurilo, 2-tienil (2-tiofenil), 3-tienil (3-tiofenil), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazolilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo. Los ejemplos no limitantes de otros grupos heteroarilo incluyen piridilo, indazolilo, isoquinolinilo, tiazolopiridinilo, benzotiazolonilo, dihidroquinolinonilo, benzoisoxazolilo, benzoisoxazolonoilo, indolinonilo, benzoimidazolonoilo, ftalazinilo, naftiridinilo, tienopiridinilo, benzodioxolilo, isoindolinonilo, quinazolinilo o cinolinilo. Los anillos no aromáticos de grupos arilo y heteroarilo que incluyen anillos no aromáticos pueden estar sustituidos con diversos grupos tal como se han descrito anteriormente que incluyen el grupo oxo (=O), por ejemplo en grupos tales como, pero sin estar limitados a, el grupo benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo.

El término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo insaturado o saturado que forma al menos un anillo, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono anulares y en algunas realizaciones de 3 a 8, o de 3 a 6 átomos de carbono. Los anillos del grupo cicloalquilo son no aromáticos. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido.

- 40 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, tales como los que se han ilustrado en general anteriormente o como se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando puede sustituirse más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado del grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes consideradas por la presente invención son preferentemente las que se obtienen como resultado de la formulación de compuestos estables o químicamente posibles.

El término "PKB" se refiere a la proteína cinasa B, también conocida como AKT.

El término "tratar" se refiere a:

- (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o afección tenga lugar en un mamífero que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero puede no haberse diagnosticado todavía que la tiene;
- 55 (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo y
- (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección o de uno o varios de sus síntomas.

El término "prevenir" se refiere a la capacidad de un compuesto o composición de la invención para prevenir una enfermedad identificada en el presente documento en mamíferos a los que se ha diagnosticado que tienen la enfermedad o que están en riesgo de desarrollar dicha enfermedad. El término también abarca prevenir la progresión posterior de la enfermedad en mamíferos que ya la padecen o que tienen síntomas de la enfermedad.

- 5 El término "mamífero" se refiere a animales no humanos o a seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" significa un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc.) o un mamífero, incluidos animales quiméricos y transgénicos y mamíferos. El el tratamiento o prevención de un cáncer, el término "paciente" o "sujeto" significa preferentemente un mono o un ser humano, del modo más preferente un ser humano. En una realización específica, el paciente o sujeto está afectado por un cáncer.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención, o un profármaco del mismo, suficiente para proporcionar un beneficio en el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad tal como cáncer, para retrasar o minimizar síntomas asociados con la afección o enfermedad, o para curar o mejorar la enfermedad o la causa de la misma. En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico in vivo. Usado en asociación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término abarca preferentemente una cantidad no tóxica que mejora la terapia general, reduce o anula síntomas o causas de la enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de, o efectos sinérgicos con, otro agente terapéutico.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención o a otro ingrediente activo suficiente para dar como resultado la prevención de una afección o enfermedad tal como cáncer, o recurrencia o metástasis de cáncer. Una cantidad profilácticamente eficaz puede referirse a una cantidad suficiente para prevenir la enfermedad inicial o la recurrencia o extensión de la enfermedad. El término abarca preferentemente una cantidad no tóxica que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de, o un efecto sinérgico con, otro agente profiláctico o terapéutico.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, "en combinación" se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico simultánea o secuencialmente. Los agentes pueden seleccionarse y administrarse de modo que sus efectos respectivos sean aditivos o sinérgicos.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Si el compuesto de Fórmula I o de Fórmula II es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento disponible en la técnica, por ejemplo tratamiento de la base libre con un ácido orgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido inorgánico tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o etanosulfónico o similares. Si el compuesto de Fórmula I o de Fórmula II es una ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

- 45 Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar a partir de la sal poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de forma convencional. La forma original del compuesto difiere de las distintas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por el contrario, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

- 50 Además de las formas de sal, la invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. El término "profármaco" se pretende que signifique cualquier entidad química que, después de la administración, se convierta en una entidad química terapéuticamente eficaz diferente. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son los compuestos que experimentan cambios químicos fácilmente en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un ambiente *in vivo* o *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuesto de la invención cuando se disponen en un depósito de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados. Los profármacos se usan frecuentemente porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Se

conocen en la técnica una amplia variedad de derivados de profármacos tales como los que dependen de la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero después se hidroliza metabólicamente dando el ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados peptídicos de un compuesto.

- 5 "Solvato", tal como se usa en el presente documento, significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

- Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden presentarse en forma de racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas dichas formas isoméricas de estos compuestos están incluidas expresamente en la presente invención.

- Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "ópticamente puro" o "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente exento del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferentemente más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, y del modo más preferente más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto. La presente invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o distintas de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención pueden usarse en procedimientos y composiciones de la invención. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral Véase, por ejemplo, Jacques, J., y col., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y col. (1997) *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

- Los compuestos de la invención pueden mostrar el fenómeno del tautomerismo. Aunque las fórmulas estructurales establecidas en el presente documento no pueden representar expresamente todas las formas tautómeras posibles, debe entenderse que se pretende que estas estructuras representen todas las formas tautómeras del compuesto representado y no se limiten solamente a la forma específica del compuesto representada por los dibujos de la fórmula.

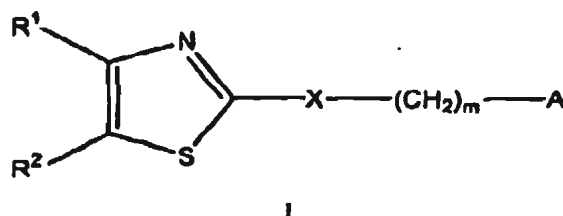
Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

- Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o varios de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radioetiquetados con isótopos radioactivos tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radioetiquetados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, agentes de investigación, por ejemplo, agentes de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, como agentes de imagen *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, sean radioactivas o no, estén comprendidas dentro del alcance de la invención.

1.2 Compuestos

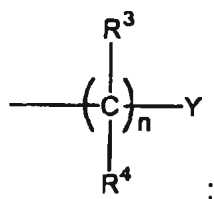
- Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para tratar enfermedades o afecciones mediadas por diversas cinasas tales como PKB. La invención también abarca el uso terapéutico de dichos compuestos y composiciones de los mismos en el tratamiento de estados patológicos asociados con un crecimiento celular anormal, tal como cáncer, o estados patológicos metabólicos, tales como diabetes o inflamación. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la invención y el uso de los compuestos en la preparación de medicamentos o formulaciones o composiciones farmacéuticas para tratar diversas afecciones y estados patológicos.

- En un aspecto, la invención comprende un compuesto de Fórmula I



en la que:

A es



5 Y es $\text{—N(R}^5\text{)R}^6$

X es $\text{N(R}^7\text{)}$;

R^1 es R^8 , $\text{—CHR}^{11}\text{—N(H)—R}^8$, $\text{—CHR}^{11}\text{—O—R}^8$, alquinilo $\text{C}_2\text{—C}_6$, hidroxialquinilo $\text{C}_2\text{—C}_6$ o $\text{—C}\equiv\text{N}$;

R^2 es arilo o heteroarilo;

R^3 es —H o alquilo $\text{C}_1\text{—C}_6$;

10 R^4 es $\text{—(CR}^9\text{R}^{10})_t\text{(arilo)}$ o $\text{—(CR}^9\text{R}^{10})_t\text{(heteroarilo)}$;

R^5 es —H o alquilo $\text{C}_1\text{—C}_8$;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de —H o alquilo $\text{C}_1\text{—C}_8$;

R^8 es —H , alquilo $\text{C}_1\text{—C}_6$, $\text{—(alquil C}_1\text{—C}_6\text{)arilo}$, arilo o heteroarilo; y

R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de —H , alquilo $\text{C}_1\text{—C}_6$ o arilo;

15 en la que m es 1; n es 1; y t es 1;

en la que cada uno de los restos alquilo, arilo y heteroarilo anteriores está opcional e independientemente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

amino,

20 alquilo $\text{C}_1\text{—C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{—C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{—C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{—C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—amino}$, alquenilo $\text{C}_2\text{—C}_6$ o alquinilo $\text{C}_2\text{—C}_6$, pudiendo estar cada uno de los mismos interrumpidos con uno o varios heteroátomos,

ciano,

halo,

hidroxilo,

nitro, o

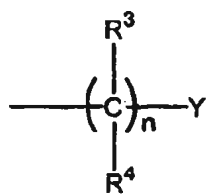
25 —O—arilo ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo,

en el que arilo es un anillo o un sistema anular carbocíclico que contiene de 6 a 14 átomos anulares, en el que al menos un anillo es aromático, y

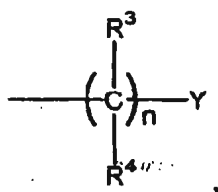
30 en el que el heteroarilo es un grupo arilo en el que uno o varios, pero no todos, de los átomos de carbono anulares de cualquier anillo, sea aromático o no, está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es



y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es heteroarilo, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo) o $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (heteroarilo), m, n y t son 1, R^5 , R^6 y R^7 son $-\text{H}$, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

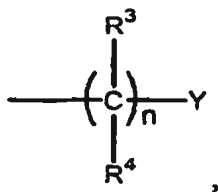
En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es



5

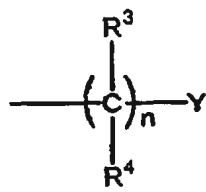
y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo monocíclico) o $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (heteroarilo bicíclico), m, n y t son 1, y R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son $-\text{H}$.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es



- 10 y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo monocíclico) o $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (heteroarilo bicíclico), m, n y t son 1, y R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son $-\text{H}$, en la que el grupo heteroarilo bicíclico de R^2 es isoquinolinilo, 1H-indazolilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, ftalazinilo, indolin-2-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo o 1,6-naftiridinilo; y el grupo arilo monocíclico de R^4 es fenilo, clorofenilo, (trifluorometil)fenilo o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-fenilo, o el
- 15 grupo heteroarilo bicíclico de R^4 es 1H-indolilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo bicíclico de R^2 es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metilamino-1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-hidroxiftalazin-6-ilo, ftalazin-6-ilo, indolin-2-on-5-ilo, 3-metilindolin-2-on-5-ilo, 3-(furan-2-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3-(1H-imidazol-5-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ilo,
- 20 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-6-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ilo o 1,6-naftiridin-2-ilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo monocíclico de R^4 es fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 4-(trifluorometil)fenilo, o el grupo heteroarilo bicíclico de R^4 es 1H-indol-3-ilo.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es



25

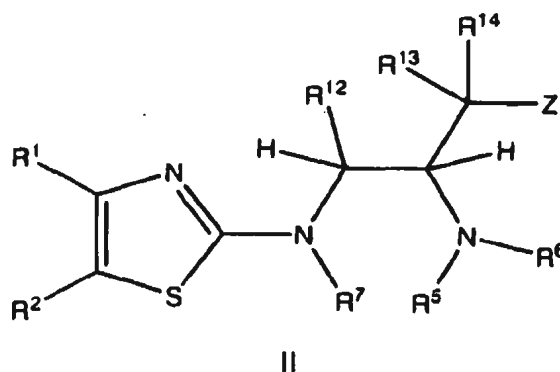
y X es $-\text{N}(\text{R}^7)$; Y es $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$; R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^3 es $-\text{H}$, R^4 es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$ (arilo monocíclico), m, n y t son 1, y R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son $-\text{H}$, en la que el grupo heteroarilo bicíclico de R^2 es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo o 1,6-naftiridin-2-ilo, y el grupo arilo monocíclico de R^4 es 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 4-(trifluorometil)fenilo.

- 30 En otras realizaciones, la invención comprende un compuesto de fórmula I que tiene cualquiera de las características de cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente en la que R^1 es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, -

- CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, furanilo, fenilo, piridilo o -C≡N. En algunas de dichas realizaciones, R¹ es -H, -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH o furan-2-ilo. En otras realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, furanilo, fenilo, piridilo o -C≡N. En algunas de dichas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH o furan-2-ilo. En otras realizaciones, R¹ es -(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)arilo, arilo, heteroarilo, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ o -C≡N. En algunas de dichas realizaciones R¹ es -(alquilo C₁-C₆), arilo, heteroarilo, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ o -C≡N. En otras realizaciones más, R¹ es -(alquilo C₁-C₆), heteroarilo o -CHR¹¹-O-R⁸.
- 5 En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es arilo, X es -N(R⁷); R² es heteroarilo y m es 1.
- 10 En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es arilo, X es -N(R⁷); R² es heteroarilo bicíclico, m es 1 y R⁷ es -H.
- En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I, en la que A es un arilo monocíclico, X es -N(R⁷); R¹ es -H, R² es tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, m es 1 y R⁷ es -H.
- 15 En otra realización, la invención comprende un compuesto de Fórmula I seleccionado de
- N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
- 20 N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-metil-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propil)-4-(furan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-feniltiazol-2-amina,
- 25 (2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)metanol,
- (2-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol,
- (2-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol,
- N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(1H-indazol-5-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
- 30 N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(1-metoxietil)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)tiazol-2-amina,
- 35 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-etil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,

- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-metil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 5 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona.
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.
 10 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,3-difluoroindolin-2-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona.
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 15 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-6-il)tiazol-2-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina,
 20 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-((metilamino)metil)tiazol-2-amina,
 25 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-carbonitrilo,
 30 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tiazol-4-carbonitrilo,
 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carbonitrilo,

- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)tiazol-2-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)ftalazin-1-ol,
 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 5 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-fenilpropilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(1,6- naftiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 10 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, or
 4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol,
 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo.
 15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II



en la que:

- 20 R¹ es -H, halo, -OR⁸, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, -(haloalquil C₁-C₆)-O-R⁸, -(alquenil C₂-C₆)-O-R⁸, -(alquil C₁-C₆)N(R⁷)₂, -(alquil C₁-C₆)arilo, -C(O)R⁸, -C(O)O-R⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, alquinilo C₂-C₆, (alquinil C₂-C₆)-O-R⁸, -C≡N, -(alquinil C₂-C₆)(cicloalquilo C₃-C₈), -(alquinil C₂-C₆)(cicloalquenilo C₅-C₈), -(alquinil C₂-C₆)N(R⁷)S(O)₂-R⁸, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R² es un sistema anular carbocíclico o es un sistema anular heterocíclico;

R⁵ es -H o alquilo C₁-C₈;

R⁶ y R⁷, en cada aparición, se seleccionan independientemente de -H o alquilo C₁-C₈;

- 25 R⁸ se selecciona de -H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)arilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo C₁-C₆ o -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo o heterociclilo;

R⁹ y R¹⁰, en cada aparición, y R¹¹, se seleccionan independientemente de -H, alquilo C₁-C₆ o arilo;

R^{12} es -H, $-OR^8$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$ o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;

R^{13} es -H o alquilo C_1-C_6 ;

5 R^{14} es -H, $-OR^8$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;

cada t se selecciona independientemente de 0, 1, 2 ó 3; y

Z es arilo o heteroarilo;

en la que cada uno de los restos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo y anillos heterocíclicos y carbocíclicos anteriores están opcional e independientemente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

10 amino,

alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -amino, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , en la que cada uno de los mismos puede estar interrumpido con uno o varios heteroátomos,

ciano,

15 halo,

hidroxilo,

nitro,

oxo,

20 $-NH(CO)-O-(alquil\ C_1-C_6)arilo$, $-NH(CO)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(alquil\ C_1-C_6)(CO)-O-(alquil\ C_1-C_6)arilo$, $-N(alquil\ C_1-C_6)(CO)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_6)_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(alquilo\ C_1-C_6)_2$, $-(alquenil\ C_2-C_4)heterociclilo$ o $-(alquenil\ C_2-C_4)cicloalquilo$ o

$-O-arilo$;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, estereoisómero o mezcla de los mismos,

25 en la que el arilo es un anillo o sistema anular carbocíclico que contiene de 6 a 14 átomos, en el que al menos un anillo es aromático,

en el que heteroarilo es un grupo arilo en el que uno o varios, pero no todos, los átomos de carbono anulares de cualquier anillo, sea aromático o no, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

en la que cicloalquilo es un hidrocarburo no aromático insaturado o saturado que forma al menos un anillo que comprende de 3 a 10 átomos de carbono,

30 en la que el sistema anular carbocíclico es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que todos los átomos anulares son átomos de carbono,

en la que el sistema anular heterocíclico es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que 1 a 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O o S, y

35 en la que el heterociclilo es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que 1 a 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O o S.

En algunas realizaciones del compuesto de la Fórmula II,

40 R^1 es -H, halo, $-OR^8$, alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, $-(haloalquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-O-R^8$, $-(alquil\ C_1-C_6)N(R^7)_2$, $-(alquil\ C_1-C_6)arilo$, $-C(O)R^8$, $-C(O)O-R^8$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, alquinilo C_2-C_6 , $(alquinil\ C_2-C_6)-O-R^8$, $-C\equiv N$, $-(alquinil\ C_2-C_6)(cicloalquilo\ C_3-C_8)$, $-(alquinil\ C_2-C_6)(cicloalquenilo\ C_5-C_8)$, $-(alquinil\ C_2-$

$C_6-N(R^7)S(O)_2-R^8$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R^2 es un sistema anular carbocíclico o es un anillo heterocíclico; el sistema está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OH, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, C(O)N(H)(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquenilo C₂-C₆, -(alquenil C₂-C₄)heterociclilo o -(alquenil C₂-C₄)cicloalquilo;

R^5 es -H, alquilo C₁-C₆, C(O)(CR⁹R¹⁰)_t(R⁷)₂, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_t, -C(O)₂(CR⁹R¹⁰)_t, -(CR⁹R¹⁰)_t(arilo), -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarilo), -(CR⁹R¹⁰)_t(cicloalquilo) o -(CR⁹R¹⁰)_t(heterociclilo);

R^6 y R^7 , en cada aparición, se seleccionan independientemente de -H o alquilo C₁-C₈, -(alquil C₁-C₆)arilo o -C(O)(alquilo C₁-C₆);

R^8 se selecciona de -H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)arilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo C₁-C₆ o -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo o heterociclilo;

R^9 y R^{10} , en cada aparición, y R^{11} , se seleccionan independientemente de -H, alquilo C₁-C₆ o arilo;

R^{12} es -H, -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸ o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

R^{13} es -H o alquilo C₁-C₆;

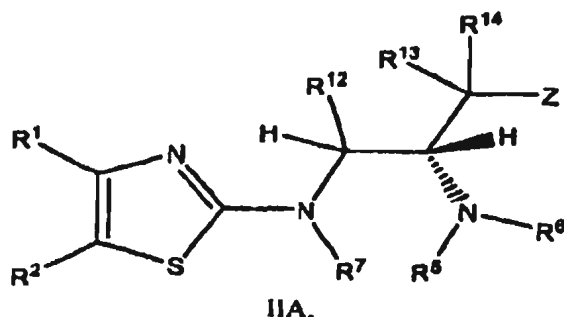
R^{14} es -H, -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

cada t se selecciona independientemente de 0, 1, 2 ó 3; y

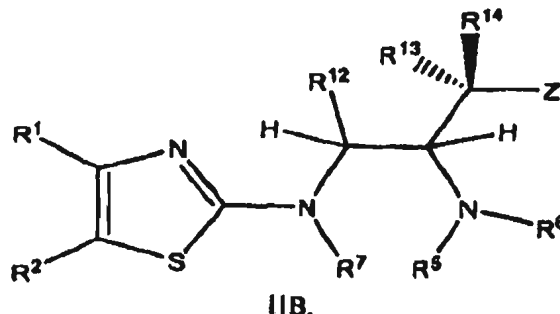
Z es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NO₂, -CF₃, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquil C₁-C₆)-Cl, -O-(alquil C₁-C₆)-OH, -alquilo C₁-C₆, -OCF₃, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂,

-C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(CO)-O-(alquil C₁-C₆)arilo o -NH(CO)-O-(alquilo C₁-C₆).

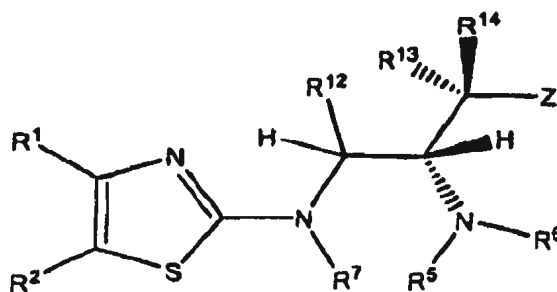
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIA



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIB

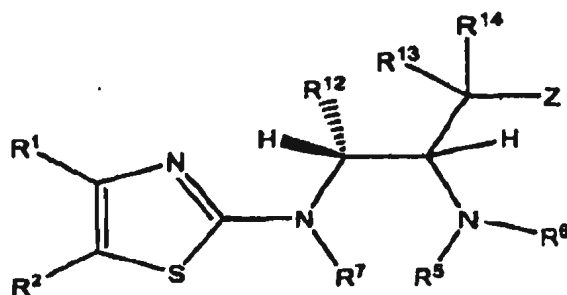


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIC



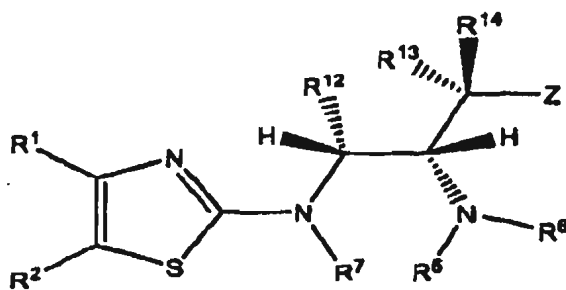
IIC.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IID



IID.

5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIE



IIE.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹ es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹² es -H o alquilo (C₁-C₆). En algunas de dichas realizaciones, R¹² es -H o metilo.

10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹³ es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹⁴ es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹⁴ es -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸ o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸.

15 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹⁴ se selecciona de -H, metilo, etilo, propilo, etenilo, propenilo, hidroximetilo, metoximetilo, -CH₂-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), 1-hidroxietilo o metoximetoxi.

20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, Z se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o tiofenilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, Z se selecciona de fenilo, indolilo, naftilo, piridilo o tiofenilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de -Cl, -F, -CF₃, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquil C₁-C₆)-Cl, -O-(alquil C₁-C₆)-OH, -alquilo C₁-C₆, -OCF₃, -NH(CO)-O-(alquil C₁-C₆)arilo o -NH(CO)-O-(alquilo C₁-C₆).

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, Z se selecciona de fenilo, indolilo, naftilo, piridilo, tiofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-

5 cloro-3-fluorofenilo, 4-(3-cloropropoxi)fenilo, 4-(3-hidroxipropoxi)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3, 5-difluorofenilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 5-metoxi-6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxi-4-trifluorometilfenilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo o un fenilo sustituido en la posición 4 con -NH-C(O)-O-CH₂-fenilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R⁷ es H. En algunas de dichas realizaciones, R⁵ y R⁶ son ambos H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R⁵ y R⁶ son ambos H

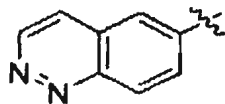
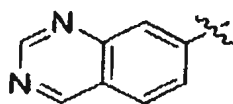
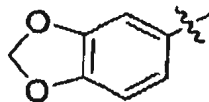
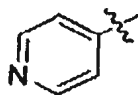
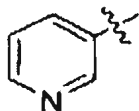
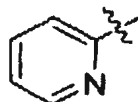
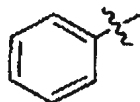
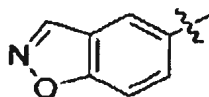
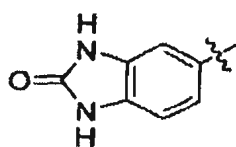
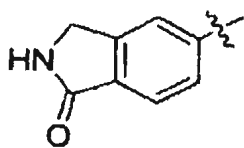
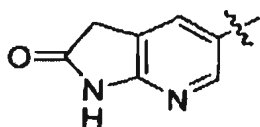
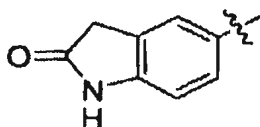
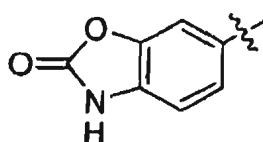
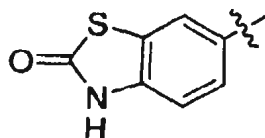
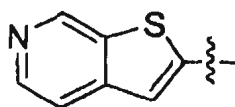
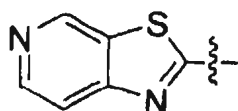
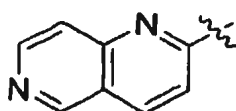
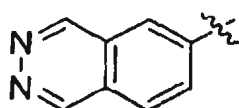
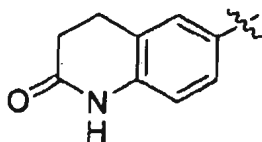
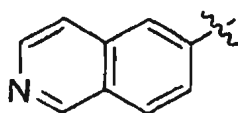
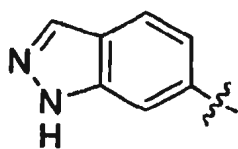
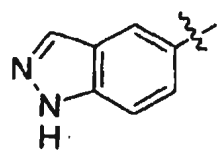
10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R¹² es -H o alquilo C₁-C₆, R¹³ es -H, R¹⁴ es -H, -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸ o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸. En algunas de dichas realizaciones, R¹⁴ es -OR⁸, -O-(alquil C₁-C₆)-O-R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-R⁸ o -(alquil C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸. En otras más de dichas realizaciones R⁵, R⁶ y R⁷ son todos H.

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, el sistema anular carbocíclico o el sistema anular heterocíclico de R² está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OH, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)NH₂, C(O)N(H)(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquenilo C₂-C₆, -(alquenil C₂-C₄)heterociclilo o -(alquenil C₂-C₄)cicloalquilo.

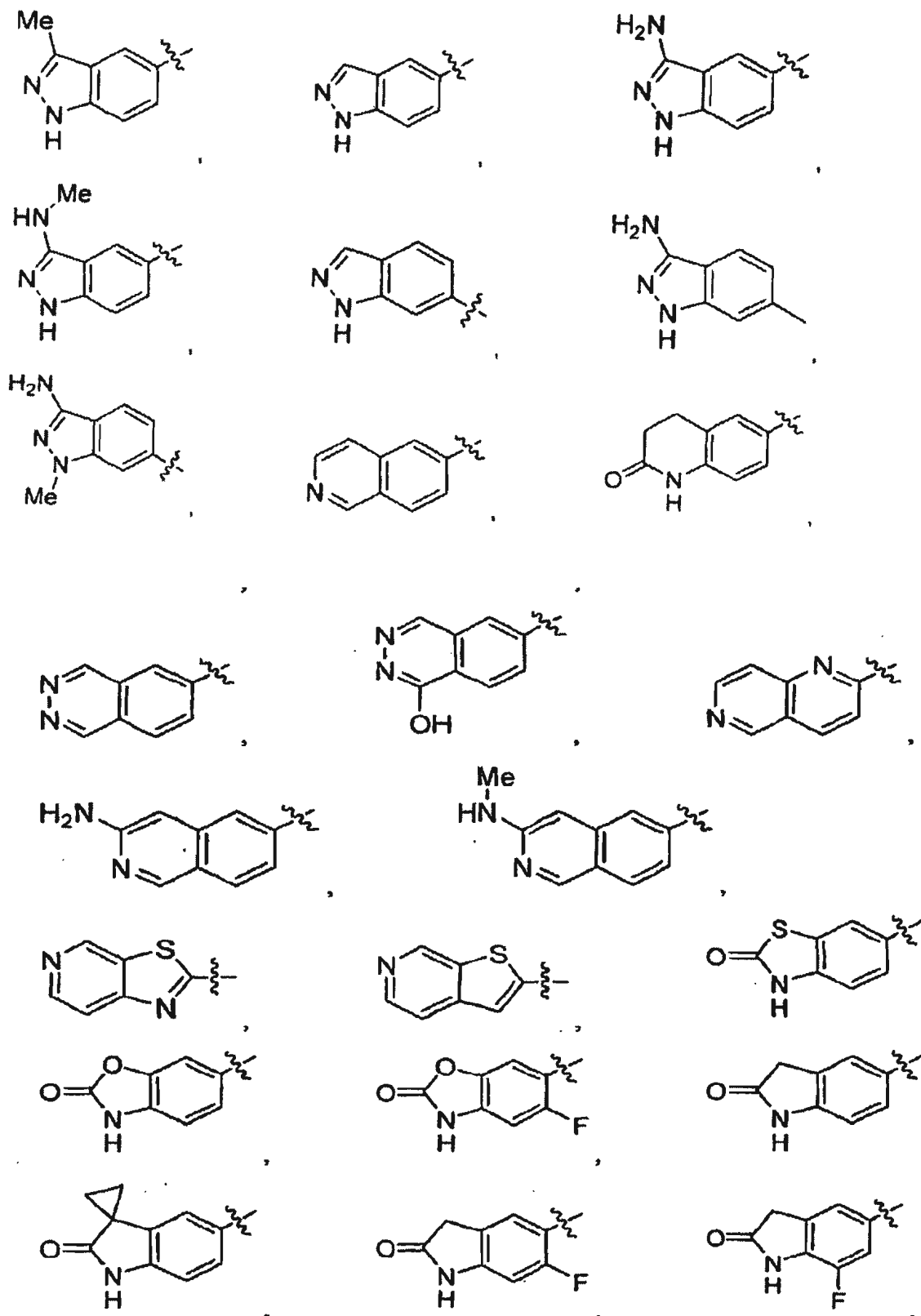
20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, el sistema anular carbocíclico o el sistema anular heterocíclico de R² incluye al menos un anillo aromático. En dichas realizaciones, el anillo aromático puede ser carbocíclico, o el anillo aromático puede incluir uno o varios heteroátomos tales como, pero sin estar limitados a, en anillos de piridina o pirimidina. En algunas realizaciones, el al menos un anillo aromático del sistema anular carbocíclico o el sistema anular heterocíclico de R² es un anillo de fenilo o es un anillo de piridilo. En algunas realizaciones, el sistema anular carbocíclico o el sistema anular heterocíclico de R² incluye un anillo aromático, y el anillo aromático está unido al tiazol mostrado en la estructura de la Fórmula II. En algunas realizaciones, el sistema anular carbocíclico o el sistema anular heterocíclico de R² es un sistema anular condensado que comprende al menos dos anillos. En algunas de dichas realizaciones, R² es un sistema anular heterocíclico que comprende de dos anillos de seis miembros o un anillo de seis miembros o un anillo de 5 miembros.

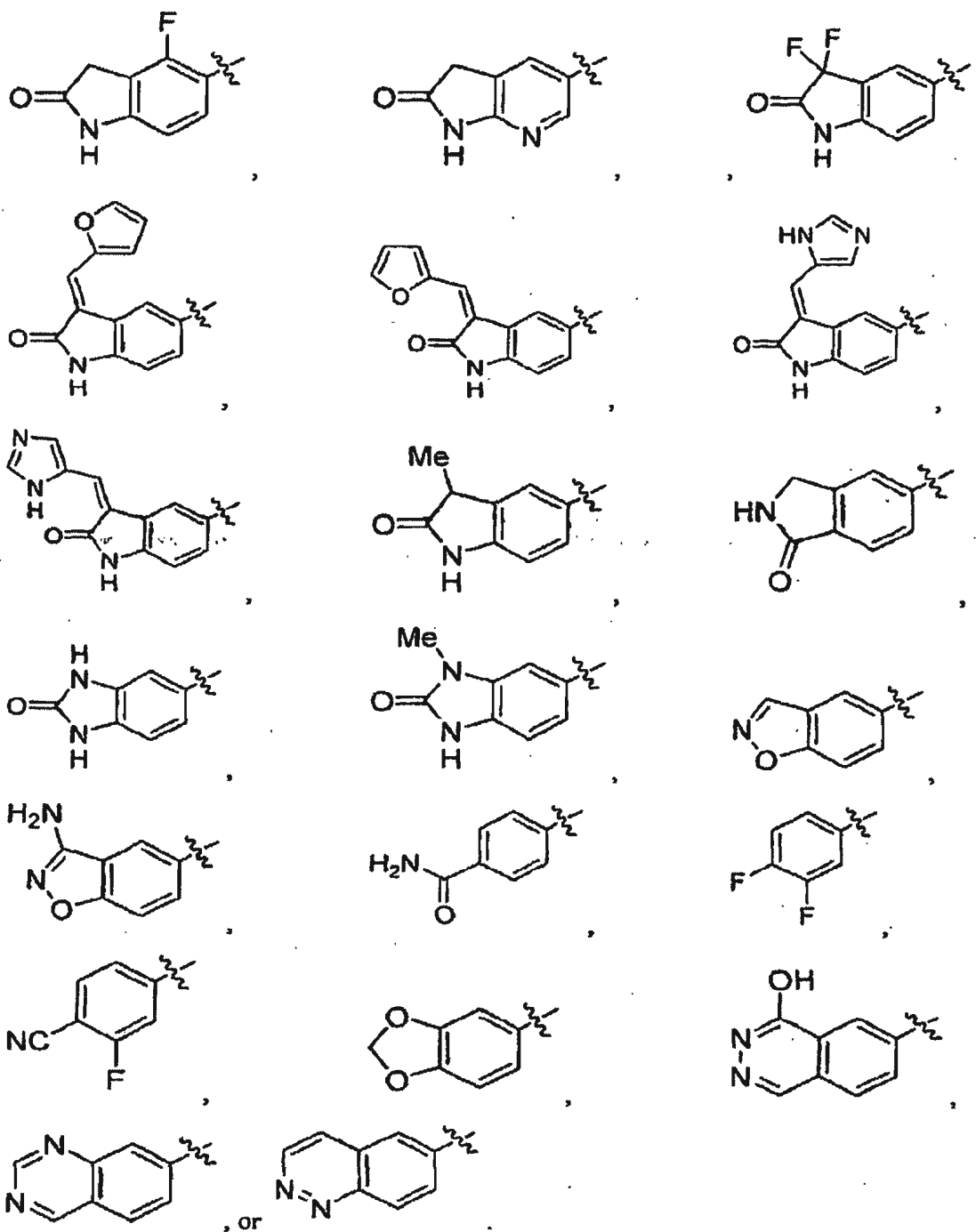
30 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R² se selecciona de fenilo, piridilo, indazolilo, isoquinolinilo, tiazolopiridinilo, benzotiazolonilo, dihidroquinolinonilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolono, indolinonilo, benzoimidazolono, ftalazinilo, naftiridinilo, tienopiridinilo, benzodioxolilo, isoindolinonilo, quinazolinilo o cinolinilo opcionalmente sustituidos. En otras realizaciones, R² se selecciona de isoquinolinilo, 1H-indazolilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, ftalazinilo, indolin-2-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, 1,6-naftiridinilo, quinazolin-7-ilo o cinolin-6-ilo. En otras realizaciones R² es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metilamino-1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-hidroxi-ftalazin-6-ilo, ftalazin-6-ilo, indolin-2-on-5-ilo, 3-metilindolin-2-on-5-ilo, 3-(furan-2-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3-(1H-imidazol-5-ilmetilen)indolin-2-on-5-ilo, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-6-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo, quinazolin-7-ilo o cinolin-6-ilo.

40 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R² se selecciona de los grupos siguientes que pueden estar opcionalmente sustituidos y en los que la línea ondulada indica el punto de unión del tiazol:

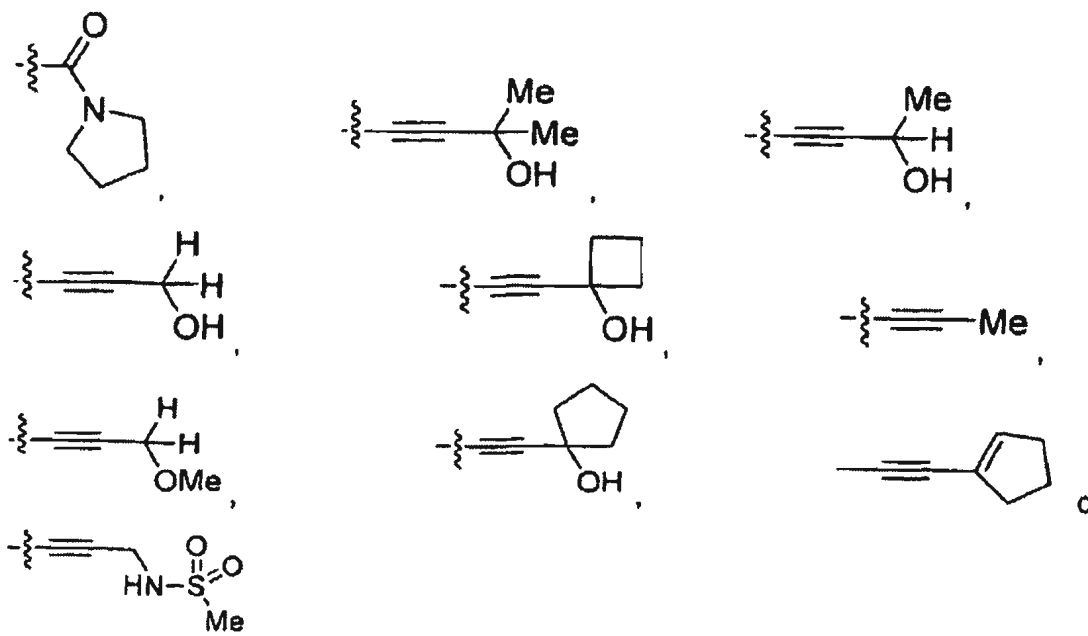


En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R² se selecciona de los grupos siguientes que pueden estar opcionalmente sustituidos y en los que la línea ondulada indica el punto de unión del tiazol:





5



En una realización, la invención comprende uno o varios compuestos seleccionados de cualquiera o de todos los ejemplos 1-255 mostrados en la tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero de los mismos. Cada uno de los distintos grupos de ejemplos 1-255 que corresponden a cualquiera de las variables de los compuestos de Fórmula I y/o de Fórmula II es preferente.

En otro aspecto, la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II o cualquiera de los compuestos de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de una sal cloruro o trifluoroacetato. En algunas de dichas realizaciones, la sal es un trifluoroacetato de amonio, cloruro de amonio o sal clorhidrato.

1.3 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Los compuestos de la Fórmula I y la Fórmula II o de cualquiera de las realizaciones de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómeros de los mismos, pueden usarse para preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unidad individuales. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero de los mismos. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para administración oral, mucosal (incluida sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, inyección de bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención también comprenden típicamente uno o varios vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. También se contemplan formas de dosificación estériles.

El término "composición" tal como se usa en el presente documento se pretende que comprenda los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que se obtenga de forma directa o indirecta a partir de la combinación de los ingredientes especificados. La expresión vehículo, excipiente o diluyente "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, excipiente o diluyente es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es dañino para el receptor del mismo. La formulación de la composición puede mejorar una o varias propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, la biodisponibilidad oral, la permeabilidad de membrana) de un compuesto de la invención (denominado en el presente documento como ingrediente activo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo tal como un compuesto de una cualquiera de las realizaciones con el vehículo que constituye uno o varios ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente fraccionado o con ambos, y después, si fuera necesario, dando forma al producto de la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el sujeto.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no están limitados a, los que se enumeran más adelante. Dichas composiciones pueden incluir uno o varios vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad o un enfermedad relacionada puede contener cantidades más grandes de uno o varios de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o varios de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por la presente invención variarán de una a otra será fácilmente aparente para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA 2000. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitadas a, comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blandas; obleas; trociscos; pastillas masticables; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; tiritas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizaciones nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluidas suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas y no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas particularmente adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos y amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas masticables, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o varios agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción mantenida durante un periodo superior. Por ejemplo, puede usarse un material retardante tal como monostearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas que se describen en las patentes de Estados Unidos N° 4.256.108, 4.160.452 y 4.265.874 formando comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

Las formulaciones para uso 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 en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, 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 tal como monooleato de polioxietilenosorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilenosorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o varios agentes conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o varios agentes colorantes, uno o varios agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina líquida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los que se han descrito anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de antioxidantes tales como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los anteriores. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfatidas naturales, por ejemplo semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de aceites grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden estar formulados con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión estéril inyectable acuosa u oleosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, convencionalmente se usan aceites fijados estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede usarse cualquier aceite fijo suave que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Para uso tópico, se usan cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica se pretende que también incluya el uso de colutorios y gárgaras.

Igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía de administración a los pacientes. No obstante, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo en una cantidad de 0,1 mg a 1500 mg por unidad para proporcionar dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg por día.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o cualquiera de las realizaciones del mismo, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo, en la preparación de una composición farmacéutica o medicamento. En algunas realizaciones, la composición o medicamento puede usarse para tratar una enfermedad mediada por una cinasa tal como PKB. En algunas realizaciones, la enfermedad está mediada por PKB α . En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer y en algunas de dichas realizaciones el cáncer es un tumor sólido.

1.4 Procedimientos de tratamiento y prevención de estados patológicos

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir diversos trastornos relacionados con cinasa. Por lo tanto, la presente invención ilustra procedimientos para tratar o prevenir dichos trastornos. La invención ilustra un procedimiento para tratar un trastorno mediado por cinasa en un sujeto que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de la invención o una composición farmacéutica al sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, un ser humano. El trastorno puede estar mediado por IGF-1R, receptor de insulina, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 o un complejo CDK, por ejemplo mediado por PKB. La administración del compuesto o composición farmacéutica produce la inhibición selectiva de PKB, y en algunos casos de PKB α , en el sujeto después de la administración. El trastorno puede ser cáncer. La presente invención, por lo tanto, ilustra procedimientos para tratar o prevenir estados patológicos mediados por PKB, tales como cáncer, siendo el cáncer, por ejemplo, un tumor tal como un tumor sólido.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar trastornos relacionados con la proliferación. Por lo tanto, la invención también ilustra procedimientos para tratar dichos trastornos relacionados con la proliferación en un sujeto. Dichos procedimientos incluyen administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad

terapéuticamente eficaz del compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones.

El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, un ser humano. El trastorno relacionado con la proliferación puede ser crecimiento celular anormal, inflamación o un trastorno relacionado con la inflamación, o una enfermedad metabólica tal como diabetes, o el trastorno es cáncer, siendo el cáncer, por ejemplo, un tumor sólido

- 5 La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo en un tratamiento agudo o crónico o prevención de un cáncer u otra enfermedad o afección variará con la naturaleza y agresividad de la afección y la vía por la que se va a administrar el ingrediente activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de la dosis, también variará según la afección que se va a tratar, la edad, peso corporal y respuesta del paciente
- 10 individual. Los regímenes de dosificación pueden seleccionarse fácilmente por parte de los expertos en la técnica con la consideración de dichos factores. En una realización, la dosis administrada depende del compuesto específico que se va a usar, y el peso y condición del paciente. En general, la dosis por día se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg. Para el tratamiento de seres humanos que tienen un cáncer, se
- 15 administrarán de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g por día en aproximadamente una a cuatro divisiones por día, preferentemente de 10 mg a 12 g por día, más preferentemente de 40 mg a 500 mg por día. En una realización, los compuestos de la invención se administrarán de 40 mg a 500 mg por día en aproximadamente una a cuatro divisiones por día. Adicionalmente, la dosis diaria recomendada puede administrarse en ciclos como agentes únicos o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una realización, la dosis diaria se administra en
- 20 una monodosis o en dosis divididas igualitariamente. En una realización relacionada, la dosis diaria recomendada se administrará una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse para proporcionar una distribución sistémica del compuesto dentro del paciente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administrarán para
- 25 producir un efecto sistémico en el organismo.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente a un sitio afectado por una afección, tal como, por ejemplo, en el tratamiento de una zona accesible de piel o un cáncer de esófago.

- Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante administración oral, mucosal (incluida sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluida subcutánea,
- 30 intramuscular, inyección de bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administrarán mediante administración mucosal (incluida sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, inyección de bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se administrarán mediante administración oral. En otras realizaciones más, los compuestos de la invención no se administrarán mediante
- 35 administración oral.

- Pueden administrarse diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes afecciones, como será fácilmente reconocido por los expertos en la técnica. De forma similar, cantidades suficientes para tratar o prevenir dichas afecciones, pero insuficientes para causar o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con terapias convencionales están también abarcadas por las cantidades de dosificación y los esquemas de frecuencia de
- 40 dosificación descritos anteriormente.

- Algunos procedimientos de la invención ilustran la administración de un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico distinto a un compuesto de la invención). Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no están limitados a, antibióticos, agentes antieméticos,
- 45 antidepresivos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, agentes citotóxicos y otros agentes anticancerosos, agentes inmunomoduladores, interferones alfa, interferones β , agentes alquilantes, hormonas y citocinas. En una realización, la invención abarca la administración de un agente terapéutico adicional que muestre actividad anticancerosa. En otra realización, se administrará un agente terapéutico adicional que muestra actividad citotóxica a un sujeto tal como un paciente de cáncer.

- Los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, preferentemente, sinérgica. En otras realizaciones, se administrará simultáneamente una composición que comprende un compuesto de la invención con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o puede estar en una composición distinta de la que comprende el compuesto de la invención. En otras realizaciones, se administrará un compuesto de la invención antes de, o subsiguientemente a, la administración de otro agente
- 50 terapéutico. En otras realizaciones más, se administrará un compuesto de la invención a un paciente que previamente no se ha sometido, o no se está sometido actualmente, a tratamiento con otro agente terapéutico. Puede administrarse un compuesto de la invención a un sujeto que se ha sometido a, o que actualmente se está sometiendo a, o está pendiente de recibir, terapia de radiación. En algunas de dichas realizaciones, el sujeto es un paciente de cáncer.
- 55

Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultáneamente, o secuencialmente en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden proporcionarse en forma de una composición única. La expresión "terapia conjunta" (o "terapia de combinación"), para definir el uso de un compuesto de la presente invención y de otro agente farmacéutico, se pretende que abarque la administración de cada agente de un modo secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y se pretende también que abarque la administración conjunta de estos agentes de un modo sustancialmente simultáneo, tal como en una única cápsula que tiene una relación fijada de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente. Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tales como terapia de radiación o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formula como una dosis fijada, dichos productos de combinación usan los compuestos de la presente invención dentro de unos intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de Fórmula I o de Fórmula II también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerosos y citotóxicos conocidos cuando es inapropiada una formulación en combinación. La invención no está limitada en la secuencia de administración ya que los compuestos de la invención pueden administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de un agente anticanceroso o citotóxico conocido.

Existe un gran número de agentes antineoplásicos en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico que pueden seleccionarse para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia de combinación de fármacos. Dichos agentes antineoplásicos se incluyen en varias categorías principales, a saber, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de diversos agentes.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención está constituida por agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidor de la timidilato sintasa. Los agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados se pueden seleccionar del, pero no están limitados al, grupo que consta de 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentil citosina, fosfato estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropil pirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosinas cinasas, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención está constituida por agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los agentes antineoplásicos de tipo alquilante se pueden seleccionar del, pero no están limitados al, grupo que consta de 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucil, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoín-139, Chinoín-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(Myrr)2 de Sumimoto, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, estramustina fosfato sódico, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoín, hepsulfamo, ifosfamida, ioplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención está constituida por agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico se pueden seleccionar del, pero no están limitados al, grupo que consta de 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberin, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinogeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirhodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-1 de Tobishi, rapamicina, rizoxina,

rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención está constituida por una familia diversa de agentes antineoplásicos, que incluye agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados pero no limitados al grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinila, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, baccharin, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clafenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihaematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Oaiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTTC de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolano NMF-5N, hexadecilfosfocholona, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxiaurea, ICRF-187 de BTG, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K76COONa de Otsuak, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitocuidona mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreótido, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimana, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, spatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, Stipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecano, Topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ukrain, USB006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vinriptol, vinzolidina, witanolidos y YM-534 de Yamanouchi.

De forma alternativa, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como, acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCEP, ancestim, ARGLABIN, trióxido arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, citarabina ocfosfato, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, desloreline, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenac, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, etopósido fosfato, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterido, fludarabina fosfato, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína fetal humana, ácido ibandronico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreótido, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario mal apareado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafareline, naloxona + pentazocina, nartogastim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, nueva proteína estimulante de eritropoyesis, NSC 631570 octreótido, oprelvequina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidronico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitímocito de conejo, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofirano, sobuzoxana, sonemin, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa,

topotecano, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aetema), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno 17 de gastrina, terapia génica de HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), lerdistim, lintuzumab, Acm CA 125 (Biomira), Acm de cáncer (Japan Pharmaceutical Development), Acm de HER-2 y Fe (Medarex), Acm idiopático de 105AD7 (CRC Technology), Acm idiopático de CEA (Trilex), Acm LYM-1-yodo 131 (Techniclone), Acm de mucina epitelial polimorfa-itro 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecano, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparsólico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de estaño y etilo, tirapazamina, vacuna de cáncer (Biomira), vacuna de melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna de melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado de melanoma (Facultad de Medicina de Nueva York), vacuna de melanoma vírico de lisados celulares (Hospital Real Newcastle) o valspodar.

Los compuestos de la invención se pueden usar también con inhibidores de VEGFR. Otros compuestos descritos en las patentes y solicitudes de patente siguientes pueden usarse en terapia de combinación: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no están limitados a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión de antígenos, radionucleidos y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulados alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar inhibiendo o estimulando su diana (por ejemplo, activación o inhibición del receptor o enzima) y, por lo tanto, promueve la muerte celular o detiene el crecimiento celular.

Los ejemplos de agentes antitumorales incluyen HERCEPTINTM (trastuzumab), que pueden usarse para tratar cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXANTM (rituximab), ZEVALINTM (ibritumomab tiuxetan) y LYMPHOCIDETM (epratuzumab), que puede usarse para tratar linfoma no de Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVACTM, que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores de estroma gastrointestinal, y BEXXARTM (yodo 131 tositumoniab), que puede usarse para el tratamiento de linfoma no de Hodgkins.

Los ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen ERBITUXTM (IMC-C225), KDR (receptor del dominio de cinasa) agentes inhibidores (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente al receptor de dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligandos de los mismos) tales como AVASTINTM o VEGF-TRAPTM, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente al mismo) tales como ABX-EGF (panitumoniab), IRESSATM (gefitinib), TARCEVATM (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo; anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de anti-Tie2 cinasa (por ejemplo; anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a la misma). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o varios agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígenos o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti y col., Publicación de Estados Unidos N° 2003/0162712; Patente de Estados Unidos N° 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente, o antagonistas del receptor TWEAK soluble; véase, Wiley, Patente de Estados Unidos N° 6.727.225), dominio de desintegrina de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow y col., Publicación de Estados Unidos N° 2002/0042368), anticuerpos anti-receptor de ef y/o anti-efrina o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente (Patentes de Estados Unidos N° 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de la familia de patentes de las mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente) así como anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a ligandos PDGF-BB, y agentes inhibidores de cinasas PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck

KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE.UU.); alfastatina, (BioActa, R.U.); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo, (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148, (Amgen, EE.UU.);

5 CEP 7055, (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC: antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP 79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, R.U.); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, R.U.); TBC-1635, 13 ES 2 367 286 T3 (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott,

10 EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN 1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor de plaquetas 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.);

15 bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5-beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, R.U.); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi- Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto para la Investigación del Cáncer de Genova, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de

20 VEGF, (Regeneron, EE.UU.); antiangiogénico derivado de rBPI 21 y BPI, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengtida (pINN), (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Munich, Alemania, Clínica y Fundación de Investigación Scripps, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Laboratorio de Investigación del Cáncer, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATINA, (Hospital Infantil de Boston,

25 EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, R.U.); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, R.U.); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, R.U.); AZD 2171, (AstraZeneca, R.U.); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, a base de gen, VEGF-2, (Clínica y Fundación de Investigación Scripps, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProIX, EE.UU.);

30 METASTATINA, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); oguanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (Universidad de British Columbia, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, R.U.); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, R.U.); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna,

35 angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de tipo urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, R.U.); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Instituto de Investigación de Corea de Tecnología Química, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, R.U.); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034,

40 (GlaxoSmithKline, R.U.); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minesota, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YHI 6, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Hospital infantil de

45 Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5-beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de cinasas KDR, (Celltech Group, R.U., y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (Universidad del Sur de Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Universidad del Estado de Arizona, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925,

50 (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Universidad del Estado de Wayne, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, R.U.); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor del crecimiento endotelial vascular, (Xenova, R.U.); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); esqualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur);

55 Honokiol, (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de

60 trombospondina 1, (Fundación Allegheny de Investigación, Educación y Salud, EE.UU.).

Alternativamente, también pueden usarse los presentes compuestos en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas

65 de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo inhibidores de celecoxib, AINE o $\alpha_v\beta_3$.

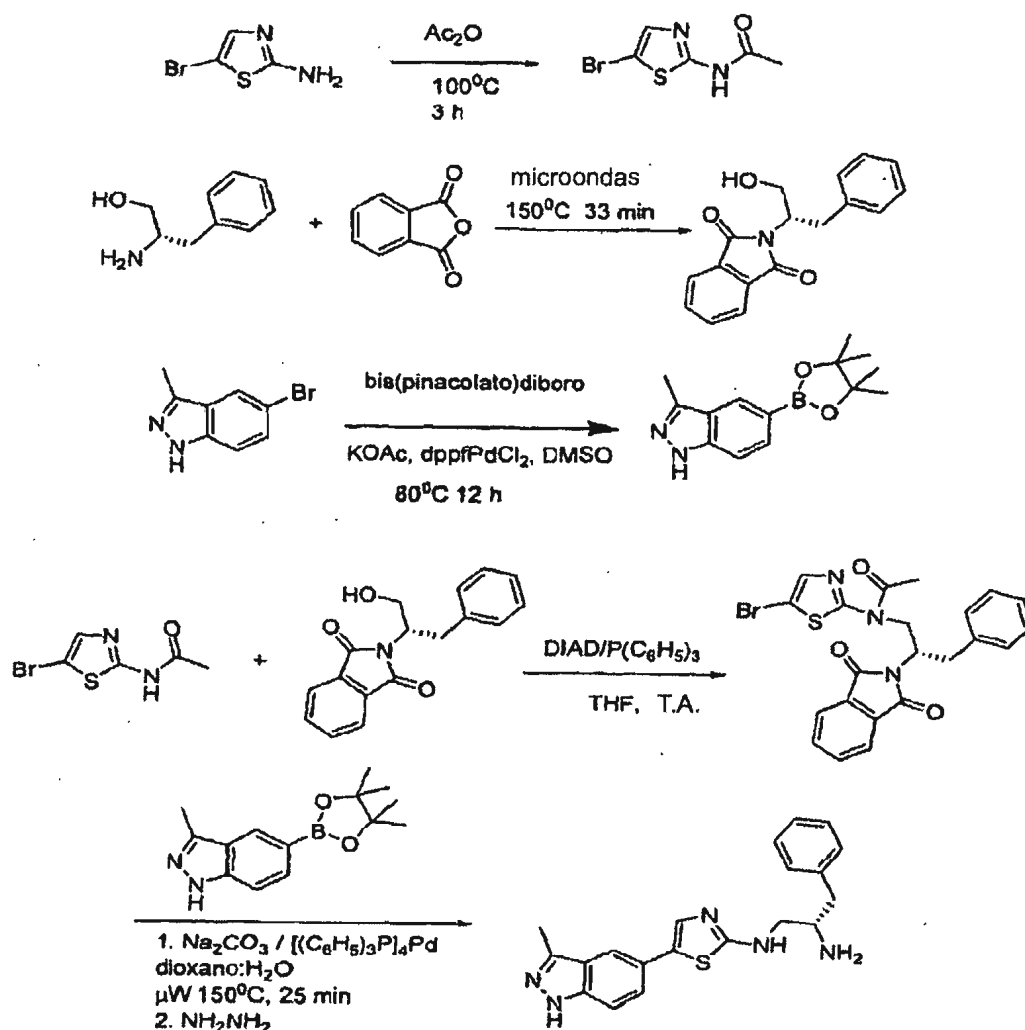
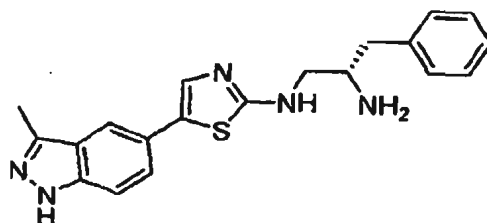
2. Ejemplos de trabajo

Los compuestos de Fórmula I y de Fórmula II se prepararon según los esquemas de síntesis y ejemplos individuales siguientes que se detallan en el presente documento. Los compuestos se nombraron usando Chemdraw Ultra, v.8.07. Estos esquemas y ejemplos se proporcionan sólo con fines de ilustración y se pretende que no limiten el alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros tales como DMF, THF, DCM y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o a la humedad se realizaron en atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice de Aldrich Chemical Company (200-400 de malla, 60Å) o columna preempaquetada Biotage. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó con placas de TLC de gel Analtech (250 mμ). La TLC preparativa se realizó con placas de gel de sílice de Analtech (1000-2000 mμ). La HPLC preparativa se realizó en un sistema HPLC de Varian, Shimadzu, Beckman o Waters con TFA al 0,1 % / H₂O y TFA al 0,1 % / CH₃CN como fase móvil. El caudal fue de 20 ml/minuto y se usó el procedimiento del gradiente. Los espectros de RMN de ¹H se obtuvieron con espectrómetros FT NMR superconductores que operan a 400 MHz o un instrumento Varian de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al patrón interno tetrametilsilano. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN consecuentes con las estructuras asignadas a los mismos. Los espectros de masas (EM) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas de electropulverización Perkin Elmer-SCIEX API 165 (positivo y/o negativo) o un CL-EM HP 1100 MSD con ionización por electropulverización y detección cuadrupolar. Todas las partes son en peso y las temperaturas se dan en grados centígrados a menos que se indique lo contrario.

Se usan las siguientes abreviaturas: AcOH (ácido acético), ATP (adenosín trifosfato), Boc (terc-butiloxycarbonilo), Boc₂O (anhídrido de Boc), Br₂ (bromo), t-BuOH (terc-butanol), CH₃CN o ACN (acetonitrilo), MeI (yodometano o yoduro de metilo), CCl₄ (tetracloruro de carbono), CHCl₃ (cloroformo), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (d₄-metanol), CO₂ (dióxido de carbono), Cs₂CO₃ (carbonato de cesio), DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo), CuI (yoduro de cobre), DCM (diclorometano), dppf (1,1-difenilfosfinoferroceno), DMAP (4-(dimetilamino)piridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), EDC 1-(3-dimetilaminopropil)-3-(clorhidrato de etilcarbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), Et₂O (dietiléter), Fe (hierro), g (gramo), h (horas), H₂ (hidrógeno), H₂O (agua), HCl (ácido clorhídrico), H₂SO₄ (ácido sulfúrico), K₂CO₃ (carbonato de potasio), KOAc (acetato de potasio), KOH (hidróxido de potasio), LAH (hidruro de litio y aluminio), CL-EM (cromatografía líquida-espectroscopia de masas), LiCl (cloruro de litio), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), mg (miligramo), min (minuto), ml (mililitro), NBS (N-bromosuccinimida), NMP (N-metilpirrolidona), Na₂SO₄ (sulfato de sodio), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), Na₂CO₃ (carbonato de sodio), NaCl (cloruro de sodio), NaH (hidruro de sodio), NaHMDS (hexametilsilazano de sodio), NaOH (hidróxido de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NH₄Cl (cloruro de amonio), Pd/C (paladio sobre carbono), PdCl₂(PPh₃)₂ (cloruro de paladio-bis(trifenilfosfina)), Pd₂(dba)₃ (paladio-dibencilidenoacetona), PdCl₂(dppf) (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, cloruro de paladio), Pd(PPh₃)₄ (paladio-tetraquis(trifenilfosfina)), Pd(OH)₂ (hidróxido de paladio), Pd(OAc)₂ (acetato de paladio), PMB (para-metoxibencilo), PPh₃ (trifenilfosfina), TA (temperatura ambiente), SiO₂ (sílice), SOCl₂ (cloruro de tionilo), TEA (triethylamina), TFA (ácido triethylamina), THF (tetrahidrofurano) y Zn (cinc).

Esquema 1

**Ejemplo 1, N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:**

Tal como se muestra en el Esquema 1, el Ejemplo 1 se sintetizó partiendo de 5-bromotiazol-2-amina y (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol disponibles de forma comercial. EMAR (espectroscopia de masas de alta resolución) teórico (M+H) 364,15904, encontrado 364,15915.

N-(5-bromotiazol-2-il)acetamida:

Se cargaron 5-bromotiazol-2-amina (6,0 g, 23 mmol) y anhídrido acético (50 g, 490 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La suspensión se calentó en el matraz hasta 100 °C. Después de agitar durante 3 horas la mezcla de reacción se enfrió y se filtró, proporcionando el producto bruto. El producto bruto se cargó en un matraz de fondo redondo, se añadieron 50 ml de MeOH y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. La mezcla se enfrió y

hexano. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (API-ES) m/z (%): 221,0 (100 %, $M^+ + H$).

(S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)isoindolina-1,3-diona:

- 5 Se cargaron isobenzofuran-1,3-diona (4,40 g, 29,76 mmol) y (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (4,50 g, 29,76 mmol) en un tubo microondas de 20 ml junto con 10 ml de dioxano. El tubo microondas se calentó a 150 °C durante 33 minutos en un sintetizador Smith Synthesizer. Después de completar la reacción se eliminó el dioxano por evaporación y el residuo se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con DCM. El producto resultante (7,50 g, 89 %) se usó en la etapa siguiente. CL-EM (API-ES) m/z (%): 282,2 (100 %, $M^+ + H$).

(S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxaisoindolin-2-il)-3-fenilpropil)acetamida:

- 10 Se cargaron N-(5-bromo-tiazol-2-il)acetamida (442,0 mg, 2,0 mmol), (S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (281,0 mg, 1,0 mmol), trifenilfosfina (303,0 mg, 1,5 mmol) y THF (15,0 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla de reacción resultante fue una suspensión. La solución se sumergió en un baño de agua helada. Después de agitar durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente una solución de DIAD (421,5 mg, 1,5 mmol) en 3,0 ml de THF al matraz usando una jeringa. La mezcla de reacción se tornó en un
15 solución clara después de completar la adición. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente retirando el baño de agua helada y se continuó con la agitación durante 16 horas. Se eliminó el THF por evaporación y el residuo se diluyó con 40 ml de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (75 ml x 2). El residuo se sometió a purificación cromatográfica en columna de gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3) como eluyente, proporcionando un compuesto en forma de un sólido blando de (S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxaisoindolin-2-il)-3-fenilpropil)acetamida (20 mg, rendimiento: 17 %). CL-EM (API-ES) m/z (%): 484,0 (100%, $M^+ + H$).

3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol:

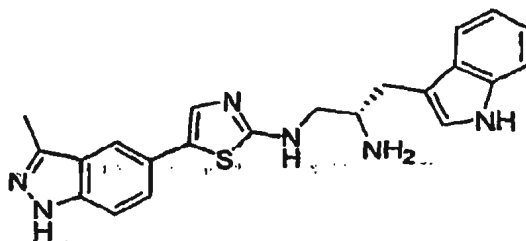
- 25 Se cargaron 5-bromo-3-metil-1H-indazol (13,24 g, 62,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (16,74g, 65,89 mmol), acetato de potasio (18,5 g, 188,25 mmol) 240 ml de DMSO anhidro en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Después de desgasificar la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 15 minutos, se añadió 1,1-[bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio(II) (2,56 g, 3,14 mmol). La reacción se calentó después a 86 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 horas, la mezcla de reacción negra se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en 1,2 l de dietiléter. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación de 2 litros y la capa inferior se descartó. La capa superior se lavó con sulfato de magnesio 1,0 M (500 ml x 2) y
30 solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a purificación cromatográfica en columna de gel de sílice con hexano-EtOAc (4:1) como eluyente, proporcionando el compuesto deseado 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (10,0 g, 61,7 %) en forma de un sólido incoloro. CL-EM (API-ES) m/z (%): 259,2 (100 %, $M^+ + H$).

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:

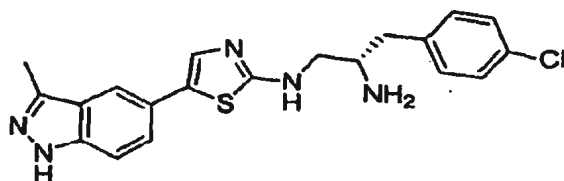
- 35 A una solución de 1,0 ml de dioxano, 0,5 ml de agua destilada y carbonato de sodio (35,0 mg, 0,33 mmol) en un tubo de microondas de 5 ml, se añadieron 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (32,0 mg, 0,124 mmol) y (S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxaisoindolin-2-il)-3-fenilpropil)acetamida (40,0 mg, 0,0826 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó borboteando nitrógeno en el tubo de microondas durante 30 segundos. Subsiguientemente, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paldio(0) (10,0 mg, 0,0083 mmol) al tubo, y la mezcla se
40 calentó a 150 °C en un sintetizador de microondas Smith. Después de calentar durante 25 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se eliminó por evaporación y el residuo resultante se diluyó con 1,5 ml de MeOH, 1,5 ml de agua y 1,5 ml de hidrazina. La mezcla resultante se transfirió a un tubo de microondas de 5 ml y se calentó a 150 °C. Después de calentar durante 33 minutos, se añadió gel de sílice (10,0 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a sequedad. El sólido resultante se cargó
45 directamente en una columna de gel de sílice y la separación cromatográfica se realizó con DCM:MeOH (97:3) como eluyente, proporcionando el compuesto deseado N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina en forma de un sólido incoloro (8,0 mg, 26,6 %). EMAR teórico ($M + H$) 364,15904, encontrado 364,15915.

Ejemplos 2-3: Los Ejemplos 2-3 se sintetizaron de un modo similar al que se muestra en el esquema 1.

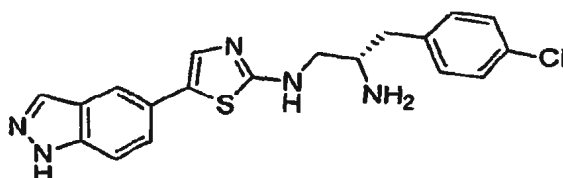
- 50 **Ejemplo 2, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(3-metil-4H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:** EMAR teórico ($M + H$) 403,16994, encontrado 403,16939.



Ejemplo 3, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina: EMAR teorico (M+H) 398,12007, encontrado 398,11981.



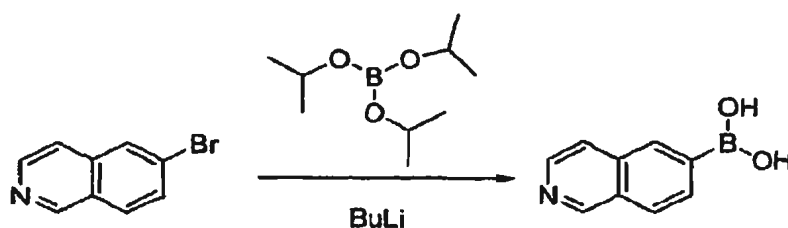
5 **Ejemplo 4, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:**



Este ejemplo se preparó de un modo similar al que se muestra en el Esquema 1 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol para acoplar con el bromuro de tiazol correspondiente. EMAR teorico (M+H) 384,10449, encontrado 384,10449.

10 **Ejemplos 5-6:** Los Ejemplos 5-6 se sintetizaron de un modo similar al que se muestra en el Esquema 1 usando ácido isoquinolin-6-ilborónico para acoplar con el bromuro de tiazol correspondiente. El ácido isoquinolin-6-ilborónico se preparó tal como se muestra en el esquema 2.

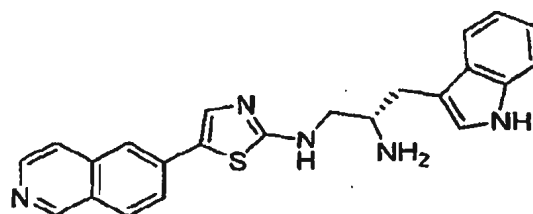
Esquema 2



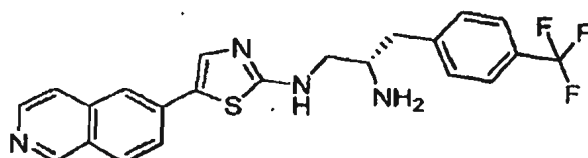
15 **Ácido isoquinolin-6-ilborónico:**

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama con 10 ml de THF, borato de triisopropilo (1 g, 5,8 mmol) y 6-bromoisoquinolina (1 g, 4,8 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota butil litio (3,6 ml, 5,8 mmol) a la reacción durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a -78 °C y después se calentó hasta -20 °C. Después se añadieron 5,0 ml de HCl 2,0 N a la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio hasta que se formó un precipitado. Se obtuvo por filtración un sólido blanco (0,6 g) de sal HCl del ácido isoquinolin-6-ilborónico. La solución resultante se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (API-ES) m/z (%): 174 (100 %, M⁺+H).

Ejemplo 5, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: CL-EM (M+H⁺) 400,2, cálculo: 400,15.

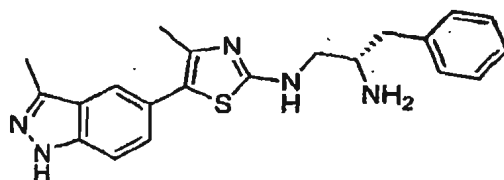


Ejemplo 6, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: EMAR teórico ($M+H^+$) 429,13553, encontrado 429,13594.

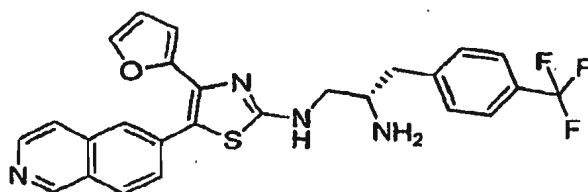


5 **Ejemplos 7-10:** Los Ejemplos 7-10 se sintetizaron usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 con una reacción de acoplamiento entre el intermedio bromotiazol y el ácido o ésteres borónicos correspondientes. Los 2-aminotiazoles sustituidos en la posición 4 se prepararon tratando las 2-bromocetonas comercialmente disponibles con tiourea de un similar a como se muestra en el esquema 3.

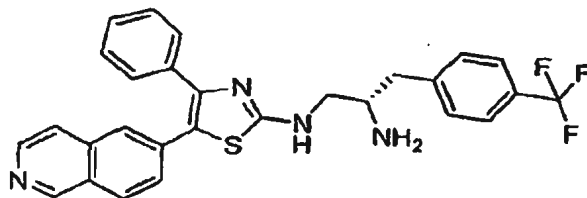
10 **Ejemplo 7, N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-metil-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:** EMAR teórico ($M+H$) 378,17469, encontrado 378,17453.



Ejemplo 8, N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-4-(furan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: EMAR teórico ($M+H$) 495,14609, encontrado 495,14677.

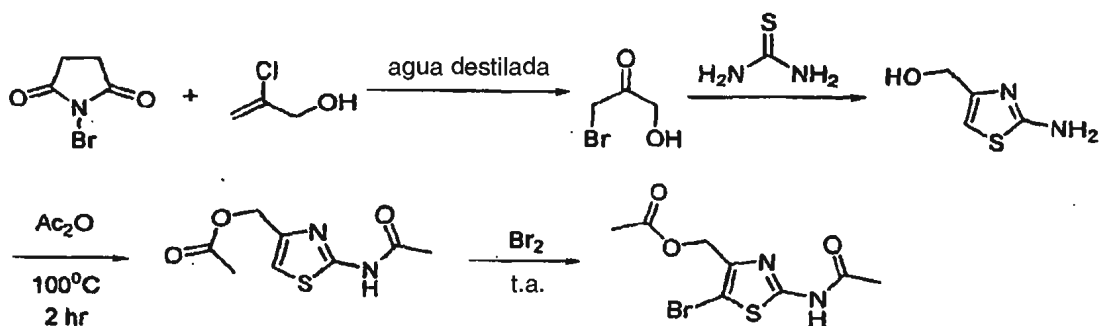


15 **Ejemplo 9, N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-feniltiazol-2-amina:** EMAR teórico ($M+H$) 505,16683, encontrado 505,16754.



20 **Ejemplos 10-12:** Los Ejemplos 10-12 se sintetizaron usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 con una reacción de acoplamiento entre el intermedio bromotiazol y el ácido borónico o ésteres correspondientes. El intermedio 4-hidroximetil-2-aminotiazol se preparó tal como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3

*1-Bromo-3-hidroxipropán-2-ona:*

Se cargaron 2-cloroprop-2-en-1-ol (75 g, 811 mmol) y 100 ml de agua destilada en un matraz de fondo redondo de 2 litros. Se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (69 ml, 811 mmol) en porciones junto con más agua destilada. El volumen total usado de agua destilada fue de 800 ml. La reacción se completó después de agitar a 20 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se extrajo con éter, se lavó con solución de salmuera una vez y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el producto bruto en forma de un aceite después de eliminar el disolvente. Se usó directamente en la siguiente etapa.

(2-Aminotiazol-4-il)metanol:

Se cargaron 1-bromo-3-hidroxipropán-2-ona (60 g, 392 mmol) y tiourea (34 g, 451 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 litro que contenía 400 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida, formándose un precipitado. El producto se obtuvo en forma de un sólido (40 g, rendimiento = 80 %) después de la filtración y de lavar tres veces con hexano. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (API-ES) m/z (%): 131,2 (100 %, M⁺+H).

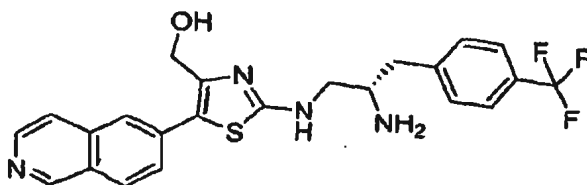
Acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metilo:

Se mezclaron 2-aminotiazol-4-ilmetanol (17 g, 131 mmol) y anhídrido acético (927 g, 261 mmol) en 100 ml de dioxano en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de evaporar el disolvente, se añadieron 300 ml de bicarbonato de sodio saturado al matraz. La mezcla se extrajo dos veces con 200 ml de EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo remanente se lavó con hexano y éter, tres veces con cada uno. Este procedimiento proporcionó 10 g de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metilo (rendimiento: 30 %). CL-EM (API-ES) m/z (%): 215,2 (100 %, M⁺+H).

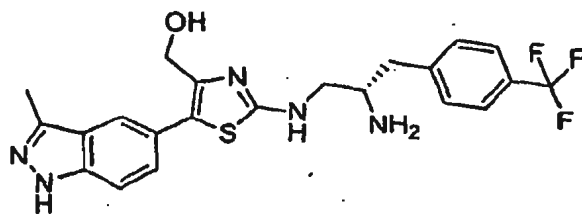
Acetato de (2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)metilo:

Se disolvió acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metilo (900 g, 42 mmol) en 30 ml de AcOH. Se añadió gota a gota una mezcla de Br₂ (9,0 g, 56,7 mmol) en 20 ml de AcOH a la mezcla de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metilo/AcOH. La reacción se completó en 10 minutos. Después se añadieron 200 ml de agua destilada a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó unas pocas veces con agua y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó después con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporcionó el producto en forma de un sólido amarillo (10 g, rendimiento: 80 %). CL-EM (API-ES) m/z (%): 293,2 (100 %, M⁺+H).

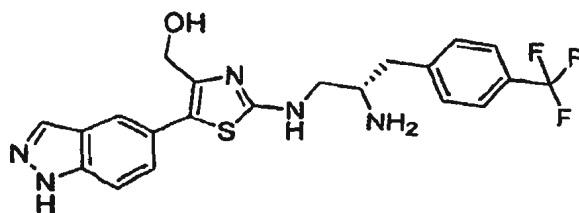
Ejemplo 10, (2-((S-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)metanol: EMAR teórico (M+H) 459,14609, encontrado 459,14670.



Ejemplo 11, (2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol: EMAR teórico (M+H) 462,15699, encontrado 462,15753.

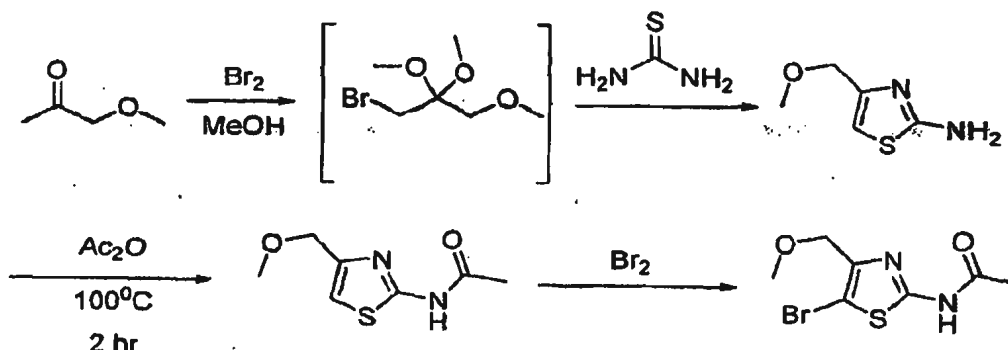


Ejemplo 12, (2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol: EMAR teórico ($M+H^+$) 448,14134, encontrado 448,14205.



- 5 **Ejemplos 13-15:** Los Ejemplos 13-15 se sintetizaron usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 con una reacción de acoplamiento entre el intermedio bromotiazol y el ácido o ésteres borónicos correspondientes. El intermedio 4-metoximetil-2-aminotiazol se preparó tal como se muestra en el esquema 4.

Esquema 4



10 **4-(metoximetil)tiazol-2-amina:**

Se disolvió 1-metoxipropan-2-ona (40 g, 454 mmol) en 300 ml de MeOH anhidro en un matraz de fondo redondo de 1 litro. El matraz se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió Br_2 (73 g, 454 mmol) al matraz gota a gota usando un embudo de adición. Después de la adición, se añadieron 50 ml adicionales de MeOH a la mezcla. Después de agitar durante 20 minutos, se retiró el baño de agua helada y la reacción se agitó hasta que desapareció el color marrón. Después se añadió tiourea (34,6 g, 454 mmol) al matraz. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. Después se añadió bicarbonato de sodio saturado al matraz de reacción. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo la 4-(metoximetil)tiazol-2-amina bruta. CL-EM (API-ES) m/z (%): 145,2 (100 %, $M^+ + H$).

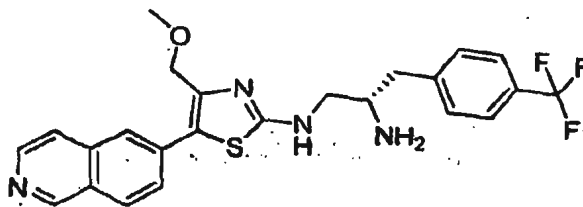
20 **N-(4-(metoximetil)tiazol-2-il)acetamida:**

Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que el usado en la preparación de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metilo.

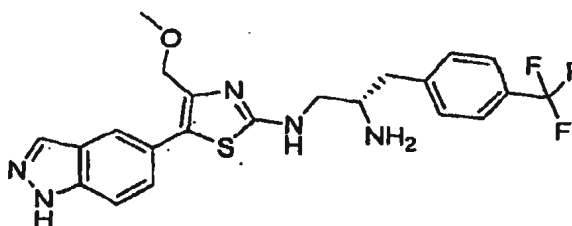
N-(5-bromo-4-(metoximetil)tiazol-2-il)acetamida:

- 25 Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que el usado en la preparación de acetato de (2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)metilo.

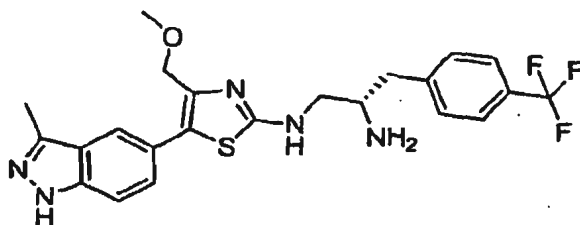
Ejemplo 13, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina: EMAR Teórico ($M+H$) 473,16174, encontrado 473,16147.



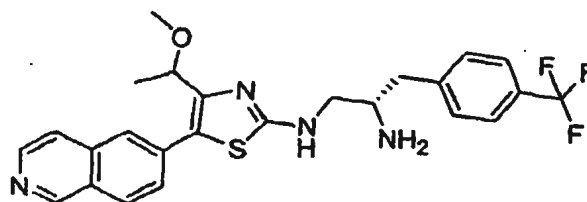
Ejemplo 14, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina:
EMAR Teórico (M+H) 462,15699, encontrado 462,15711.



5 **Ejemplo 15, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:** EMAR Teórico (M+H) 476,17264, encontrado 476,17384.



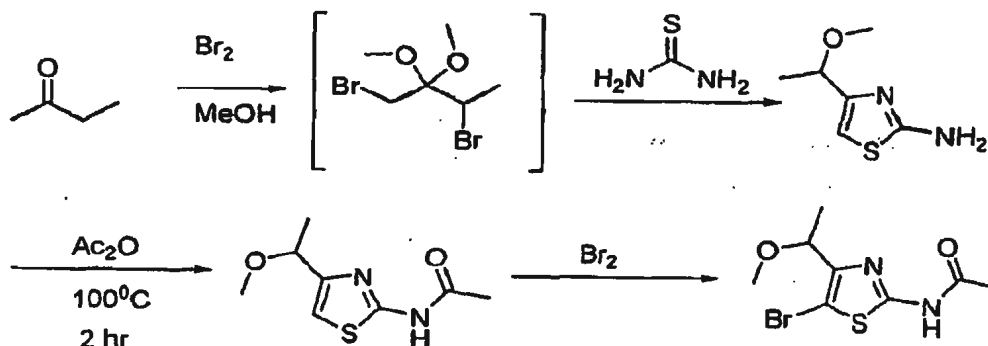
Ejemplo 16, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(1-metoxietil)tiazol-2-amina:
CLEM Teórica (M+H) 486,17, encontrado 486,20.



10

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 con una reacción de acoplamiento entre el intermedio de bromotiazol correspondiente y el ácido o ésteres borónicos. El intermedio de 4-(1-metoxietil)-2-aminotiazol se preparó como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



15

4-(1-Metoxietil)tiazol-2-amina:

Se cargaron butan-2-ona (20,0 g, 277 mmol) y 200 ml de MeOH en un matraz de fondo redondo de 1 l. Se añadió una pequeña cantidad de Br₂ (5 ml) al matraz para iniciar la reacción. La reacción comenzó, y la mezcla se agitó a 20 °C hasta que desapareció el color naranja. El matraz de reacción se sumergió en un baño de hielo-agua y se añadió lentamente Br₂ mediante un embudo de adición. Se añadieron un total de 6 a 8 g (554 mmol) de Br₂. Se añadió entonces tiourea (21 g, 278 mmol) en porciones al matraz de reacción. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente, el residuo restante se mezcló con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se obtuvo la 4-(1-metoxietil)-tiazol-2-amina producto (22 g, rendimiento=50%) y se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. CLEM (API-ES) *m/z* (%) 159,2 (100%, M⁺+H).

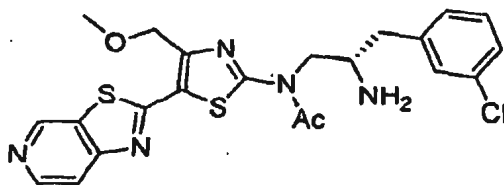
N-(4-(1-metoxietil)tiazol-2-il)acetamida:

Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento usado en la preparación de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metilo.

N-(5-bromo-4-(1-metoxietil)tiazol-2-il)acetamida:

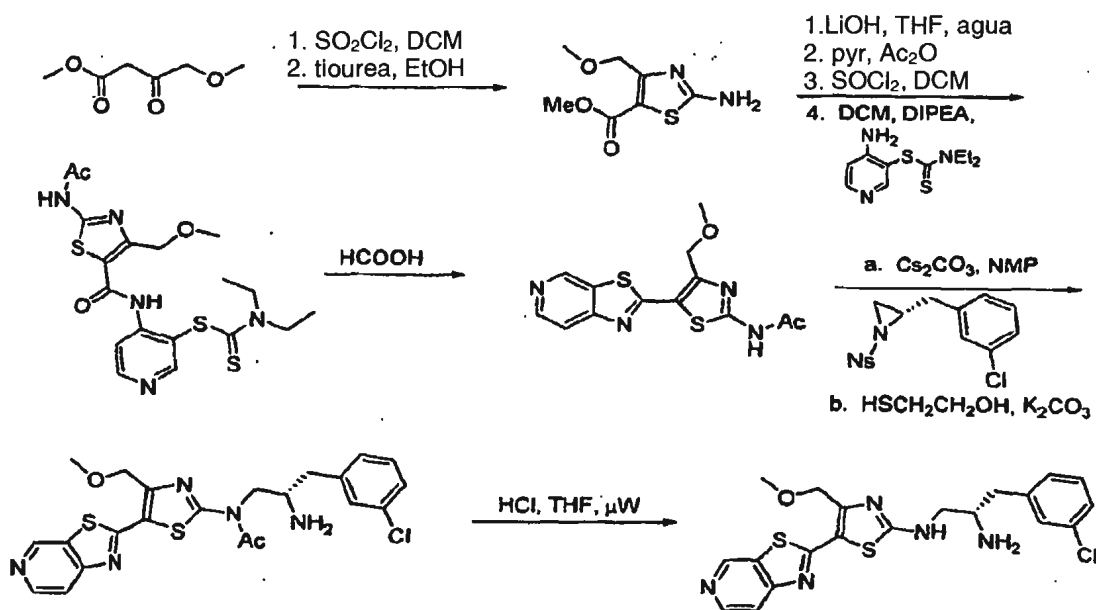
Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento usado en la preparación de acetato de (2-acetamido-5-bromotiazol-4-il) metilo.

Ejemplo 17, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida:



El Ejemplo 17 se sintetizó como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



2-Amino-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxilato de metilo:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (4,43 ml, 34,2 mmol) y DCM (30,00 ml). Se añadió, gota a gota con una jeringa a la mezcla de reacción cloruro de sulfurilo (2,91 ml, 35,9 mmol). La mezcla se agitó entonces durante 1 hora a 20 °C. La solución se redujo hasta un aceite a presión reducida y se disolvió en EtOH (50 ml). A esta solución se añadió 2-cloro-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (6,18 g, 34 mmol) y tiourea (1,9 ml, 34 mmol). La reacción se agitó entonces a reflujo durante aproximadamente 12 horas. La CLEM

indicó que la reacción se había completado, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el sólido resultante se filtró y se recrystalizó en agua y <5 ml de EtOH dando 2-amino-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxilato de metilo como cristales color óxido (4,85 g, 68%). CLEM (M+H) 203 calculado para $C_7H_{11}N_2O_3S$ 203,2. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 4,64 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

5 **Dietilcarbamoditioato de 4-(2-acetamido-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxamido)piridin-3-ilo:**

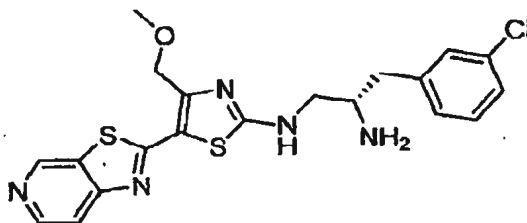
Se añadieron 2-amino-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,9 mmol) y THF (75 ml, 925 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución resultante se sometió a ultrasonidos hasta transparencia. Se añadieron agua (75 ml, 9,9 mmol) y luego hidróxido de litio (0,71 g, 30 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante aproximadamente 30 minutos. La CLEM indicó que la reacción se había completado, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en piridina (75,00 ml, 0,9273 mol). Se añadió anhídrido acético (1,026 ml, 0,01088 mol) a la solución de piridina, y la mezcla se agitó a reflujo durante aproximadamente 2 horas hasta que la CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida proporcionando ácido 2-acetamido-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxílico bruto que se recogió seguidamente en DCM (200 ml). Se añadió entonces cloruro de tionilo (2,164 ml, 29,67 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La reacción estuvo seguida por CLEM, (se extrajeron alícuotas y se inactivaron con MeOH). Una vez completada la reacción, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el producto bruto cloruro de 2-acetamido-4-(metoximetil)tiazol-5-carbonilo se recogió en DCM (50,00 ml). Se añadió una suspensión en DCM de dietilcarbamoditioato de 4-aminopiridin-3-ilo (1,9 g, 7,9 mmol) y DIPEA (6,9 ml, 40 mmol), y la suspensión se agitó durante 1 hora hasta que la CLEM indicó que la reacción se había completado. Se redujo el disolvente y el aceite resultante se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice y se lavó con aproximadamente 700 ml de MeOH al 10% en DCM dando dietilcarbamoditioato de 4-(2-acetamido-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxamido)piridin-3-ilo bruto (4,4 g, 9,7 mmol, 98% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CLEM (M+H) 454 calculado para $C_{18}H_{24}N_5O_3S_3$ 454,6.

N-(4-(metoximetil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida:

25 Se añadieron dietilcarbamoditioato de 4-(2-acetamido-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxamido)piridin-3-ilo (4,485 g, 9,89 mmol) y ácido fórmico (0,379 ml, 9,89 mmol) a un matraz de fondo redondo de 150 ml, y la solución se agitó a reflujo durante aproximadamente 24 horas hasta que la CLEM indicó que se había completado la reacción. Se eliminó el ácido fórmico, y la reacción se inactivó mediante adición de NaOH 1N. No se formó precipitado y la solución se neutralizó con HCl y se extrajo con EtOAc (5 x 75 ml) proporcionando producto bruto. La solución orgánica se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice previamente rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 2 % a 10 % de NH_3 2M-MeOH en DCM, proporcionando N-(4-(metoximetil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (.446 g, 1,39 mmol, 14,1% de rendimiento). CLEM (M+H) 321,1 calculado para $C_{13}H_{13}N_4O_2S_2$ 321,39, RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,61 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

35 **Ejemplo 17, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida:** Se añadieron N-(4-(metoximetil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (0,120 g, 0,375 mmol), Cs_2CO_3 (0,244 g, 0,749 mmol), y DMF (0,0289 ml, 0,375 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se agitó a 50 °C, y se añadió, gota a gota usando un embudo de adición, una solución en DMF de (S)-2-(3-clorobencil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,264 g, 0,749 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, y la CLEM indicó que quedaba muy poco material de partida. Se añadieron a la mezcla de reacción K_2CO_3 (0,259 g, 1,87 mmol) y 2-mercaptoetanol (0,293 g, 3,75 mmol), y la reacción se agitó de nuevo durante aproximadamente 1 hora a 25 °C. El color cambió lentamente de rojo-pardo oscuro a un naranja más claro y la CLEM indicó que se había retirado el grupo nosilo. Se eliminó la mayor parte del DMF a presión reducida, y el residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se cargó en tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía usando una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de 2% a 10% NH_3 2M MeOH en DCM, proporcionando N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida semipura (0,111 g, 0,227 mmol, 60,7% de rendimiento). El material bruto se usó sin purificación adicional, pero se purificó una fracción usando HPLC de fase inversa dando el compuesto puro, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida. CLEM (M+H) 487,8 calculado para $C_{22}H_{23}ClN_5O_2S_2$ 488,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45 (dd, $J=13,8$, 7,8 Hz, 1H), 2,91 (dd, $J=13,9$, 5,8 Hz, 1H), 2,76 (dd, $J=13,9$, 8,7 Hz, 1H), 1,85 (s, 3 H).

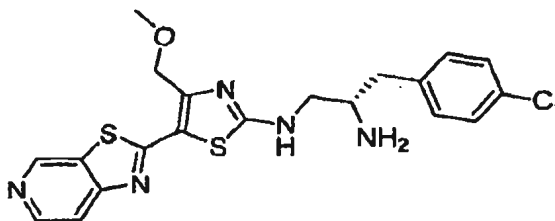
Ejemplo 18, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:



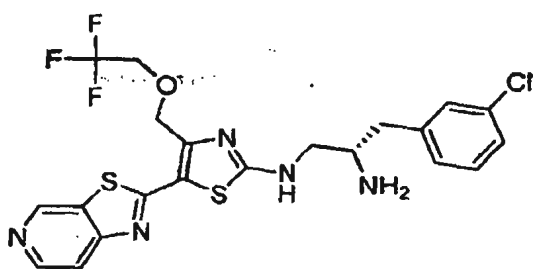
Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (0,090 g, 0,18 mmol), THF (2,0 ml, 24 mmol), y HCl 5N (2,0 ml, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó en un reactor de microondas a Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 150 °C durante 11 minutos. La solución se basificó entonces con NaOH 10N y se extrajo con EtOAc. El disolvente se eliminó, y el compuesto se purificó por HPLC de fase inversa dando el compuesto del epígrafe (31 mg, 38%). CLEM (M+H) 445,7 calculado para C₂₀H₂₁ClN₅OS₂ 446,09. RMN de ¹H (400 MHz CD₃OD): δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 4,70 (dd, J=12,4, 17,4 Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,25 (dd, J=3,7, 13,2 Hz, 1H), 3,15 (dd, J=9,9, 13,2 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H).

Ejemplos 19-27: Los Ejemplos 19-27 se prepararon de una forma similar a la que se muestra en el Esquema 6.

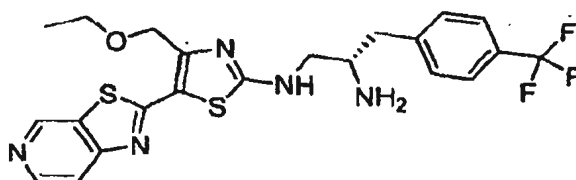
Ejemplo 19, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 445,7 calculado para C₂₀H₂₁ClN₅OS₂ 446,09. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,39 (dd, J=7,5, 15,3 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (d, J=7,3 Hz, 2H).



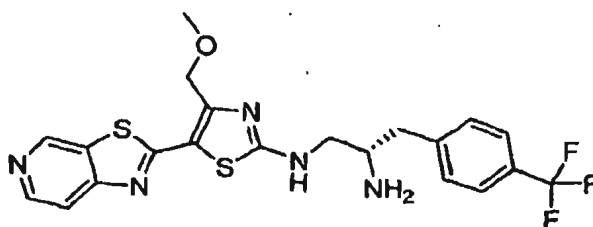
Ejemplo 20, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)tiazol-2-amina: CLEM(M+H)513,7 calculado para C₂₁H₂₀ClF₃N₅OS₂ 514,07. RMN de ¹H 400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,21 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,65 (dd, J=6,9, 13,6 Hz, 1H).



Ejemplo 21, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 460,1 calculado para C₂₁H₂₃ClN₅OS₂ 460,10. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,70 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,33 (dd, J=6,9, 16,0 Hz, 2H), 2,84 (dd, J=5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=7,1, 13,6 Hz, 1H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3H).

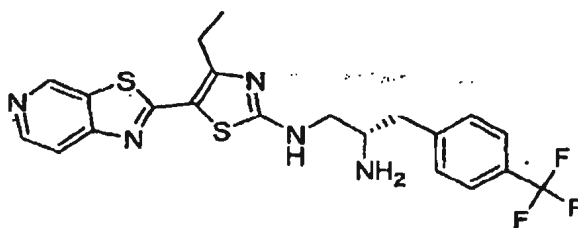


Ejemplo 22, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 480,0 calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_5OS_2$ 480,11. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (m, 1 H), 3,36 (m, 2H), 2,95 (dd, $J=5,3$, 13,6 Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=6,8$, 13,6 Hz, 1H).



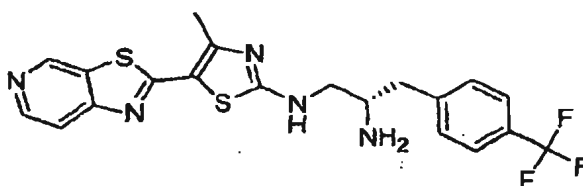
5

Ejemplo 23, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-etil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 464,0 calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_5S_2$ 464,12. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,48 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,01 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,93 (dd, $J=5,1$, 13,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, $J=6,9$, 13,3 Hz, 1H), 1,33 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).



10

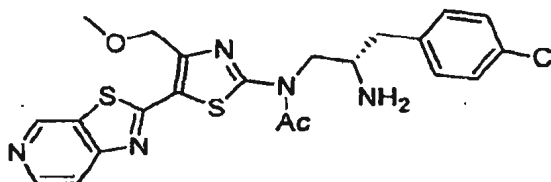
Ejemplo 24, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-metil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 450,0 calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_5S_2$ 450,10. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,94 (dd, $J=5,1$, 13,5 Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=7,2$, 13,5 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).



15

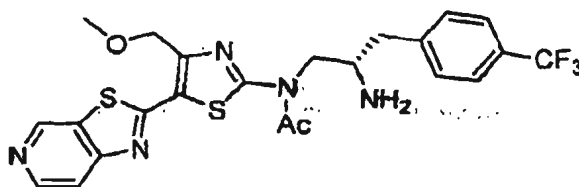
Ejemplo 25, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida: CLEM (M+H) 487,8 calculado para $C_{22}H_{23}ClN_5O_2S_2$ 488,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45 (dd, $J=13,8$, 7,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J=13,9$, 5,9 Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=13,8$, 8,7 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H).

20

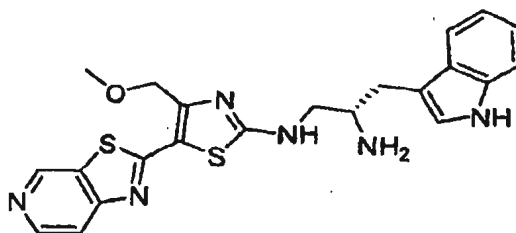


Ejemplo 26, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida: CLEM (M+H) 521,8 calculado para $C_{23}H_{23}F_3N_5O_2S_2$ 522,12. RMN de 1H (400MHz, CD_3OD): δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,59 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (s, 3 H), 3,47 (m, 1H), 3,01 (dd, $J=13,4$, 5,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, $J=13,4$, 8,9 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H).

25

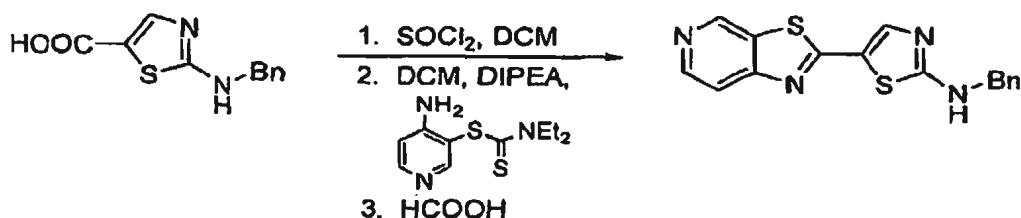


Ejemplo 27, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 451,1 calculado para $C_{22}H_{23}N_6OS_2$ 451,14. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,42 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,16 (m, 3H).

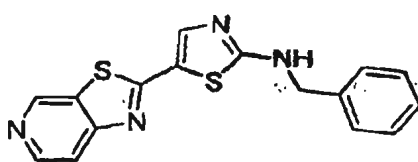


Ejemplos 28-30: Los Ejemplos 28-30 se prepararon usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 6, pero partiendo de ácido 2-(bencilamino)tiazol-5-carboxílico fácilmente asequible como se muestra en el Esquema 7.

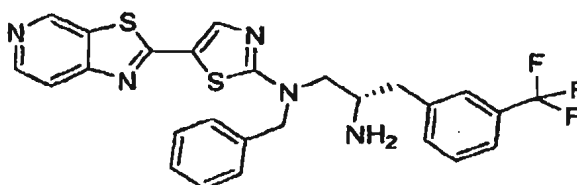
Esquema 7



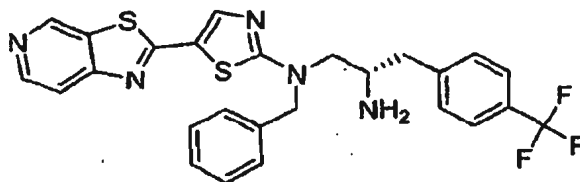
Ejemplo 28, N-bencil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 325,0 calculado para $C_{16}H_{13}N_4S_2$ 325,06. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,33 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,15 (m, 5H), 4,40 (s, 2H).



Ejemplo 29, N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-N-bencil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 526,1 calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_5S_2$ 526,13. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,32 (s, 1H), 8,62 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,57 (m, 5H), 7,32 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (dd, $J=8,5, 14,8$ Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (dd, $J=3,9, 14,8$ Hz, 1H), 3,08 (m, 2H).

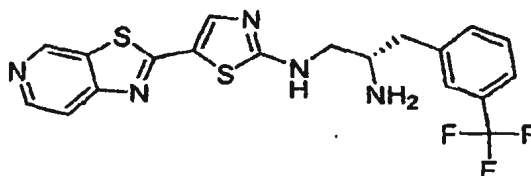


Ejemplo 30, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-N-bencil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 526,1 calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_5S_2$ 526,13. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,68 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (dd, $J=8,9, 14,9$ Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (dd, $J=3,9, 14,9$ Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,03 (dd, $J=8,5, 14,1$ Hz, 1H).

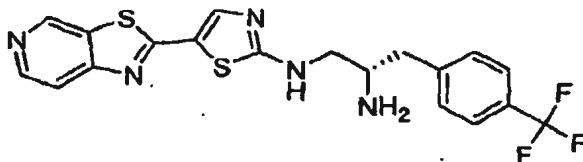


Ejemplos 31-32: Los Ejemplos 31-32 se prepararon usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 6, pero partiendo de 2-aminotiazol-5-carboxilato de metilo fácilmente asequible para preparar el intermedio N-(5-(thiazolo[5,4-c]piridin-2-il)thiazol-2-il)acetamida.

- 5 **Ejemplo 31, N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:** CLEM (M+H) 436,0 calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_5S_2$ 436,09. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,94 (dd, $J=5,1, 13,9$ Hz; 1H), 3,73 (dd, $J=8,0, 13,9$ Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,98 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J=8,3, 13,7$ Hz, 1H).

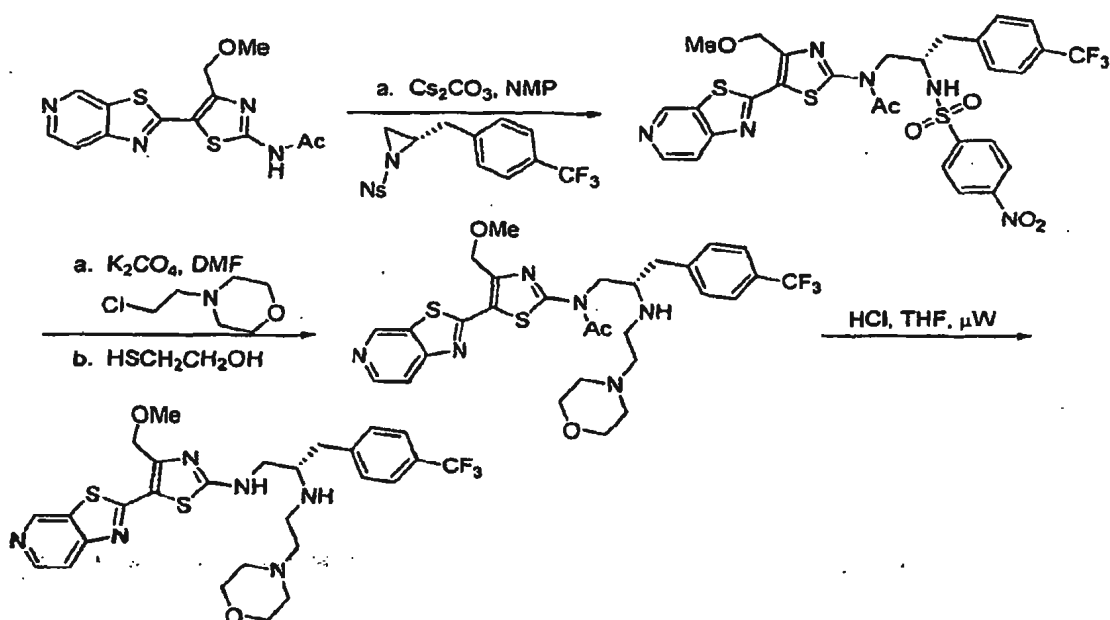


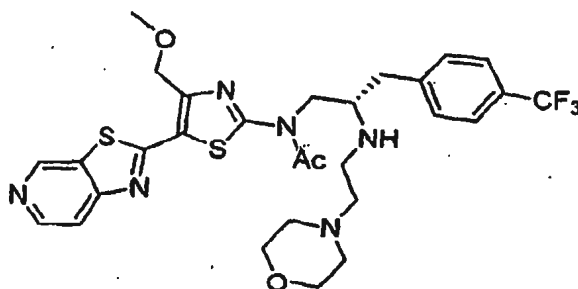
- 10 **Ejemplo 32, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:** CLEM (M+H) 436,0 calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_5S_2$ 436,09. RMN de 1H (400MHz, CD_3OD): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,49 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,95 (dd, $J=4,6, 13,5$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J=6,9, 13,5$ Hz, 1H).



- 15 **Ejemplos 33-34:** Los Ejemplos 33-34 se prepararon usando el procedimiento mostrado en el Esquema 8, partiendo de N-(4-(metoximetil)-5-(thiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida que se preparó como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 8

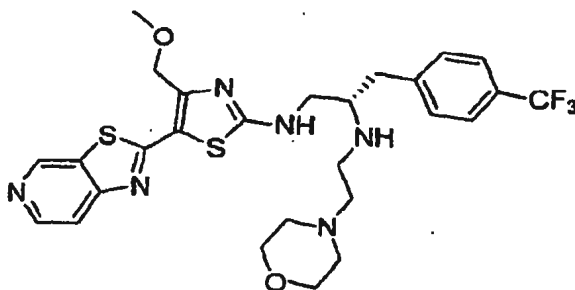


Ejemplo 33, N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida:**N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida:**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (0,300 g, 0,936 mmol), Cs_2CO_3 (0,610 g, 1,87 mmol) y DMF (0,0721 ml, 0,936 mmol). La solución resultante se calentó hasta 50 °C. Se añadió a la reacción, gota a gota, una solución en DMF de (S)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,724 g, 1,87 mmol) y se controló la mezcla de reacción por CLEM. Después de aproximadamente 30 minutos, se eliminó el disolvente y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La solución se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se cargó sobre un tapón de gel de sílice. La cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de $\text{NH}_3 \cdot 2\text{M}$ MeOH en DCM, proporcionó N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida (0,290 g, 0,410 mmol, 43,8% de rendimiento). CLEM (M+H) 707 calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_3$ 707,1.

N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida:

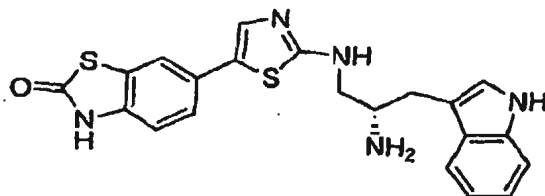
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida (0,090 g, 0,13 mmol), clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina (0,026 g, 0,14 mmol), K_2CO_3 (0,070 g, 0,51 mmol) y DMF (0,0098 ml, 0,13 mmol). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. La CLEM indicó formación del producto deseado, por lo que se añadieron más K_2CO_3 (0,070 g, 0,51 mmol) y 2-mercaptoetanol, y la reacción se agitó aproximadamente 30 minutos para retirar el grupo nosilo. La solución se redujo hasta un aceite a presión reducida, y el residuo se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de $\text{NH}_3 \cdot 2\text{M}$ MeOH en DCM, proporcionando N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida (0,013 g, 0,017 mmol, 14% de rendimiento). CLEM (M+H) 635,2 calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 635,21. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,42 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,53 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (m, 5H), 1,62 (s, 3H).

Ejemplo 34, 4-(Metoximetil)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:

Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida (0,111 g, 0,2 mmol), THF (2,0 ml, 24 mmol) y HCl (2,0 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 150 °C durante 12 minutos. La mezcla se basificó entonces con NaOH, se extrajo con EtOAc y los orgánicos se adsorbieron sobre un tapón de gel de sílice y se

sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (4 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de $\text{NH}_3 \cdot 2\text{M} \cdot \text{MeOH}$ en DCM, proporcionando el compuesto del epígrafe, 4-(metoximetil)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,008 g, 8% de rendimiento). CLEM (M+H) 593,2 calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 593,20. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,47 (m, 6H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (dd, $J=6,0, 13,6$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J=7,9, 13,6$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J=5,8, 11,9$ Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 4H).

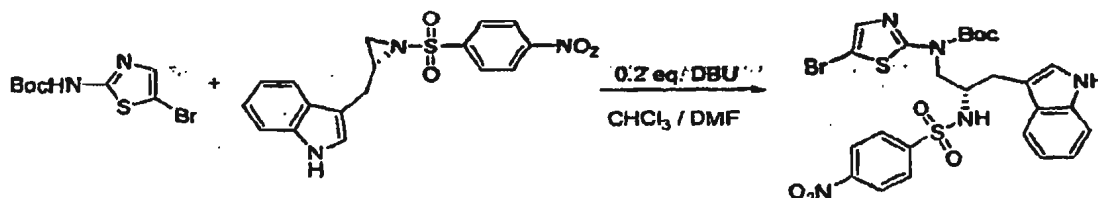
Ejemplo 35, 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona:



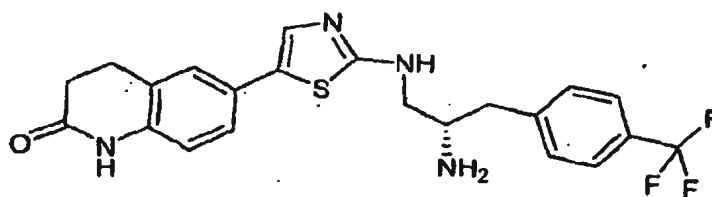
- Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 con una reacción de acoplamiento entre 3-(1H-indol-3-il)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)propil(5-bromotiazol-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo y ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencoditiazol-6-ilborónico disponible comercialmente usando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalizador en lugar de tetraquis-(trifenilfosfina)paladio. EM m/z : 422 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,11 - 3,20 (m, 2H), 3,57 (d, $J=7,04$ Hz, 2H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 3,76 - 3,86 (m, 1H), 7,05 - 7,18 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,52 (d, $J=1,56$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,82$ Hz, 1H).

Se preparó 3-(1H-indol-3-il)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)propil(5-bromotiazol-2-il) carbamato de (S)-*tert*-butilo como se muestra en el Esquema 9. La etapa de desprotección final usó unas condiciones similares a las mostradas en el Esquema 6 y que se describen para el Ejemplo 17.

Esquema 9

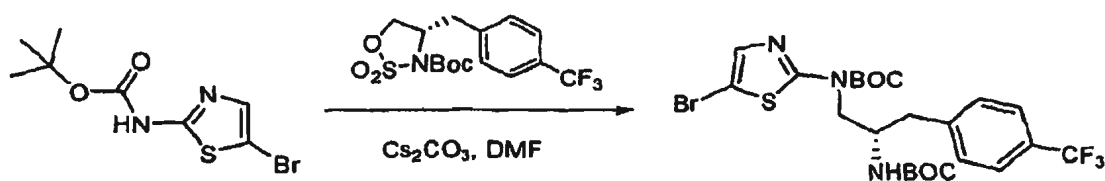


Ejemplo 36, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,4-dihidroquinolin-2(H)-ona:



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 con una reacción de acoplamiento entre 1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonylamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo como se muestra en el Esquema 10 y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, que se preparó a partir de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona disponible comercialmente de una forma similar al procedimiento mostrado en el Esquema 1. EM m/z : 447 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,97 (t, $J=7,63$ Hz, 2H), 3,09 (dd, $J=14,97, 7,34$ Hz, 2H), 3,52 (d, $J=6,85$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J=3,72$ Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 6,86 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 3 H), 7,53 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

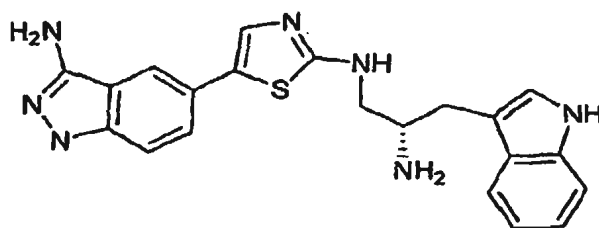
Esquema 10



1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il-carbamato de (S)-terc-butilo:

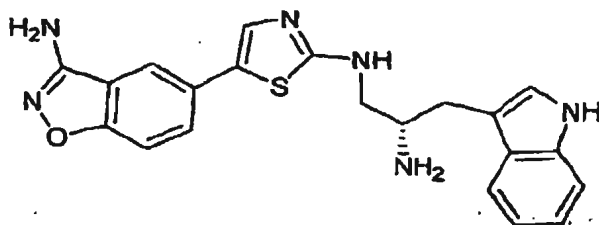
- 5 A una solución de 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 8,6 mmol) en 90 ml de DMF, se añadió Cs_2CO_3 (5,6 g, 17 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C, y se añadió el sulfamidato cíclico (3,9 g, 10 mmol) lentamente en 25 ml de DMF. El sulfamidato cíclico se preparó como se describe por Posakony J. en JOC 2002, 67 5164-5169. Después de 1 hora, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 70 ml de EtOAc, y se añadieron 70 ml de HCl acuoso 1M. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se repartió, y la porción acuosa se extrajo dos veces con 75 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 50 ml de salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por una separación cromatográfica en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1% a 20% de EtOAc en hexanos dio el compuesto del epígrafe (4,7 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. EM m/z : 582 (M+1).
- 10
- 15 **Ejemplos 37-40:** Los Ejemplos 37-40 se sintetizaron usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 usando una reacción de acoplamiento entre el intermedio de bromotiazol correspondiente como se describe en el Ejemplo 35 o el Ejemplo 36 y los ácidos o ésteres borónicos correspondientes.

Ejemplo 37, 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:

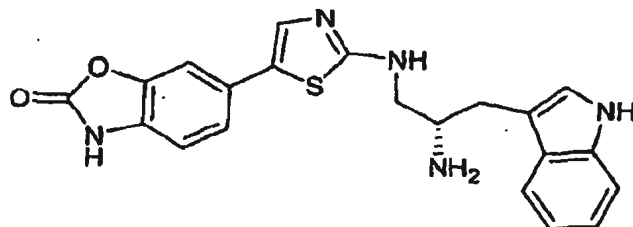


- 20 El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1. EM m/z : 404 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,12-3,10 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 3H), 7,58 (d, $J=17,2$, 1H), 7,60 (d, $J=16,4$, 1H), 7,86 (s, 1H).

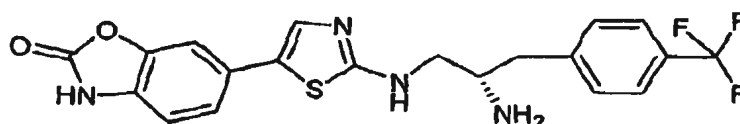
- Ejemplo 38, 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina:** EM m/z : 405 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 2,82 - 2,91 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 3,77 (t, $J=6,55$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J=7,53$ Hz, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,59 (d, $J=7,82$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,80$, 1,76 Hz, 1H), 7,81 (d, $J=1,17$ Hz, 1H).
- 25



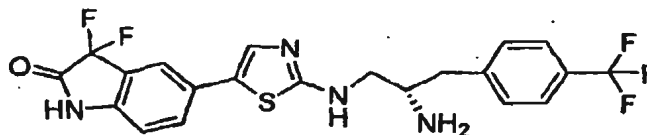
- Ejemplo 39, 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** EM m/z : 406 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 1H), 3,66 - 3,71 (m, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,15 (t, $J=7,63$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=8,22$, 1,56 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 3H), 7,59 (d, $J=8,02$ Hz, 1H).
- 30



Ejemplo 40, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: EM m/z : 435 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,08 - 3,19 (m, 2H), 3,56 - 3,72 (m, 2H), 3,87 (dt, $J=11,20$, 7,02 Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).



Ejemplo 41, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-3,3-difluoroin-dolin-2-ona:



El compuesto del epígrafe se obtuvo tratando 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona con HCl 4N en dioxano en un recipiente de reacción para microondas de vidrio y se calentó en un reactor de microondas modelo Discover® (CEM, Matthews, NC) a 100 °C durante 5 minutos para retirar el grupo MOM. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe. EM m/z : 469 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,02 - 3,12 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,64 (d, $J=36,4$ Hz, 1H), 3,80 (s ancho, 1H), 6,97 (d, $J=8,41$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,52 (d, $J=7,83$ Hz, 3H), 7,65 - 7,70 (m, 3H).

Se sintetizó 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 usando una reacción de acoplamiento entre el intermedio de bromotiazol correspondiente como en el Ejemplo 35 y 3,3-difluoro-1-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona. Se preparó 3,3-difluoro-1-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 usando 5-bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona como material de partida. Se preparó 5-bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona usando un procedimiento en dos etapas como se describe a continuación.

5-Bromo-1-(metoximetil)indoline-2,3-diona:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron 5-bromoisatina (5,00 g, 22,1 mmol), formaldehído dimetil acetal (111 ml, 22,1 mmol) y trifluoruro de boro dietil eterato (16,7 ml, 133 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C. La TLC (hexano:EtOAc 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera/agua (60 ml), salmuera (60 ml) y salmuera/bicarbonato (60 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó proporcionando un sólido naranja. El sólido se recogió en EtOAc (50 ml) con calentamiento y se añadió hexano (10 ml) hasta que la mezcla se volvió turbia. Se formó un precipitado negro inmediatamente que se debía retirar. La mezcla se calentó hasta reflujo y se dejó reposando a temperatura ambiente y luego a -20 °C. Los cristales rojo naranja se filtraron lavando con hexano y se separaron manualmente del precipitado negro proporcionando el compuesto del epígrafe (2,97 g, 49,7% de rendimiento) como un sólido cristalino rojo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,29 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,19 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

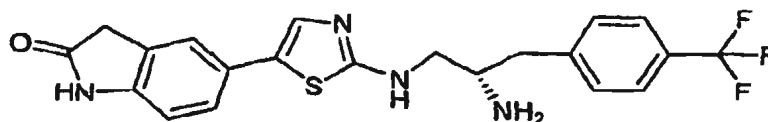
5-Bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron 5-bromo-1-(metoximetil)indolin-2,3-diona (1,50 g, 5,6 mmol), DCM (14 ml, 5,6 mmol), Deoxofluor® (3,1 ml, 17 mmol) y EtOH (0,0097 ml, 0,17 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente 16 horas cuando la TLC (hexano:EtOAc 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió en porciones carbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La mezcla se agitó entonces durante 8 horas y luego se extrajo con DCM (3 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó sobre un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a

través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 100% de EtOAc en hexano, proporcionando 5-bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona (1,36 g, 84% de rendimiento) como un sólido cristalino blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,35 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,01 (d, $J=8,41$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=1,37$ Hz, 1H).

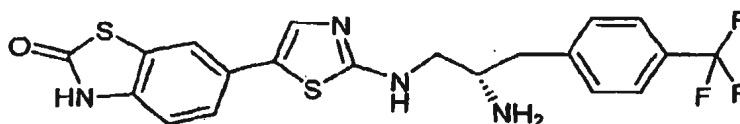
- 5 **Ejemplos 42-44:** Los Ejemplos 42-44 se sintetizaron usando un procedimiento similar al que se ha usado en los Ejemplos 35 y 36.

Ejemplo 42, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: EM m/z : 433 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,12-3,34 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,78 (s ancho, 1H), 6,87 (d, $J=7,82$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).



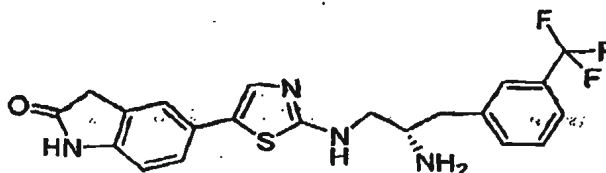
10

Ejemplo 43, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]thiazol-2(3H)-ona: EM m/z : 451 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,02 - 3,15 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 7,11 (d, $J=8,41$ Hz, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,53 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=1,57$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).

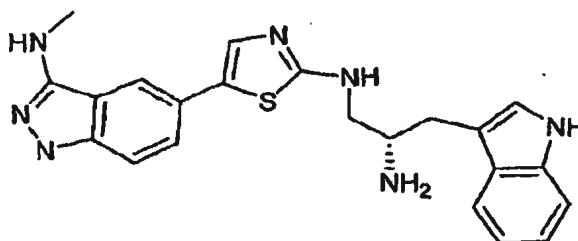


15

Ejemplo 44, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: EM m/z : 433 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,03 - 3,15 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 3H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,81 (d, $J=6,85$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 4H).



- 20 **Ejemplo 45, 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-N-metil-1H-indazol-3-amina:**



- 25 El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 35 usando 5-bromo-3-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo como uno de los materiales de partida que condujo al producto. Se sintetizó 5-bromo-3-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo a partir de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo disponible de forma comercial. EM m/z : 418 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,69 - 3,74 (m, 1H), 3,84 (dt, $J=7,09$, 3,59 Hz, 1H), 7,05 (t, $J=7,53$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J=7,53$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 3H), 7,59 (d, $J=7,82$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=8,90$, 1,66 Hz, 1H), 7,89 (d, $J=0,78$ Hz, 1H).

5-Bromo-1H-indazol-3-amina:

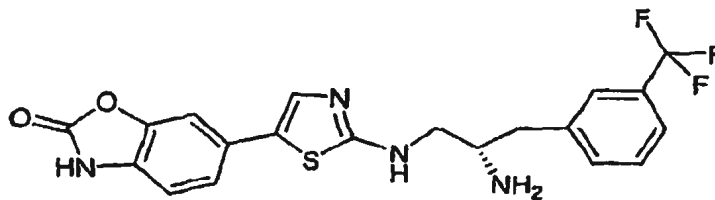
- 30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (15,54 g, 77,7 mmol) e hidrazina (124 g, 3885 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 5 minutos. Se eliminó a continuación la hidrazina a presión reducida dando 5-bromo-1H-indazol-3-amina (16,4 g, 99,5% de rendimiento). EM m/z : 213 ($M+1$).

5-Bromo-N,N-dimetil-1H-indazol-1H-indazol-3-amina:

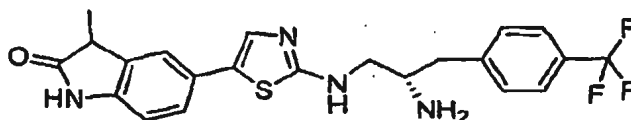
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 5-bromo-1H-indazol-3-amina (2,0 g, 9432 μ mol), yodometano 2,0M en éter *tert*-butil metílico (587 μ l, 9432 μ mol), 1,5 g de Na₂CO₃ y 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con 30 ml de agua y se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, se concentró y se purificó por una separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice en un equipo ISOC, eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano dando 5-bromo-N,N-dimetil-1H-indazol-3-amina (45 mg, 2,0% de rendimiento), EM *m/z*: 241 (M+1); y 5-bromo-N-metil-1H-indazol-3-amina (550 mg, 26% de rendimiento), EM *m/z*: 227 (M+1).

5-Bromo-3-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo:

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron (Boc)₂O (386 mg, 1769 mmol), 5-bromo-N-metil-1H-indazol-3-amina (200 mg, 885 μ mol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (216 mg, 1769 μ mol), 1 ml de TEA, y 3 ml de MeCN. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexano dando 5-bromo-3-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo de (330 mg, 87,5% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,71 (d, *J*=1,57 Hz, 9H), 3,44 (d, *J*=1,76 Hz, 3H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=8,80 Hz, 1H).

Ejemplo 46, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

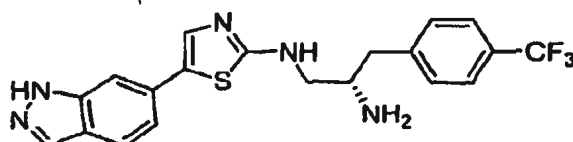
El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al usado en el Ejemplo 36. EM *m/z*: 435 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,12-3,34 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,78 (s ancho, 1H), 6,87 (d, *J*=7,82 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37(s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 7,69 (d, *J*=8,02 Hz, 2H).

Ejemplo 47, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona:

El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 36 usando 5-bromo-3-metilindolin-2-ona como uno de los materiales de partida que condujo al producto. Se preparó 5-bromo-3-metilindolin-2-ona usando 5-bromoindolin-2-ona disponible de forma comercial como material de partida. EM *m/z*: 447 (M+1), RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 1,45 (d, *J*=7,63 Hz, 3H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,47 (q, *J*=7,63 Hz, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 2H), 3,81 - 3,88 (m, 1H), 6,90 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=8,02, 1,17 Hz, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,54 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 7,69 (d, *J*=8,02 Hz, 2H).

5-Bromo-3-metilindolin-2-ona:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 5-bromoindolin-2-ona (2 g, 9 mmol), N,N'-tetrametiletilendiamina (4 ml, 28 mmol) y 70 ml de THF. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C. se añadió entonces lentamente a la mezcla de reacción 2,5 M *n*-butil litio en hexanos (8,4 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, se añadieron 5 ml de solución saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción, y luego se extrajo la mezcla de reacción dos veces con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se concentraron y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc/hexano dando S-bromo-3-metilindolin-2-ona (0,37 g, 17% de rendimiento). EM *m/z*: 227 (M+1).

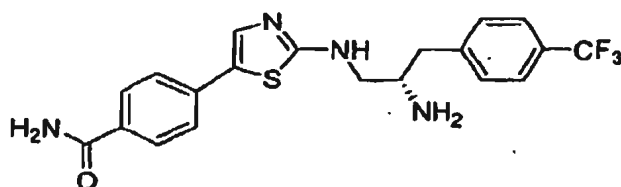
Ejemplo 48, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-6-il)tiazol-2-amina:

El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 42 usando 6-bromo-1H-indazol como uno de los materiales de partida que condujo al producto. Se preparó 6-bromo-1H-indazol usando 4-bromo-2-fluorobenzaldehído disponible de forma comercial. CLEM (M+H) 418,1 calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_5S$ 417,5, RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 29$ Hz, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 3 H).

6-Bromo-1H-indazol:

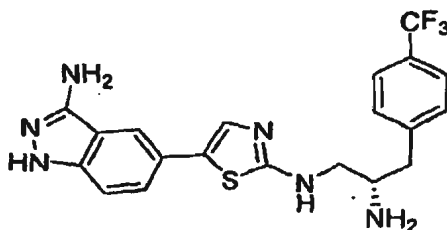
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron hidrazina (30 ml, 832 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (4,69 g, 23 mmol). La solución se agitó a 125 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se concentró a presión reducida. La solución se inactivó vertiendo en la misma una mezcla hielo y agua (100 ml), y extrayendo luego con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtró. La solución se evaporó hasta sequedad y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 100% EtOAc en hexanos, proporcionando 6-bromo-1H-indazol (4,6 g, 18 mmol, 76% de rendimiento). CLEM (M+H) 197,9 calculado para $C_7H_5BrN_2$ 197,0, RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,67- 7,72 (2H, m), 7,24-7,26 (m, 1H).

Ejemplo 49, (S)-4-(2-(2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzamida:



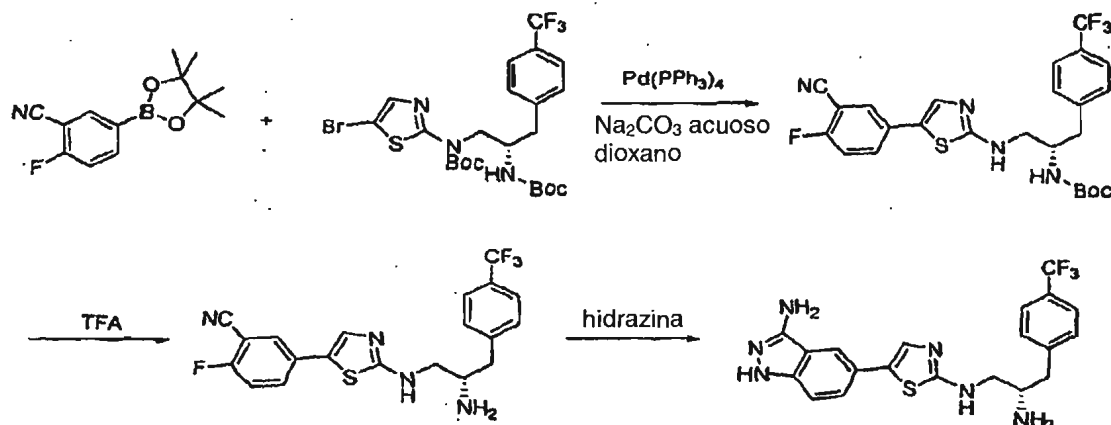
El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 36. CLEM (M+H) 421 calculado para $C_{20}H_{20}F_3N_4OS$ 421,45. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50-7,44 (m, 5H), 3,40 (dd, $J = 4,4, 12,2$ Hz, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,96 (dd, $J = 4,8, 13,3$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 7,2, 13,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 50, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento mostrado en el Esquema 11. Se preparó 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo como se muestra en el Esquema 1 usando 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo disponible de forma comercial como material de partida. Se preparó 1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-*tert*-butoxycarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo como se describe en el Ejemplo 36.

Esquema 11



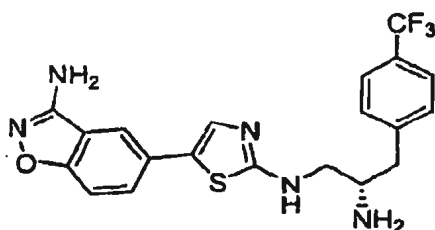
5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo:

- 5 A una solución de 1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (0,20 g, 0,34 mmol) en 3 ml de dioxano en un tubo para microondas se añadió 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,13 g, 0,52 mmol), carbonato sódico, 2M en agua (0,69 ml, 1,4 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,020 g, 0,017 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 segundos y se selló el tubo. El tubo se calentó entonces hasta 120 °C en una unidad de microondas Personal Chemistry durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo dos veces con 8 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 7 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida proporcionó (S)-1-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, mezclado con los otros dos productos. El producto bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación posterior.
- 10
- 15 A una solución de (S)-1-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,35 mmol) en 7 ml de DCM se añadió TFA (0,40 ml, 5,2 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 2 ml más de TFA. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 30 ml de EtOAc : Na₂CO₃ acuoso 1:1. La mezcla se repartió en un embudo de separación y se extrajo la porción acuosa con 25 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5% a 10% de MeOH/DCM) proporcionó 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,14 g, 0,33 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,83 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,7, 5,0, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 2H).
- 20
- 25 CLEM (M+H) 421 calculado para C₂₀H₁₉F₃N₄OS 420,43.

5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:

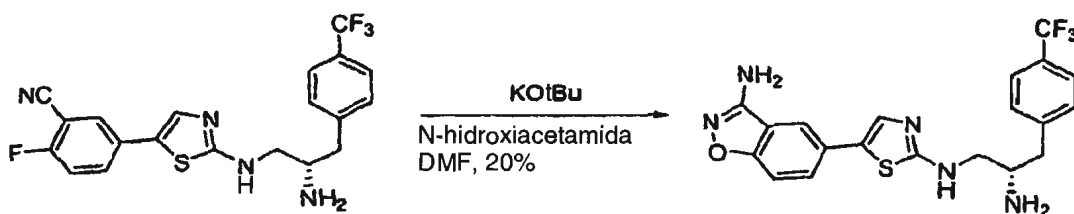
- Se recogió 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,042 g, 0,100 mmol) en hidrazina (0,50 ml) en un tubo resistente a microondas. El tubo se selló y se calentó en una unidad de microondas Personal Chemistry hasta 100 °C durante 5 minutos. Se eliminó la hidrazina a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC (95:5 hasta 70:30 de agua:MeCN durante 45 minutos), proporcionando 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina (0,027 g, 0,062 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo amorfo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 - 7,71 (m, 1 H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,89 (dd, J=13,8, 7,1 Hz, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H). EMAR (M+H) para C₂₅H₂₇F₃N₆O₂S calculado 433,14168, observado 433,14225.
- 30

- 35 **Ejemplo 51, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]isoxa-zol-3-amina:**



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento mostrado en el Esquema 12 usando el mismo intermedio 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo que en el Ejemplo 50.

Esquema 12



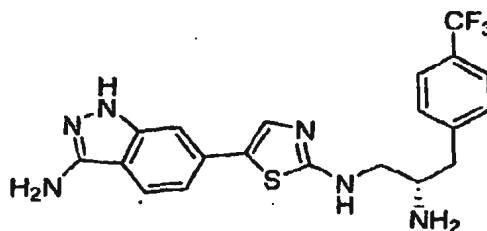
5

A una solución de N-hidroxiacetamida (0,02 g, 0,3 mmol) en 1,5 ml de DMF, se añadió *tert*-butoxido potásico (1,0M en THF (0,3 ml, 0,3 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se añadió 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,086 g, 0,2 mmol) en 1,5 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 12 horas y luego se diluyó con 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con 10 ml de salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguido por purificación por HPLC (95:5 hasta 70:30 de agua:MeCN durante 50 minutos) proporcionó 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-benzo[d]isoxazol-3-amina (0,018 g, 0,04 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido amorfo. RMN de ¹H (400 MHz DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 9,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,03 (dd, J=5,3, 13,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 7,5, 13,7 Hz, 1H). EMAR (M+H) para C₂₀H₁₈F₃N₅OS calculado 434,12569, observado 434,12614.

10

15

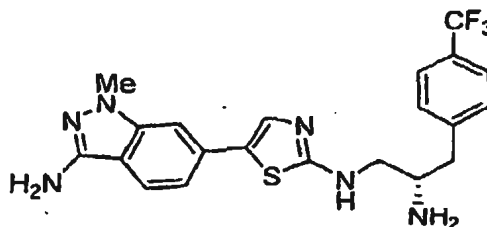
Ejemplo 52, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo 50 usando 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo disponible de forma comercial como material de partida en lugar de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo. CLEM (M+H) 433 calculado para C₂₀H₂₀F₃N₆S 433,47. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64-7,61 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 1 H).

20

Ejemplo 53, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-amina:

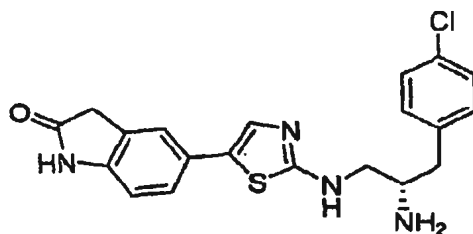


25

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 52 usando metilhidrazina en lugar de hidrazina como reaccionante en la última etapa. CLEM (M+H) 447 calculado para C₂₁H₂₂F₃N₆S 447,15. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,5-3,0 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,76 (s, 1H).

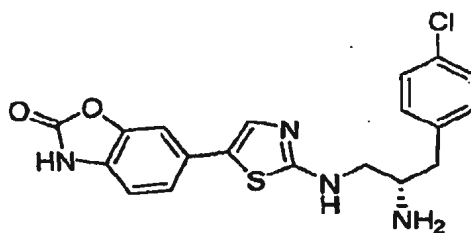
30

Ejemplo 54, 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:



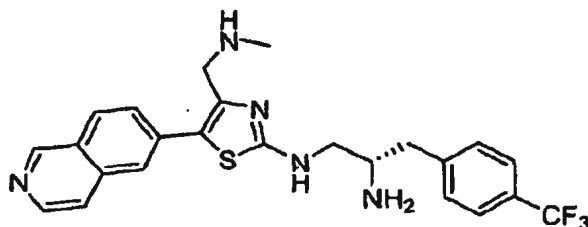
Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1 y el Ejemplo 36. La reacción de acoplamiento usó $(t\text{Bu}_2\text{PPh})_2\text{PdCl}_2$ como catalizador con KOAc como base en lugar de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ con Na_2CO_3 como base como se muestra en el Esquema 1. La reacción se inició con la 5-bromoindolin-2-ona disponible de forma comercial. CLEM (M+H) 399 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{OS}$ 399,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,57 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 7H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,91 (dd, $J=13,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H).

Ejemplo 55, 6-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:



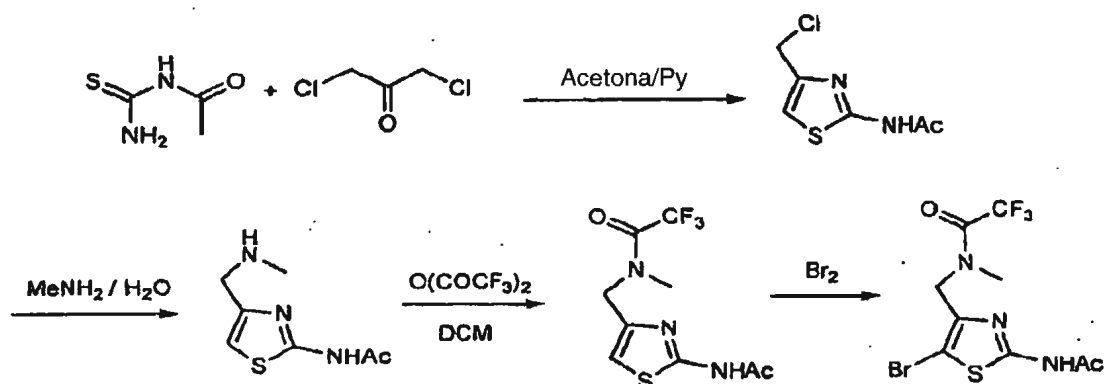
Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 544. Se inició con la 6-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona disponible de forma comercial. CLEM (M+H) 401 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 401,1; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,35-7,20 (m, 7H), 7,05-7,02 (m, 1H), 3,50-3,10 (m, 3H), 2,87 (dd, $J = 13,5, 5,9$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J=13,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 56, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-((metilamino)metil)thiazol-2-amina:



Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la mostrada en el Esquema 1 usando N-((2-acetilamino-5-bromotiazol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (sintetizada como se muestra en el Esquema 13) como material de partida para acoplar con el ácido isoquinolin-6-ilborónico. CLEM (M+H⁺) 472,2 calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ 472,2; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,82 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,62 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,55 (m, 3H), 9,75 (s, 1H).

Esquema 13



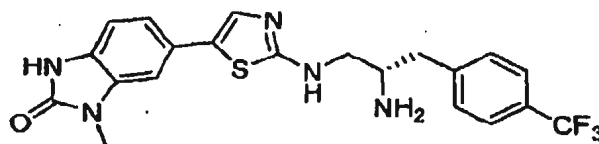
N-((2-Acetilamino-5-bromotiazol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida:

- 5 Se mezclaron 1,3-dicloroacetona (19,8 ml, 216 mmol) y acetotiourea (25,5 g, 216 mmol) en 200 ml de acetona. Se añadió entonces a la solución piridina (20 ml). Se formó una solución transparente amarillo claro. La solución se calentó hasta reflujo durante 30 minutos. Después de eliminar la mayor parte del disolvente a presión reducida, se mezcló el residuo restante con EtOAc y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó hasta pH = 2 con HCL 2N. Después de repartir, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La solución de EtOAc reunida se lavó dos veces con
- 10 NH₄Cl saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvo un sólido blanco (19,5 g, 102 mmol) como producto bruto, N-(4-(clorometil)thiazol-2-il)acetamida.

- A una solución acuosa agitada de aminometano al 40% (10 ml, 290 mmol), se añadió, gota a gota durante 30 minutos, la N-(4-(clorometil)thiazol-2-il)acetamida bruta (5 g, 26 mmol) en THF (100 ml) mediante un embudo de adición. Después de la adición, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Después de eliminar la mayor parte del disolvente a presión reducida, se mezcló la solución acuosa con cloruro sódico hasta saturación y luego se extrajo tres veces con EtOAc. La solución en EtOAc se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite amarillo obtenido del producto bruto (2,9 g, 16 mmol) N-(4-((metilamino)metil)thiazol-2-il)acetamida.
- 15

- Se disolvió N-(4-((metilamino)metil)thiazol-2-il)acetamida bruta (2,7 g, 15 mmol) en 50 ml de DCM. A esta solución se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (6,1 ml, 44 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota Br₂ (0,77 ml, 15 mmol). Después de la adición, se lavó la solución en DCM dos veces con agua y dos veces con bicarbonato sódico saturado. Se secó la solución en DCM y luego se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, el residuo se sometió a una separación cromatográfica en columna sobre gel de sílice usando 20% de EtOAc en hexano, proporcionando un sólido blanquecino como producto puro (1,84 g, 5,1 mmol) N-((2-acetilamino-5-bromotiazol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida. CLEM (M+H⁺) 360,0 calculado para C₉H₁₀BrF₃N₃O₂S 360; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,26 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 9,13 (s, 1H).
- 20
- 25

Ejemplo 57, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:

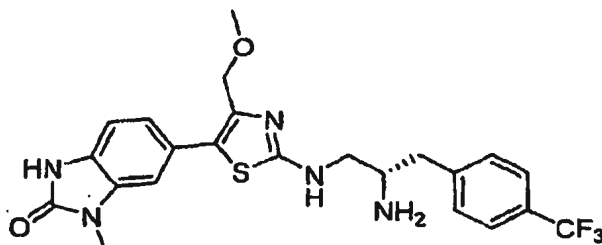


30

- Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al mostrado en el Esquema 1 usando (S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida como material de partida para acoplarse con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, que se preparó de una similar a la mostrada en el Esquema 1 usando 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona como material de partida para que reaccionara con bis(pinacolato)diboro. Se preparó 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona tratando 5-bromo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo con sulfato de dimetilo en presencia de carbonato sódico seguido por una etapa de cristalización en MeOH húmedo. Se preparó 5-bromo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe por Puwen Zhang, *et. al.*, en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11 (2001) 2747-2750. CLEM (M+H⁺) 448,1 calculado para C₂₁H₂₁F₃N₅OS 448,1; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,72 (dd, J=13,40, 7,53 Hz, 1H), 2,96 (dd, J=13,60, 5,38
- 35
- 40

Hz, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 7,02 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=8,22$, 1,37, 1H), 7,19 (d, $J=1,37$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

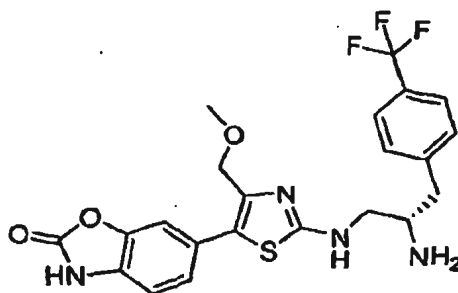
Ejemplo 58, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:



5

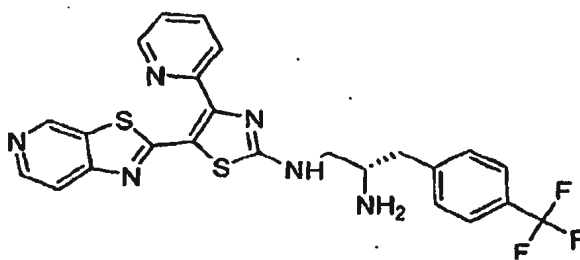
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al usado en el Ejemplo 57 usando el mismo intermedio de partida 5- bromotiazol usado en el Ejemplo 14. CLEM ($M+H^+$) 491,1 calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_5O_2S$ 491,1; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,12 (dd, $J=6,94$, 7,47 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,12 (s ancho, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,69 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

10 **Ejemplo 59, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:**



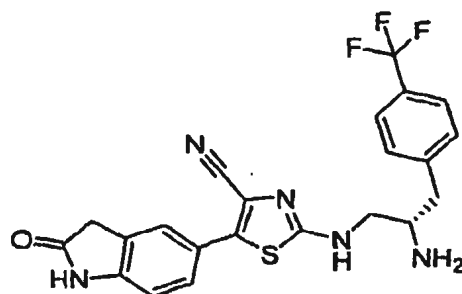
El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo 58. CLEM ($M+H^+$) 479,1 calculado para $C_{22}H_{22}F_3N_4O_3S$ 479,1.

15 **Ejemplo 60, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(piridin-2-il)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:**



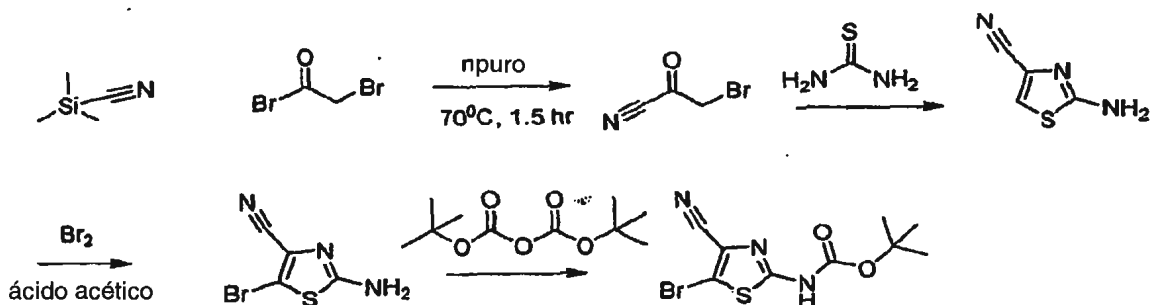
20 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo 17 como se muestra en el Esquema 6. CLEM ($M+H$) 513,1 calculado para $C_{24}H_{20}F_3N_6S_2$ 513,11. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,90 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,71 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,57 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,91 (dd, $J=4,2$, 14,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, $J=7,4$, 14,5 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,14 (m, 2H).

Ejemplo 61, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-carbonitrilo:



El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo 1 como se muestra en el Esquema 1. CLEM (M+H) 458,1 calculado: 458,1. El 1-(N-(4-ciano-5-bromotiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo de partida se preparó como se describe en el Esquema 10 usando 5-bromo-4-cianotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como material de partida. Se sintetizó 5-bromo-4-cianotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como se muestra en el Esquema 14.

Esquema 14

**2-Aminotiazol-4-carbonitrilo:**

- Se añadió bromuro de bromoacetilo (15,0 g, 74,3 mmol) gota a gota a cianuro de trimetilsililo (8,85 g, 89,2 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 90 minutos. Se añadieron 50 ml de ACN a la reacción y luego se añadió a la reacción tiourea (6,78 g, 89,16 mmol). La reacción se completó después de un tiempo de reflujo de 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción bicarbonato sódico saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. No fue necesaria más purificación. CLEM (API-ES) *m/z* (%): 126,2 (100%, M⁺+H).

2-Amino-5-bromotiazol-4-carbonitrilo:

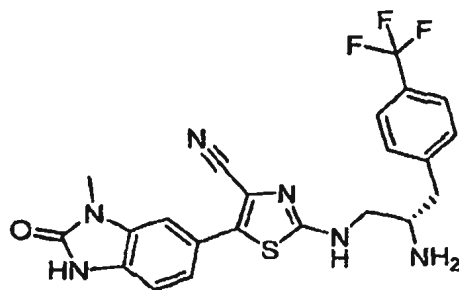
- Se disolvió 2-aminotiazol-4-carbonitrilo (1,40 g, 11,18 mmol) en 20 ml de AcOH en un matraz de fondo redondo de 150 ml. Se añadió Br₂ (1,78 g, 11,18 mmol) a la reacción gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se eliminó el AcOH a vacío. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se obtuvo 2-amino-5-bromotiazol-4-carbonitrilo (1,20 g, rendimiento: 53%). CLEM (API-ES) *m/z* (%): 205,9 (100%, M⁺+2H).

5-Bromo-4-cianotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

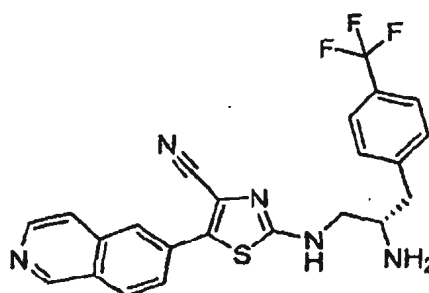
- Se disolvió 2-amino-5-bromotiazol-4-carbonitrilo (1,20 g, 5,88 mmol) en 50 ml de dioxano. Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,56 g, 11,76 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (35,9 mg, 0,295 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se completó después de calentar a 75 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (condición: 15% de EtOAc en hexano). CLEM (API-ES) *m/z* (%): 303,9 (100%, M⁺).

- Ejemplos 62-63:** Los Ejemplos 62-63 se sintetizaron usando un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 61.

Ejemplo 62, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tiazol-4-carbonitrilo: CLEM (M+H) 473,1 calculado: 473,1.

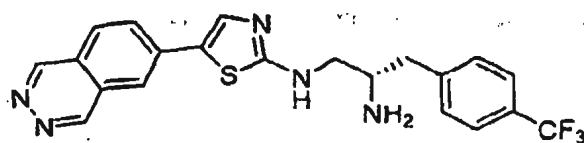


Ejemplo 63, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-4-carbonitrilo: CLEM (M+H) 454,1 calculado: 454,1.

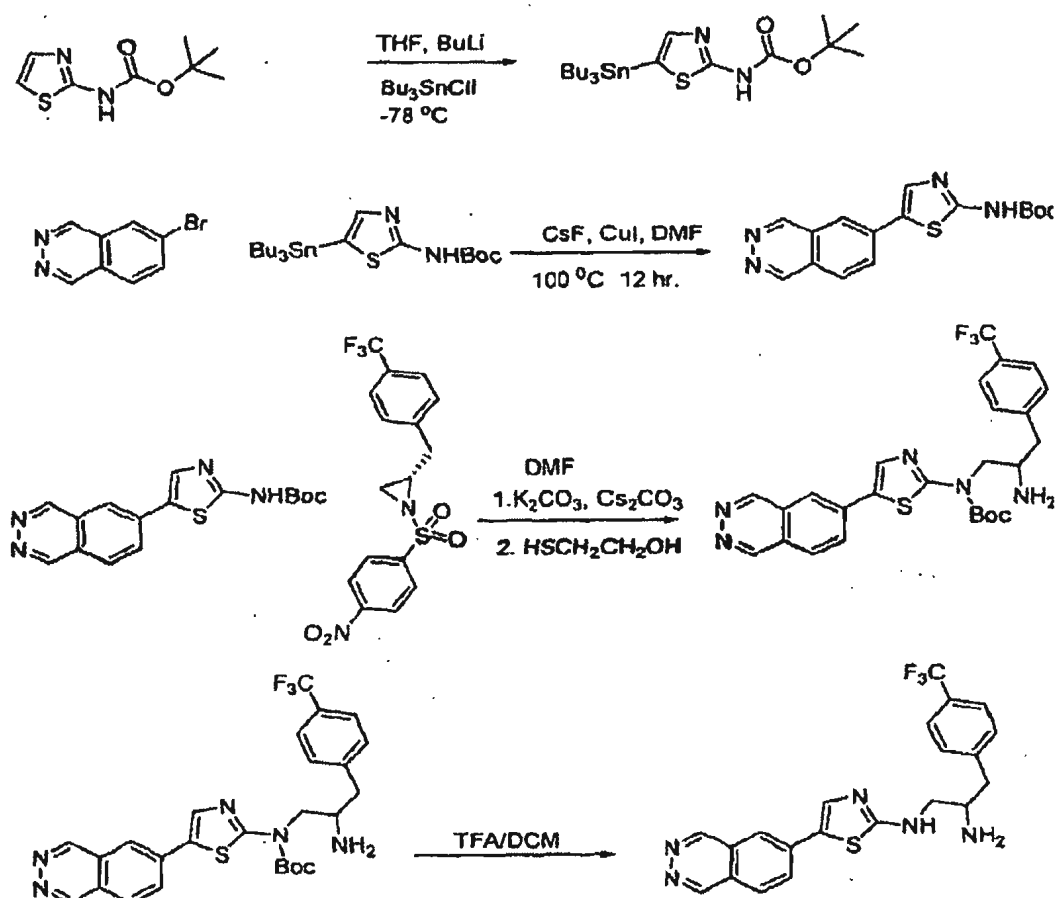


5 **Ejemplo 64, N-(S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)thiazol-2-amina:**

El compuesto del epígrafe se sintetizó como se muestra en el Esquema 15.



Esquema 15



5-(Tributylestannil)thiazol-2-ilcarbarmato de terc-butilo:

- 5 Se agitó una solución de tiazol-2-ilcarbarmato de *terc*-butilo (15,0 g, 75 mmol), en THF (200 ml) a -78 °C y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio (63 ml, 157 mmol) durante 15 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y luego se añadió gota a gota cloruro de tributilestaño (22 ml, 82 mmol). La mezcla amarillo pálido resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Se retiró el baño y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (300 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secó MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep (330 g), eluyendo con un gradiente de 10% a 20% de EtOAc en hexanos, proporcionando el compuesto del epígrafe (30 g, 81%) CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$) 490,1 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSn}$ 490,1; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,31 (s, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,30 (tt, 6H), 1,54 (t, 6H), 1,10 (qt, 6H), 0,80 (t, 9H).

5-(Ftalazin-6-il)thiazol-2-ilcarbarmato de terc-butilo:

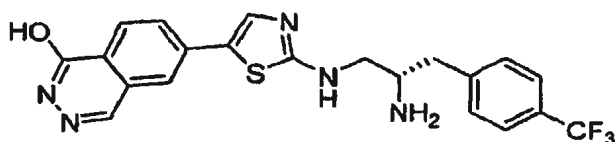
- Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con 6-bromofthalazina (1,0 g, 5 mmol), 5-(tributylestannil)thiazol-2-ilcarbarmato de *terc*-butilo (4,0 g, 7 mmol), DMF (4 ml), fluoruro de cesio (1,0 g, 10 mmol), yoduro de cobre (I) (0,2 g, 1,0 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,3 g, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y agua (5 ml) y se filtró a través de Celite. La solución orgánica se evaporó a presión reducida, y el residuo se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente de 5% a 10% de MeOH en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (1,19 g, 76%). CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$) 329,3 calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 329,3; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,50 (s, $J=13,69$ Hz 1H), 9,46 (s, 1H), 8,01 (d, $J=1,37$ Hz 1H), 7,92 (d, $J=8,41$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,58 (s, 1H) 1,40 (s, 9H).

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)thiazol-2-amina:

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 5-(ftalazin-6-il)thiazol-2-ilcarbarmato de *terc*-

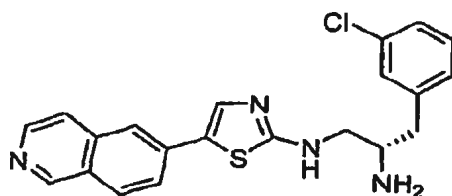
butilo (0,320 g, 0,97 mmol) y Cs_2CO_3 (0,63 g, 1,9 mmol) en DMF. La solución resultante se trató gota a gota con ((S)-2-(4-(trifluorometil)bencil-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina en DMF, y se agitó entonces durante 30 minutos. La reacción se trató en porciones con K_2CO_3 (0,67 g, 4,9 mmol) y mercaptoetanol (0,23 g, 2,9 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente de 5% a 95% de MeOH en DCM. El residuo resultante se disolvió en DCM y se trató con TFA proporcionando el compuesto del epígrafe (0,100 g, 19 % de rendimiento). CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$) 430,6 calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ 430,6; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 9,48 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (sd, 3H), 7,35 (d, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,25 (tt, 1H) 2,98 (dd, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,72 (b, 1H).

Ejemplo 65, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)ftalazin-1-ol:



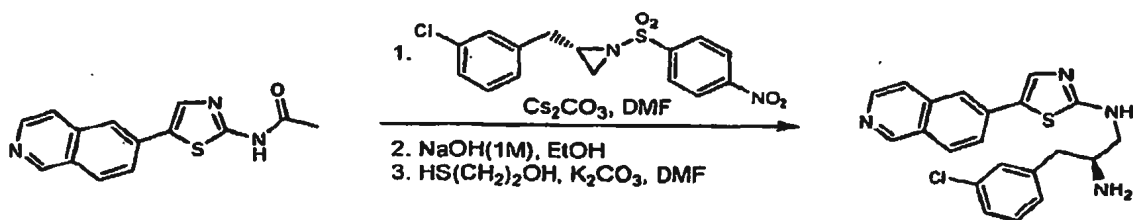
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 64 usando 5-(1-hidroxi-ftalazin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como material de partida. CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$) 446,2 calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{SO}$, 446,2; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H) 7,62 (d, 2H) 7,47 (d, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,25 (tt, 1H) 2,98 (dd, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,72 (b, 1H).

Ejemplo 66, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:



Este compuesto se sintetizó como se muestra en el Esquema 16. CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$) 395,1 calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{S}$ 395,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,44 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 8,04 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 3H), 7,20 - 7,35 (m, 5H), 3,28 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,53 (m, 1H).

Esquema 16



N-(5-(Isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)acetamida:

A una mezcla de cloruro de litio (0,295 g, 6,94 mmol) (secado a la llama), 6-bromoisquinolina (0,1805 g, 0,868 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0501 g, 0,0434 mmol) en un recipiente de reacción de microondas, se añadió una solución de N-(5-(tributylestannil)tiazol-2-il)acetamida (0,561 g, 1,30 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,868 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 100 °C (baño de aceite) durante la noche. Después de enfriar, la mezcla (solidificada) se diluyó con EtOAc y agua (2 ml de cada uno) y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos. La mezcla resultante se filtró, y el sólido se lavó con agua y más EtOAc proporcionando N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)acetamida (0,2177 g, 0,808 mmol) como un sólido amarillo. CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$) 270,3 calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$ 270,3; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (s ancho, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,48 (d, $J=5,67$ Hz, 1H), 8,13 - 8,15 (m, 3H), 8,06 (d, $J=7,20$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=5,67$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H).

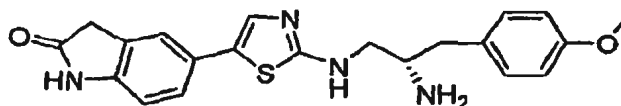
N-((S)-2-Amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:

A una suspensión agitada de N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)acetamida (0,144,1 g, 0,5 mmol) y Cs_2CO_3 (0,5 g, 2 mmol) en DMF (3 ml, 39 mmol), se añadió una solución de (S)-2-(3-clorobencil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,4 g, 1 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se dejó calentar la mezcla

de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se inactivó entonces con NH_4Cl (10 ml (acuoso)) y agua (10 ml), y se diluyó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 ml x 2) y salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el residuo bruto como un sólido amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional.

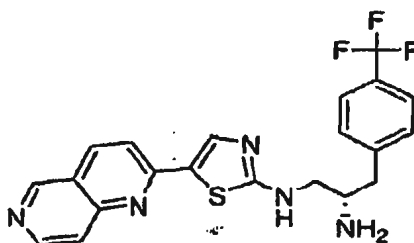
A una mezcla de *N*-((*S*)-3-(3-clorofenil)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)propil)-*N*-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)acetamida bruta (0,33 g, 0,535 mmol) en EtOH (3 ml), se añadió hidróxido sódico (1,1 ml, solución acuosa 1M, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó entonces con NH_4Cl (10 ml (acuoso)) y agua (10 ml), y se diluyó con DCM (5 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (5 ml x 2), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró dando el residuo bruto (0,2233g, 385 μmol), al que se añadieron DMF (2 ml), 2-mercaptoetanol (60 mg, 770 μmol) y K_2CO_3 (160 mg, 1155 μmol), secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y la mezcla oscura resultante se diluyó con NH_4Cl (5 ml (acuoso)) y agua (5 ml) y se diluyó con DCM (5 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (10 ml x 2), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró dando el residuo bruto que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (DCM puro $\rightarrow$ MeOH al 5% en DCM) obteniendo la *N*-((*S*)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina producto deseada (33 mg, 84 μmol) como un sólido amarillo.

Ejemplo 67, 5-(2-((*S*)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:



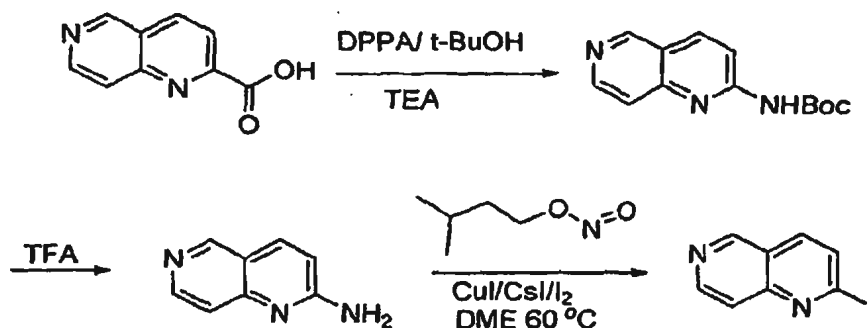
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 36. CLEM m/z : 395 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, (CD_3OD)): δ ppm 2,92 (dd, $J=10,27$, 7,34 Hz, 2H), 3,44 - 3,48 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 2H), 6,87 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,61$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=8,61$ Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,37 (s, 1H).

Ejemplo 68, *N*-((*S*)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina:



El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 64 acoplando 2-yodo-1,6-naftiridina con 5-(tributylestannil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo. El 5-(1,6-naftiridin-2-il) tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo resultante se trató con el sulfamidato cíclico como se describe en el Esquema 10 para el Ejemplo 36. La intermedio 2-yodo-1,6-naftiridina se preparó como se muestra en el Esquema 17.

Esquema 17



1,6-Naftiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron ácido 1,6-naftiridin-2-carboxílico (5 g, 29 mmol), *t*-BuOH (32 ml, 29 mmol) y TEA (4 ml, 29 mmol). El material de partida se disolvió con ultrasonidos. Se añadió azida de

difenilfosforilo (7 ml, 34 mmol), y la mezcla de reacción se calentó entonces hasta 80 °C. La mezcla se vertió en hielo agua (20 ml), y se repartió entre salmuera (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase de EtOAc se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0 % a 40 % de EtOAc en hexano, proporcionando el compuesto del epígrafe (2,7 g, 38 %). EM *m/z*: 245 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 (s, 9H), 7,61 (d, *J*=6,06 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=9,19 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*=9,19 Hz, 1H), 8,61 (d, *J*=5,87 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

1,6-Naftiridin-2-amina:

Se añadió una mezcla de TFA al 50%/DCM (10 ml) a 1,6-naftiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,7 g, 11,0 mmol) de la etapa anterior. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con 30 ml de agua. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml), y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, se concentró y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH/DCM dando 1,6-naftiridin-2-amina (1,6 g, 99 % de rendimiento). EM *m/z*: 145 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃OD)): δ ppm 6,93 (d, *J*=9,00 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=6,06 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=9,00 Hz, 1H), 8,37 (d, *J*=5,87 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

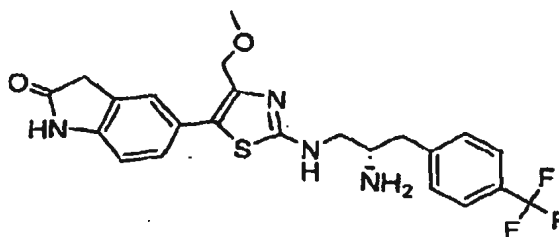
2-Yodo-1,6-naftiridina:

Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml 6-naftiridin-2-amina (1,6 g, 5,5 mmol), I₂ (0,70 g, 2,8 mmol), yoduro de cobre (I) (0,32 mg, 1,7 mmol), yoduro de cesio (1,43 g, 5,5 mmol), nitrito de isoamilo (3,9 g, 33,1 mmol), y 60 ml de DME. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 16 horas y luego se añadieron 70 ml de EtOAc a la mezcla de reacción. La mezcla se lavó con 70 ml de solución al 20% de NH₃ y 70 ml de solución 1M de Na₂S₂O₃. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0-15% de EtOAc/hexano dando 2-yodo-1,6-naftiridina (280 mg, 19,8% de rendimiento). EM *m/z*: 257 (M+1).

N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina:

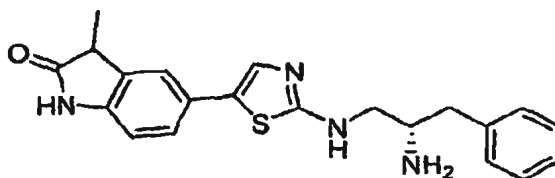
A una solución de 5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (28 mg, 85 μmol) en 5 ml de DFM, se añadió Cs₂CO₃ (56 mg, 171 μmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C, y se añadió lentamente sulfamidato cíclico (47 mg, 128 μmol) en 2 ml de DMF. Después de 1 hora, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de EtOAc, y se añadieron 20 ml de HCl acuoso 1M. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se repartió, y la porción acuosa se extrajo dos veces con 40 ml de EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 25 ml de salmuera y luego se secaron sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguida por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 20% de EtOAc/hexanos, proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo. EM *m/z*: 630 (M+1). Se añadió una solución de TFA al 70%/DCM (3 ml) al intermedio protegido con Boc. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por CL preparativa (10-100% de MeCN en agua 20-45 ml/min) dando N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina (13 mg, 36% de rendimiento). EM *m/z*: 430 (M+1).

Ejemplo 69, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)indolin-2-ona



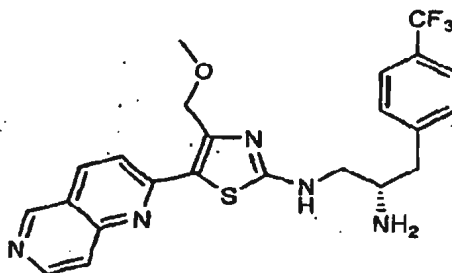
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para los Ejemplos 37-40. EM *m/z*: 477 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃OD)): δ ppm 3,05 - 3,11 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,47-3,66 (m, 4H), 3,81 (dd, *J*=7,24, 3,72 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 6,93 (d, *J*=7,82 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=7,82 Hz, 2H), 7,69 (d, *J*=8,22 Hz, 2H).

Ejemplo 70, 5-(2-((S)-2-amino-3-fenilpropilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona:



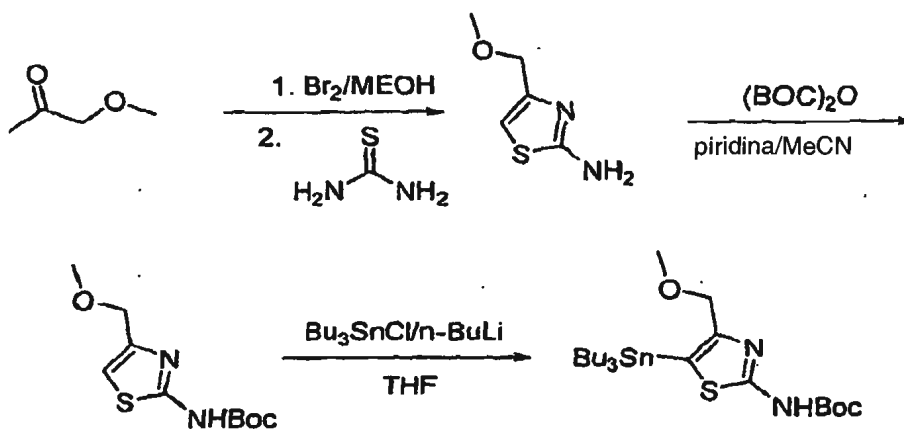
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para los Ejemplos 37-40. EM m/z : 379 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1,46 (d, $J=7,43$ Hz, 3H), 3,04 (d, $J=7,04$ Hz, 2H), 3,49 (q, $J=7,83$ Hz, 1H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 3,80 (qd, $J=7,24$, 4,11 Hz, 1H), 6,93 (d, $J=7,82$ Hz, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 7H), 7,45 (s, 1H).

5 **Ejemplo 71, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(1,6-naftiri-din-2-il)tiazol-2-amina:**



10 Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 68. El 4-(metoximetil)-5-(tributylestannil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo intermedio se preparó como se muestra en el Esquema 18. CLEM m/z : 474 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,13 (d, $J=1,56$ Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H) 3,75 (d, $J=3,91$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 7,49-7,71 (m, 5H), 8,08(d, $J=8,96$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J=6,64$, 2H), 8,63 - 8,68 (m, 2H), 9,51 (s, 1H).

Esquema 18



4-(Metoximetil)tiazol-2-amina:

15 Se añadió una solución de 1-metoxipropan-2-ona (20,3 g, 231 mmol) en 200 ml de MeOH a un matraz de fondo redondo de 250 ml. El matraz se sumergió entonces en un baño de hielo-agua. Se añadió Br_2 gota a gota a la mezcla de reacción mediante un embudo de adición. Después de la adición, se aclaró el embudo de adición con 50 ml de MeOH, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Se retiró entonces el baño de hielo-agua, y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas más. Se añadió entonces tiourea (18 g, 231 mmol) a la mezcla de
20 reacción, y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró, y se usó bicarbonato sódico saturado y carbonato sódico sólido para ajustar el pH hasta 8-9. La mezcla resultante se extrajo entonces tres veces con porciones de 200 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se concentraron y luego se purificó por recristalización dando 4-(metoximetil)tiazol-2-amina (11 g, 33% de rendimiento en las dos etapas). EM m/z : 145 (M+1).

4-(Metoximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:

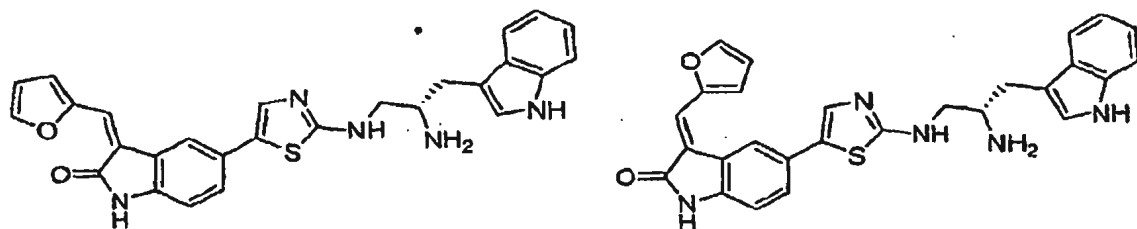
25 Se agitó una suspensión de 4-(metoximetil)tiazol-2-amina (7,6 g, 53 mmol) en ACN (400 ml) a temperatura ambiente y se trató con piridina (13 ml, 158 mmol) y luego con dicarbonato de di-*terc*-butilo (23 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se redujo a vacío hasta aproximadamente

20 ml, y la mezcla se repartió entre EtOAc (200 ml) y HCl 1N (150 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (150 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1N (75 ml), NaHCO₃ saturado (75 ml) y NaCl saturado (50 ml). La mezcla resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 0-25% de EtOAc/hexano dando 4-(metoximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (7,5 g, 58 %). EM *m/z*: 245 (M+1).

4-(Metoximetil)-5-(tributilestannil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:

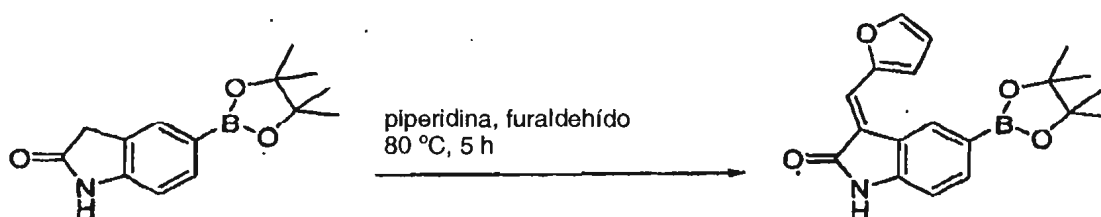
En un matraz de fondo redondo y tres bocas de 250 ml secado a la llama se añadieron 4-(metoximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,75 g, 7,2 mmol) y 200 ml de THF seco. La solución resultante se agitó a -78 °C y se trató gota a gota con *n*-BuLi 1,6 M en THF (9,4 ml, 15 mmol) durante 15 minutos. La solución amarillo pálido resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y luego se trató gota a gota con cloruro de tributilestaño (2,1 ml, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se retiró el baño, y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (150 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se lavó con Et₂O (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavó con NaCl (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto bruto como un aceite viscoso que luego se purificó por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 10% a 20% de EtOAc en hexano, proporcionando 4-(metoximetil)-5-(tributilestannil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 65% de rendimiento) como aceite céreo. EM *m/z*: 535 (M+1).

Ejemplo 72, difluoroacetatos de (E)- y (Z)-5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-3-(furan-2-il-metileno)indolin-2-ona:



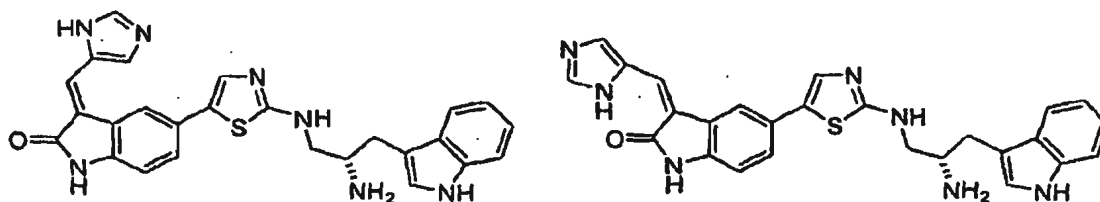
Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la usada para los Ejemplos 37-40 usando (E)-3-(furan-2-ilmetileno)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona como material de partida que se preparó como se muestra en el Esquema 19. CLEM (M+H) 482,1 calculado para C₂₇H₂₆N₅O₂S 482,2; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,16 (s, 6H) 3,34 (s, 1H) 3,69 (s, 1H) 3,83 (s, 2H) 6,77 (dd, *J*=3,42, 1,66 Hz, 2H) 6,92 (d, *J*=8,02 Hz, 2H) 7,07 (d, *J*=7,63 Hz, 2H) 7,14 (d, *J*=2,93 Hz, 5H) 7,25 (s, 3H) 7,35 - 7,43 (m, 9H) 7,60 (d, *J*=7,82 Hz, 3H) 7,96 (s, 2H) 8,56 (s, 2H).

Esquema 19



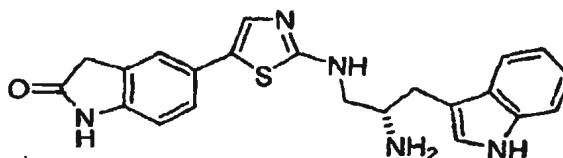
Se añadieron 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (2,00 g, 7,7 mmol), alcohol etílico (77 ml), piperidina (0,15 ml, 1,5 mmol) y 2-furaldehído (0,77 ml, 9,3 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml. El matraz se selló bajo un septum y se calentó hasta 80 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de una frita de vidrio media. El filtrado se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 70% de EtOAc en hexano. Las fracciones reunidas se evaporaron y el producto se cristalizó en EtOAc y hexanos a -20 °C dando (E)-3-(furan-2-ilmetileno)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (1,02 g, 39 %) como un sólido naranja. CLEM (M+H) 338,1 calculado para C₁₉H₂₁BN₂O₄ 338,1.

Ejemplo 73, difluoroacetatos de (E)-3-((1H-imidazol-5-il)metileno)-6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:



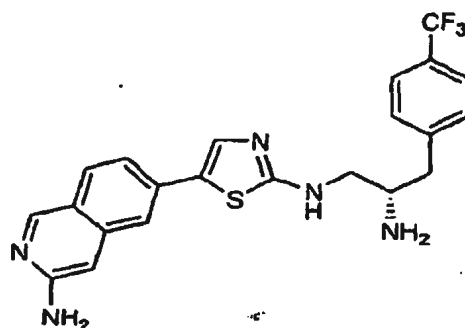
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 72. EMAR (M+H) 482,17598 calculado para $C_{26}H_{24}N_7OS$ 482,17576; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,65 (s, 1H) 2,80 - 2,87 (m, 3H) 2,98 (s, 1H) 3,07 (ddd, $J=13,45$, 6,60, 6,36 Hz, 2H) 3,20 (s, 1H) 3,21 (d, $J=2,54$ Hz, 1H) 3,42 - 3,49 (m, 1H) 3,61 - 3,80 (m, 6H) 3,89 (dd, $J=7,04$, 4,30 Hz, 1H) 4,64 (t, $J=6,36$ Hz, 2H) 6,95 - 7,16 (m, 4H) 7,25-7,42 (m, 4H) 7,47 (s, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,60 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,83 (d, $J=1,37$ Hz, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,08 - 8,11 (m, 1H) 8,99 (s, 1H).

Ejemplo 74, ditrifluoroacetato de 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:



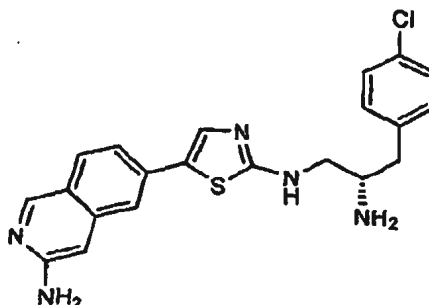
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 35 proporcionando el mismo como un sólido amorfo blanquecino: EMAR 404,15396 calculado para $C_{22}H_{22}N_5OS$ 404,15396; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,18 (d, $J=7,24$ Hz, 2H), 3,54 - 3,72 (m, 4H), 3,84 (td, $J=7,09$, 4,01 Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J=7,14$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J=7,24$ Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 3 H), 7,60 (d, $J=8,02$ Hz, 1H).

Ejemplo 75, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina:



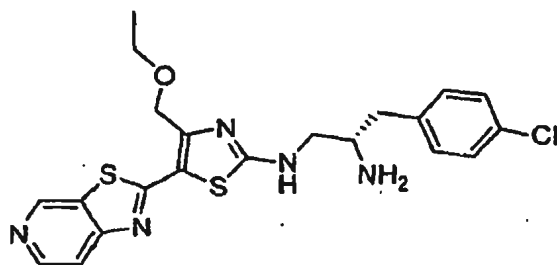
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para los Ejemplos 37-40. CLEM (M+H) 444,1 calculado para $C_{22}H_{21}F_3N_5S$ 444,1.

Ejemplo 76, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina:



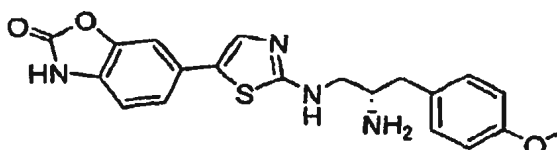
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para los Ejemplos 37-40. CLEM (M+H) 410,1 calculado para $C_{21}H_{21}ClN_5S$ 410,1.

Ejemplo 77, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:



El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 21. CLEM (M+H) 460,1 calculado para $C_{21}H_{23}ClN_5OS_2$ 460,09.

Ejemplo 78, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

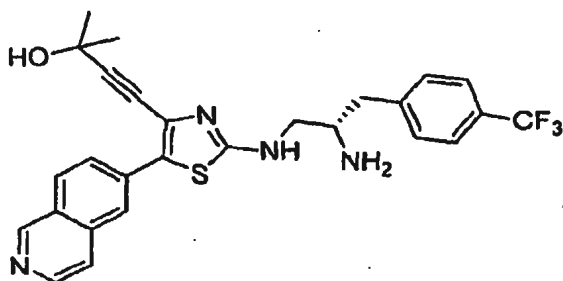


5

El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la usada para el Ejemplo 36. CLEM *m/z*: 397 (M+1). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 2,87 - 2,98 (m, 2H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,93 (d, $J=8,61$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 3H), 7,36 (s, 2H).

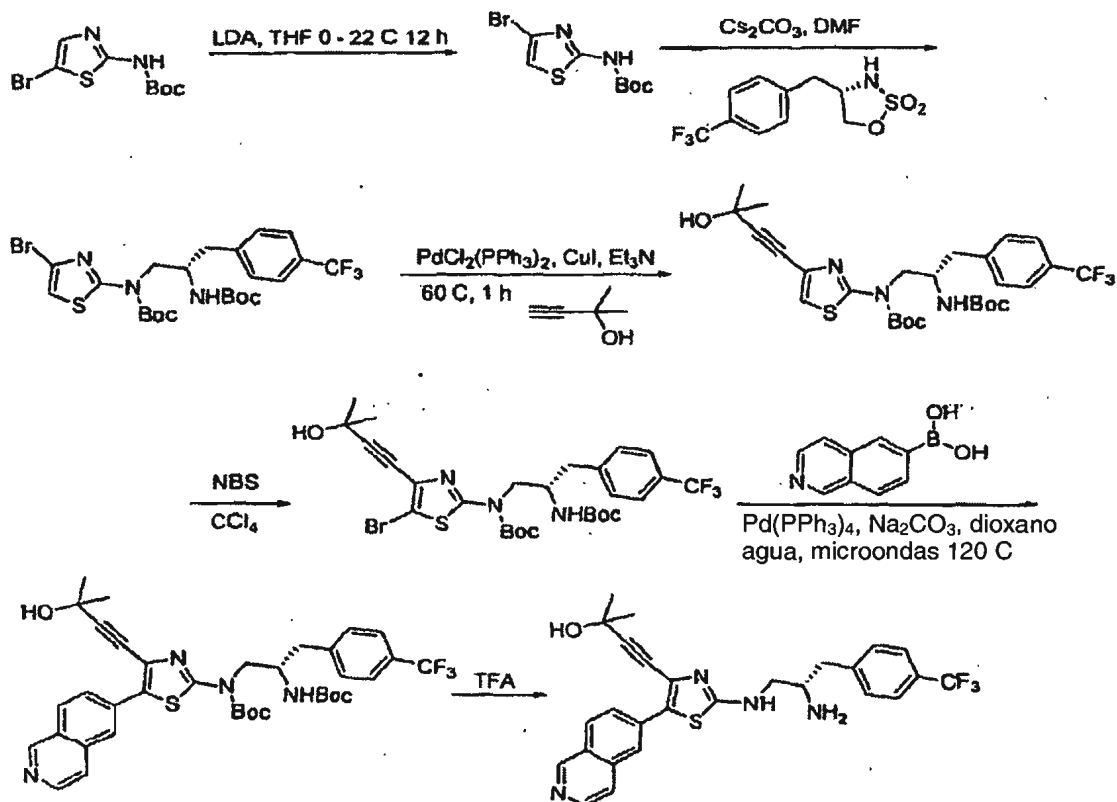
10

Ejemplo 79, 4-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol:



Se sintetizó 4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol como se muestra en el Esquema 20.

Esquema 20



4-Bromotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

Se recogió diisopropilamina (2,3 ml, 16 mmol) en 30 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió a la mezcla de reacción butil litio, 2,5M en hexano (6,4 ml, 16 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió entonces lentamente 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 5,4 mmol) en 8 ml de THF. Después de 15 minutos, se añadieron aproximadamente 2 ml de agua, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con 30 ml de NH₄Cl acuoso ½ saturado y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se extrajo dos veces con 5 ml de EtOAc, y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida proporcionó 4-bromotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 100% de rendimiento) como un sólido marrón.

1-(N-(4-Bromotiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo:

Se recogió 4-bromotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,91 g, 3,3 mmol) en 15 ml de DMF. Se añadió Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,6 mmol), y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se añadió el sulfamidato cíclico (1,5 g, 3,9 mmol) lentamente en 8 ml de DMF:THF 2:1, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó entonces a presión reducida, y el residuo se recogió en 20 ml de EtOAc. Se añadieron entonces cuidadosamente 20 ml de HCl acuoso al 10%, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió a continuación NaOH acuoso al 5% hasta que el pH era mayor de 7, y la mezcla se repartió en un embudo de separación. La porción acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc, y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 30 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5% a 10% de EtOAc/hexanos), proporcionó 1-(N-(4-bromotiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (1,4 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco pegajoso: CLEM (M+H) 580, 582 calculado para C₂₃H₃₀BrF₃N₃O₄S 580, 582.

1-(N-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo:

Se recogió 1-(N-(4-bromotiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (0,25 g, 0,43 mmol) en 4 ml de Et₃N. Se añadieron 2-metilbut-3-in-2-ol (0,21 ml, 2,2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,030 g, 0,043 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,025 g, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos. No se observó reacción, y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 hora. Se consideró que la reacción se había completado por CL/EM, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 30% de EtOAc/hexanos), proporcionando 1-(N-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-*tert*-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (0,23 g, 91 % de rendimiento): CLEM (M+H) 584 calculado para C₂₈H₃₇F₃N₃O₅S 583,6.

1-(N-(5-Bromo-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo:

Se recogió 1-(N-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,18 g, 0,31 mmol) en 5 ml de CCl₄ y se añadió NBS (0,11 g, 0,62 mmol). Después de 3 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 40% de EtOAc/hexanos) proporcionando 1-(N-(5-bromo-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 24% de rendimiento) como un sólido blanco.

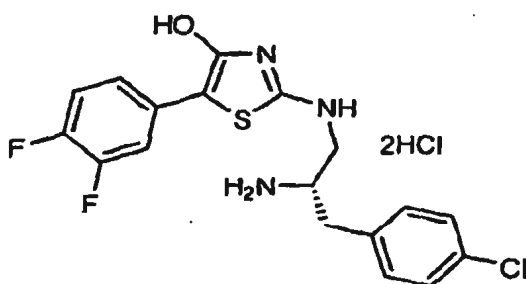
1-(N-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo:

Se recogió 1-(N-(5-bromo-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,025 g, 0,038 mmol) en 1 ml de dioxano en un tubo resistente a microondas. Se añadieron ácido isoquinolin-6-ilborónico (0,0098 g, 0,057 mmol), carbonato sódico, 2M en agua (0,075 ml, 0,15 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (0,0044 g, 0,0038 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se selló el tubo. Se calentó entonces el tubo hasta 120 °C en una unidad de microondas Personal Chemistry durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc, se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de salmuera, y luego se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna pipeta, 25% a 70% de EtOAc/hexanos), proporcionó 1-(N-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,010 g, 37% de rendimiento) como un sólido blanco.

4-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol:

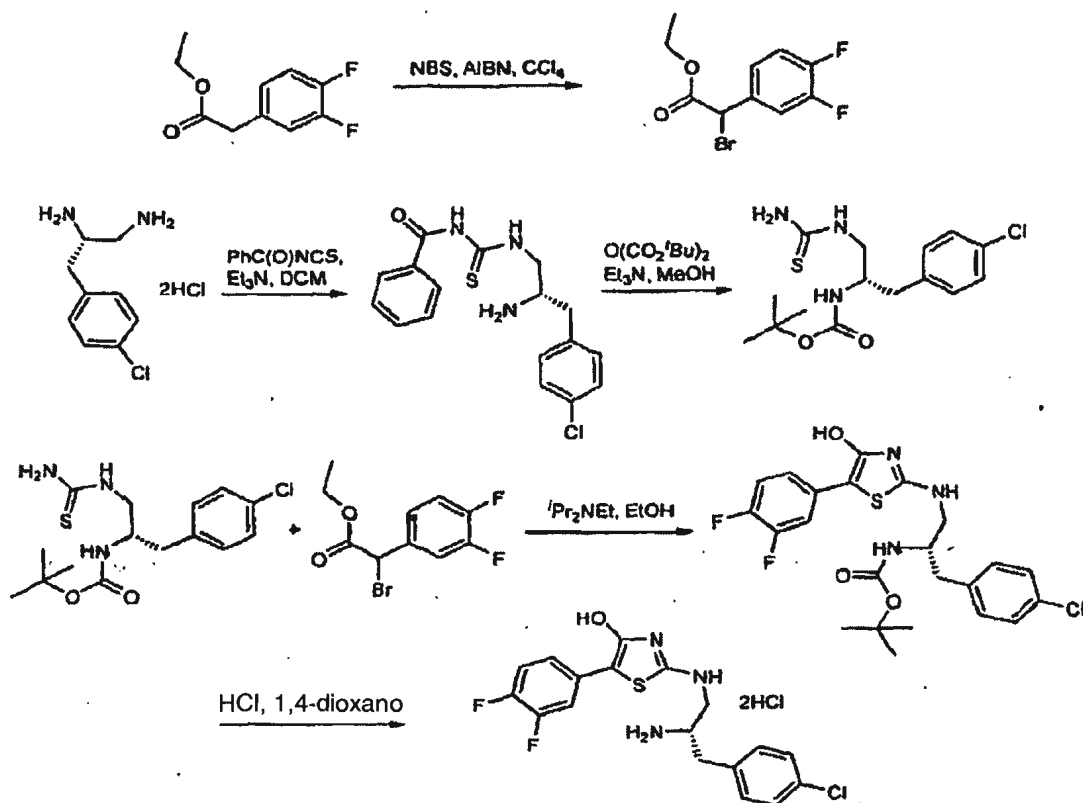
Se recogió 1-(N-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,010 g, 0,01 mmol) en 1 ml de DCM y se añadió TFA (0,2 ml). Después de 1,5 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se cargó en una columna Varian Mega Bond ELUT SCX en MeOH, y eluyó con NH₃ 1M en MeOH proporcionando la base libre. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna pipeta, 2,5% a 10% de MeOH/DCM) proporcionando 4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (0,002 g, 28 % de rendimiento) como un aceite amarillo: CLEM (M+H) 511 calculado para C₂₇H₂₆F₃N₄OS 510,6. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,87 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 7,79 (d, J=5,87 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,02 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,02 Hz, 2H), 3,47-3,25 (m, 3H), 2,95 (d, J=4,89 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=13,40, 7,34 Hz, 1H), 1,60 (s, 6H).

Ejemplo 80, diclorhidrato de 2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-5-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-ol:



Se sintetizó diclorhidrato de 2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-5-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-ol como se muestra en el Esquema 21 partiendo de 2-(3,4-difluorofenil)acetato de etilo disponible comercialmente y diclorhidrato de (S)-3-(4-clorofenil)propano-1,2-diamina.

Esquema 21



2-Bromo-2-(3,4-difluorofenil)acetato de etilo:

Se calentó gradualmente hasta reflujo una mezcla de 2-(3,4-difluorofenil)acetato de etilo (1,20 g, 5,99 mmol), *N*-bromosuccinimida (1,17 g, 6,59 mmol) y 2,2'-azobis(isobutyronitrilo) (0,148 g, 0,899 mmol) en CCl₄ (20 ml) y se agitó a esta temperatura durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (100% hexanos durante 5 minutos, luego 0 a 5% de EtOAc en hexanos durante 23 minutos). El producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro (1,14 g, 68 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 4,17 - 4,35 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 1H).

(S)-1-(2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-3-benzotiourea:

Se añadió una solución de isotiocianato de benzoilo (2,94 ml, 21,9 mmol) en DCM (50 ml) gota a gota mediante un embudo de adición a la mezcla de diclorhidrato de (*S*)-3-(4-clorofenil)propano-1,2-diamina (5,63 g, 21,9 mmol) y TEA (7,60 ml, 54,6 mmol) en DCM (200 ml) a -10 °C bajo nitrógeno. La adición llevó 30 minutos. La mezcla se calentó entonces gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las porciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20 a 100% de EtOAc en hexanos, Biotage Si 40M). El producto se obtuvo como un sólido espumoso blanquecino, 5,53 g, 73%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,84 (ancho, NH₂), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,82 - 2,94 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 1H), 3,51 - 3,65 (m, 1H), 3,82 - 3,99 (m, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,59 - 7,68 (m, 1H), 7,80 - 7,91 (m, 2H), 9,00 (ancho, NH), 11,07 (ancho, NH). CLEM (API-ES): 348,1/350,1 (M⁺+H), patrón de cloro.

3-(4-Clorofenil)-1-tioureidopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo:

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de (*S*)-1-(2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-3-benzotiourea (5,50 g, 15,8 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,80 g, 17,4 mmol) y TEA (3,30 ml, 23,7 mmol) en MeOH (60 ml). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entonces entre EtOAc y agua. Las porciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, y se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla se agitó entonces con K₂CO₃ (6,56 g, 47,4 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las porciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0 a 70% de EtOAc en hexanos). El producto se obtuvo como un sólido espumoso blanco, 4,04 g, 74%. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,27 - 1,45 (m, 9H), 2,45 - 2,96 (m, 2H), 3,34 - 3,97 (m, 3H), 7,14 - 7,34 (m, 4H). CLEM (API-ES): 344,1/346,1 (M⁺+H), patrón de cloro.

3-(4-Clorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxitiazol-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo:

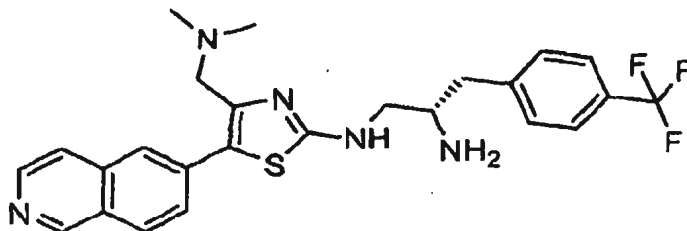
Una mezcla de 3-(4-clorofenil)-1-tioureidopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,585 g, 1,70 mmol) y 2-bromo-2-

(3,4-difluorofenil)acetato de etilo (0,500 g, 1,79 mmol) en alcohol etílico (2 ml) y diisopropiletilamina (0,3 ml) en un vial sellado (vial para microondas Biotage, 5 ml) con una barra de agitación magnética se calentó en un horno de microondas (Initiator, Biotage) a 120 °C durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las porciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20% de EtOAc en hexanos durante 5 minutos, 20% a 100% de EtOAc en hexanos durante 23 minutos). El producto se obtuvo como un sólido blanco, 0,201 g, 24%. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,22 - 1,39 (m, 9H), 2,52 - 2,97 (m, 2H), 3,35 - 3,60 (m, 1H), 3,64 - 3,85 (m, 1H), 3,92 - 4,24 (m, 1H), 7,11-7,46 (m, 7H). CLEM (API-ES): 496,1/498,1 ($\text{M}^+\text{+H}$), patrón de cloro.

10 **Diclorhidrato de 2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-5-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-ol:**

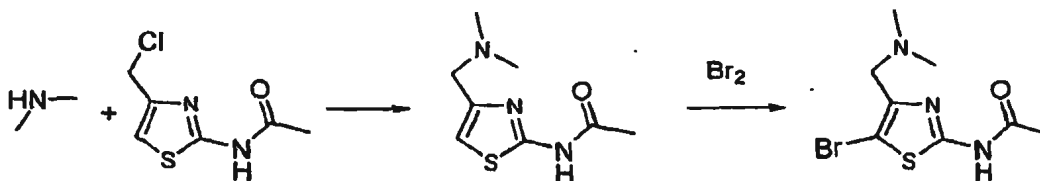
Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4,0M en 1,4-dioxano, 5 ml) a (S)-3-(4-clorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,0940 g, 0,190 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos en un recipiente sellado. El disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un sólido blanco, 89,3 mg, 100%. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 2,90-3,12 (m, 2H), 3,64 - 3,87 (m, 3H), 7,13 - 7,44 (m, 7H). CLEM (API-ES): 396,0/398,0 ($\text{M}^+\text{+H}$), patrón de cloro.

Ejemplo 81, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-((dimetilamino)metil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:



N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-((dimetilamino)metil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: EM teórico ($\text{M}+\text{H}$) 486,19, encontrado 486,2. El Ejemplo 81 se sintetizó de una forma similar a la del Ejemplo 36 con una reacción de acoplamiento entre el intermedio de bromotiazol correspondiente 1-(N-(5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo y el ácido borónico proporcionando el intermedio protegido con Boc (S)-1-(4-((dimetilamino)metil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo. Se preparó 1-(N-(5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo de una forma similar a la mostrada en el Esquema 10 con 5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol como material de partida. Se preparó 5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol como se muestra en el Esquema 22.

Esquema 22



N-(4-((Dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamida:

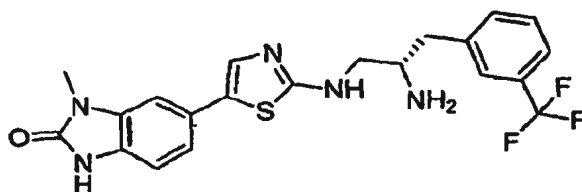
Se añadió N-(4-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida (2,0 g, 10 mmol) en 20 ml de THF en porciones a dimetil-amina (4,7 g, 105 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos más. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron entonces 200 ml de agua destilada al residuo resultante, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo un sólido blanquecino como el producto bruto (1,3 g, rendimiento=80%). CLEM (API-ES) m/z (%) 200,1 (100%, $\text{M}^+\text{+H}$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,24 (s, 3H) 2,26 (s, 6H) 3,43 (s, 2H) 6,73 (s, 1H).

N-(5-Bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamida:

A una solución de N-(4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamida (1,1g, 5,5 mmol) en 10 ml de AcOH se añadió Br_2 (0,28 ml, 5,5 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se decoloró al momento, y apareció un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con AcOH. El precipitado recogido se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo dos veces con 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se reunió, se lavó una vez con salmuera y se secó sobre

sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, el producto se obtuvo como un sólido blanco (1,0 g, rendimiento = 65%). CLEM (API-ES) m/z (%) 278,0 (100%, M^+ +H). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,24 (s, 3H) 2,28 (s, 6H) 3,44 (s, 2H).

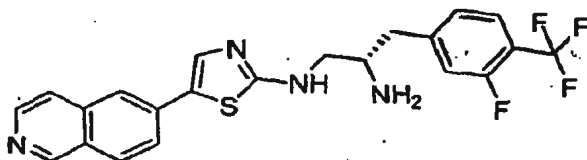
Ejemplo 82, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: El Ejemplo 82 se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 36 y 57 usando 3-(trifluorometil)-1-fenilalanina adquirida de PepTech como material de partida para preparar el sulfamidato cíclico intermedio de forma similar a la mostrada en el Esquema 24. EM teórico ($M+H$) 448,13, encontrado 448,2; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,11 - 3,17 (m, 2H) 3,39 (s, 3H) 3,61 - 3,68 (m, 2H) 3,86 - 3,93 (m, 1H) 7,03 - 7,08 (m, 1H) 7,12 - 7,17 (m, 1H) 7,22 (d, $J=1,17$ Hz, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,57 - 7,65 (m, 3H) 7,70 (s, 1H).



10

Ejemplo 83, N-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: El Ejemplo 83 se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82. EM teórico ($M+H$) 447,12, encontrado 447,1; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,68 - 2,79 (m, 1H) 2,92 - 3,02 (m, 1H) 3,33 - 3,39 (m, 2H) 3,39 - 3,50 (m, 1H) 7,21 - 7,31 (m, 2H) 7,58-7,68 (m, 2H) 7,72 - 7,83 (m, 2H) 7,89 (dd, $J=8,61$, 1,76 Hz, 1H) 8,05 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 8,39 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 9,14 (s, 1H).

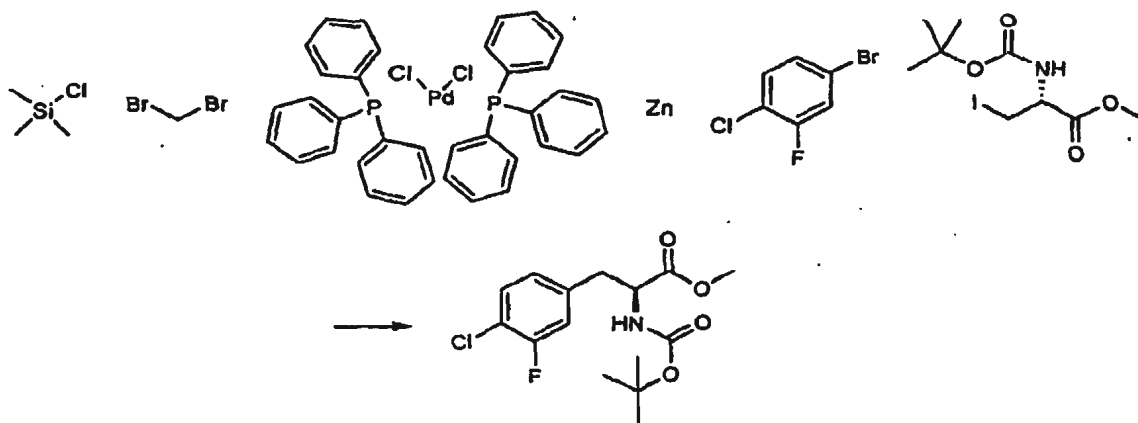
15



Ejemplos 84-87: Los Ejemplos 84-87 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando éster de aminoácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (S)-metilo que se preparó mediante una reacción de acoplamiento entre 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno y 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodopropanoato de (R)-metilo como se muestra en el Esquema 23.

20

Esquema 23



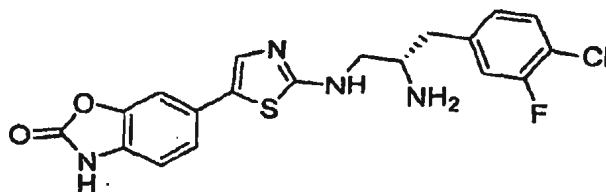
25

2-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (S)-metilo:

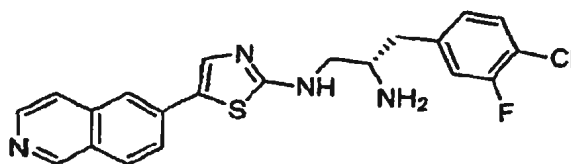
Se cargaron zinc (23,8 g, 365 mmol) y 100 ml de DMF en un matraz de fondo redondo de 500 ml secado a la llama. Se añadió dibromuro de metileno (3,17 g, 18,2 mmol), y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 30 minutos.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió cloruro de trimetilsililo (0,463 ml, 3,65 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación, se añadió, en varias porciones (5,0 g cada vez), éster metílico de Boc-3-yodo-1-alanina (20,00 g, 60,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (ii) (2,35 g, 3,34 mmol) y 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (19,1 g, 91,1 mmol) en 20 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se evaporaron las aguas madres a alto vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con 200 ml de cloruro amónico saturado y salmuera, y la mezcla resultante se secó sobre sulfato sódico. El producto bruto se sometió entonces a cromatografía eluyendo con 10% de EtOAc en hexano. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo un aceite incoloro como producto deseado (6,5 g, rendimiento=58%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (s, 9H) 2,96 - 3,05 (m, 1H) 3,08 - 3,17 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 4,32 (m, 1H) 6,84 - 6,97 (m, 2H) 7,31 (t, $J=7,91$ Hz, 1H). EM teórico (M+H) 332,1, encontrado 232,1.

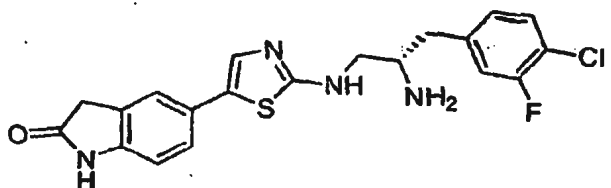
Ejemplo 84, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: EM teórico (M+H) 419,07, encontrado 419,1; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,67 (dd, $J=13,60$, 7,53 Hz, 1H) 2,89 (dd, $J=13,60$, 5,38 Hz, 1H) 3,23 - 3,30 (m, 1H) 3,33 (dd, 2H) 7,02 - 7,12 (m, 2H) 7,15 - 7,23 (m, 2H) 7,28 (s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,36 - 7,45 (m, 1H).



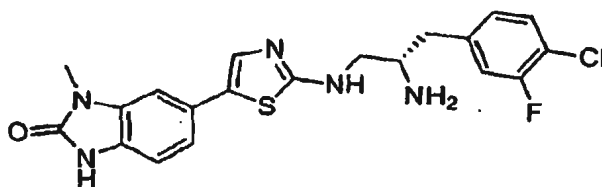
Ejemplo 85, N-(S)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propil-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: EM teórico (M+H) 413,09, encontrado 413,1; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,67 (dd, $J=13,60$, 7,34 Hz, 1H) 2,85 - 2,93 (m, 1H) 3,34 (d, 2H) 3,43 (t, $J=8,12$ Hz, 1H) 7,09 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,19 (dd, $J=10,27$, 1,66 Hz, 1H) 7,41 (t, $J=7,92$ Hz, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,73 - 7,82 (m, 2H) 7,88 (dd, $J=8,61$, 1,57 Hz, 1H) 8,05 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 8,38 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 9,13 (s, 1H).



Ejemplo 86, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: EM teórico (M+H) 417,09, encontrado 417,1; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,66 (dd, $J=13,60$, 7,34 Hz, 1H) 2,89 (dd, $J=13,69$, 5,48 Hz, 1H) 3,22 - 3,29 (m, 1H) 3,33 (s, 2H) 3,36 - 3,43 (m, 1H) 3,45-3,56 (m, 1H) 6,87 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,08 (dd, $J=8,22$, 1,37 Hz, 1H) 7,18 (dd, $J=10,37$, 1,76 Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,28 (dd, $J=8,02$, 1,56 Hz, 1H) 7,35 - 7,43 (m, 2H).

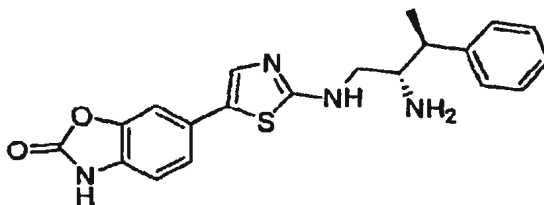


Ejemplo 87, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: EM teórico (M+H) 432,1, encontrado 432,1; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,96-3,02 (m, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,53 (dt, $J=14,77$, 7,29 Hz, 1H) 3,61 - 3,70 (m, 1H) 3,73 - 3,83 (m, 1H) 7,06 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,17 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,23 (s, 1H) 7,26 - 7,32 (m, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,50 (t, $J=7,92$ Hz, 1H).

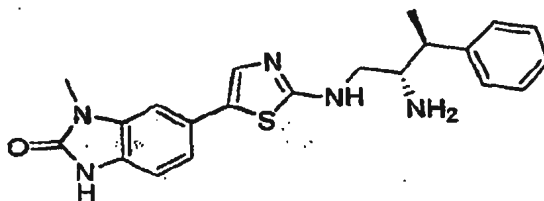


Ejemplos 88-91: Los Ejemplos 88-91 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando N-Boc-eritro-1-beta-metilfenilalanina adquirida de Acros como material de partida.

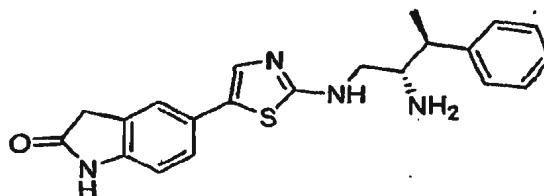
Ejemplo 88, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-3-fenilbutilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: EM teórico (M+H) 381,13, encontrado 381,1.



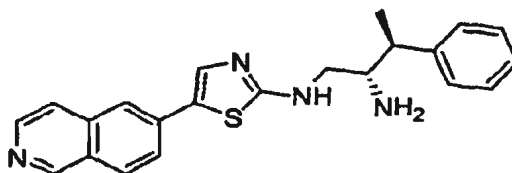
Ejemplo 89, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-3-fenilbutilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: EM teórico (M+H) 394,16, encontrado 394,2.



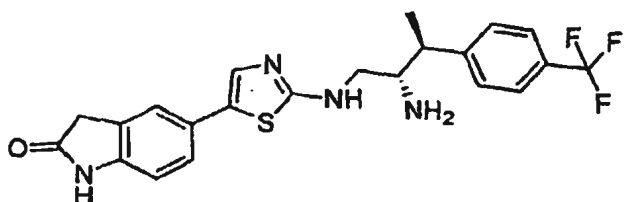
Ejemplo 90, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-fenilbutilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: EM teórico (M+H) 379,15, encontrado 379,2.



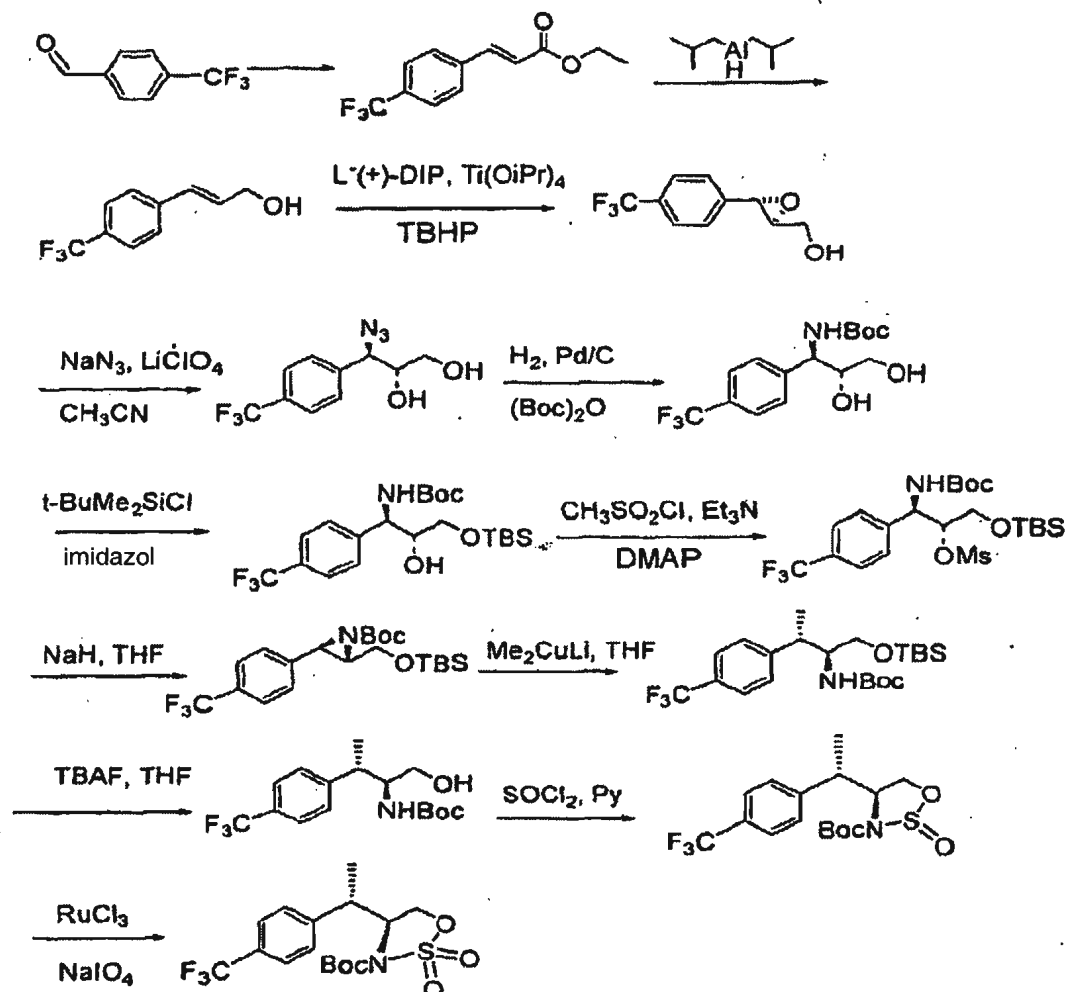
Ejemplo 91, N-((2S,3S)-2-amino-3-fenilbutil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: EM teórico (M+H) 375,16, encontrado 375,2.



Ejemplo 92: 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona, sal del ácido metanosulfónico: El Ejemplo 92 se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando el sulfamidato cíclico intermedio 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, 2,2-dióxido que se sintetizó como se muestra en el Esquema 24. EMAR Teórico (M+H) 447,14609, encontrado 447,14627; RMN de ^1H (400 MHz CD_3OD) δ ppm 1,49 (d, $J=7,03$ Hz, 3H) 2,72 (s, 3H) 3,21 - 3,29 (m, 1H) 3,56 (s, 2H) 3,65 - 3,72 (m, 1H) 3,74 - 3,81 (m, 1H) 3,81 - 3,87 (m, 1H) 6,90 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 2H) 7,40 (s, 1H) 7,58 (d, $J=8,03$ Hz, 2H) 7,74 (d, $J=8,53$ Hz, 2H).



Esquema 24



3-(4-(Trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo:

A una solución de (carboximetileno)trifenilfosforano (55,3 g, 159 mmol) en 150 ml de DCM, se añadió alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolualdehído (25,00 g, 144 mmol) en 75 ml de DCM. La reacción es exotérmica. La mezcla se calentó a 5 reflujo durante 90 minutos. Después de eliminar el disolvente, se añadió hexano al residuo resultante. Se formó un precipitado y se filtró a través de papel filtro. El sólido recogido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 100% de hexano como eluyente proporcionando un sólido blanco (3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo (25,0 g, rendimiento=71%). CLEM (API-ES) m/z (%): 245,1 (100%, (M^++H)); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,35 (t, $J=7,14$ Hz, 3H) 4,28 (q, $J=7,04$ Hz, 2H) 6,68 (d, $J=16,04$ Hz, 1H) 7,70 - 7,77 (m, 3H) 7,80 - 7,84 (m, 2H).

(E)-3-(4-(Trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ol:

Se enfrió 3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo (25,00 g, 102 mmol) en 100 ml de éter en un baño de hielo-agua. A esta solución se añadió hidruro de di-iso-butilaluminio (205 ml, 205 mmol) en hexano. Después de la adición, se retiró el baño de hielo-agua. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de éter dietílico, se enfrió hasta 0°C y se inactivó con adición cuidadosa de 200 ml de salmuera y 200 ml de HCl 5,0M. La solución acuosa se extrajo con éter dietílico dos veces (200 ml cada vez). Las 15 fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto se sometió a cromatografía eluyendo con 20% de EtOAc en hexano. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo un sólido blanco como producto deseado (15,3 g, rendimiento=74%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,28 (dd, $J=5,28$, 1,57 Hz, 2H) 6,55 (dt, $J=15,94$, 5,23 Hz, 1H) 6,67 - 6,75 (m, 1H) 7,58 - 7,67 (m, 4H).

((2S,3S)-3-(4-(Trifluorometil)fenil)oxiran-2-il)metanol:

En un matraz de 2000 ml secado a la llama se introdujeron tamices moleculares de 4A en polvo seco (9,0 g) y DCM anhidro (1000 ml) bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta -20°C , se introdujeron los siguientes reaccionantes, de forma secuencial mediante una cánula y con agitación: (1-tartrato de isopropilo (5 g, 21 mmol), tetraisopropóxido de titanio (4 ml, 14 mmol) y solución 5,5M de hidropéroxido de *t*-butilo (101 ml, 554 mmol). La mezcla se agitó 1 hora a - 20 $^\circ\text{C}$ y se añadió una solución de (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ol (56,0 g, 277 mmol) en 150 ml de DCM 25

durante un período de 30 minutos. Después de 8 horas de agitación a la misma temperatura, la reacción se inactivó mediante adición de 24 ml de una solución acuosa al 10% de NaOH saturado con NaCl (se prepararon 100 ml de una solución al 10% añadiendo 10 g de NaCl a una solución de 10 g de NaOH en 95 ml de agua). Se añadieron 300 ml de éter manteniendo el baño de enfriamiento a -20 °C. Después de la adición de éter, se retiró el baño de enfriamiento, y se dejó calentar la mezcla hasta 10 °C. Se mantuvo la agitación durante otros 15 minutos a 10 °C, y se añadieron MgSO₄ (24 g) y Celite (3 g). Después de unos 30 minutos finales de agitación, se dejó asentarse la mezcla, y la porción superior se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se lavó el Celite con 20 ml de éter. Se evaporaron los disolventes y se eliminó el hidroperóxido de *terc*-butilo por evaporación azeotrópica con tolueno (3x 100 ml) bajo alto vacío. El producto bruto se sometió entonces a cromatografía eluyendo con 30% de EtOAc en hexano. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo un aceite incoloro como producto deseado (54 g, rendimiento=90%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,17 (ddd, J=4,74, 2,89, 2,15 Hz, 1H) 3,72 (dd, J=12,72, 4,70 Hz, 1H) 3,90 (dd, J=12,72, 2,93 Hz, 1H) 3,96 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,50 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,66 (d, J=8,22 Hz, 2H).

(2R,3R)-3-Azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propano-1,2-diol:

A una mezcla de ((2S,3S)-3-(4-(trifluorometil)fenil)oxiran-2-il)metanol (15,00 g, 68,8 mmol) en 400 ml de ACN se añadió perclorato de litio (75,3 ml, 1719 mmol). La mezcla de reacción era una suspensión. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió azida de sodio (12,1 ml, 344 mmol), y la mezcla se calentó hasta 65 °C durante 24 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron 500 ml de agua destilada, y la mezcla resultante se extrajo 3 veces (3 x 400 ml) con éter dietílico. Las fases de éter reunidas se secaron directamente sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo un aceite incoloro como producto deseado (14,5 g, rendimiento=81%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,50 - 3,56 (m, 1H) 3,58 - 3,63 (m, 1H) 3,84 - 3,90 (m, 1H) 4,78 (d, J=6,53 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8,03 Hz, 2H) 7,67 - 7,73 (m, 2H).

(1R,2R)-2,3-Dihidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-propilcarbamato de terc-butilo:

A (2R,3R)-3-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propano-1,2-diol (14,50 g, 56 mmol) en 120 ml de EtOAc, se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (17 g, 78 mmol) y Pd al 10%/C (1,45 g, 14 mmol). La mezcla se sometió a hidrogenación a presión atmosférica hasta que no se observó material de partida por TLC (aproximadamente 36 horas). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó dos veces con agua y dos veces con solución de salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, se añadieron 100 ml hexano al residuo y apareció un precipitado. El precipitado resultante se filtró y se lavó con hexano frío. El sólido blanco se secó al aire y se obtuvo como producto deseado (11,0 g, rendimiento=60%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,42 (s, 9H) 3,43 - 3,52 (m, 2H) 3,84 (q, J=5,41 Hz, 1H) 4,75 (d, J=5,67 Hz, 1H) 7,52 - 7,57 (m, 2H) 7,60 - 7,64 (m, 2H).

(1R,2R)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)propilcarbamato de terc-butilo:

Se enfrió (1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-propilcarbamato de *terc*-butilo (11 g, 32,8 mol) en 100 ml de DMF en un baño de hielo-agua. Se añadió 1H-imidazol (8,2 ml, 72 mol) en una porción, y la mezcla se agitó durante 10 minutos bajo nitrógeno. Se añadió mediante una jeringa cloruro de *terc*-butildimetilsililo (5,43 g, 36,0 mmol) en 20 ml de DMF. La reacción se controló por TLC. Después de 16 horas, se evaporó el DMF a alto vacío, se añadieron 150 ml de agua destilada y la mezcla resultante se extrajo en éter dietílico (2x 200 ml). La fase de éter se lavó con cloruro amónico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, el producto se obtuvo como un sólido blanco (14,0 g, rendimiento = 95%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,08 - 0,12 (m, 6H) 0,97 (s, 9H) 1,43 (s, 9H) 3,50 (s, 1H) 3,63 (s, 1H) 3,85 (s, 1H) 4,81 (s, 1H) 7,53 - 7,58 (m, 2H) 7,60 - 7,66 (m, 2H).

Metanosulfonato de (1R,2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilo:

A una solución de (1R,2R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil-carbamato de *terc*-butilo (14,50 g, 32,3 mmol) en 50 ml de DCM a -15 °C se añadieron TEA (4,57 g, 45,2 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,197 g, 1,61 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3,26 ml, 41,9 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadieron 200 ml de agua destilada y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La fase orgánica reunida se lavó con HCl al 5% frío, bicarbonato sódico saturado y agua. El producto bruto se sometió entonces a cromatografía eluyendo con 15% de EtOAc en hexano. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto como un aceite incoloro (15 g, rendimiento = 88%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,11 (d, J=3,9 Hz, 6H) 0,93 - 0,98 (m, 9H) 1,44 (s, 9H) 2,84 (s, 3H) 3,80 - 3,87 (m, 2H) 4,84 - 4,86 (m, 1H) 5,13 (d, J=5,28 Hz, 1H) 7,58 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,69 (d, J=8,22 Hz, 2H).

2-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)aziridina-1-carboxilato de (2R,3R)-terc-butilo:

A una suspensión de 4,0 g de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) en 50 ml de THF a 0 °C se añadió una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilo (13,5 g, 25,6 mmol) en 60 ml de THF. El progreso de la reacción se controló por TLC (20% de EtOAc en hexano). Cuando no se pudo detectar más material de partida, se añadieron 4 gramos de MeOH a la mezcla para eliminar el hidruro sódico en exceso. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadieron al

residuo 200 ml de agua destilada. La fase acuosa se extrajo (3 x 150 ml) con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto bruto se sometió entonces a cromatografía eluyendo con 3% de EtOAc en hexano. Después de eliminar el disolvente, el producto se obtuvo como un aceite incoloro (6,5 g, rendimiento=58%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,14 - 0,18 (m, 6H) 0,95 - 0,98 (m, 9H) 1,46 (s, 9H) 2,78 (q, $J=2,80$ Hz, 1H) 3,64 (d, $J=2,93$ Hz, 1H) 4,11 (ddd, $J=18,19, 11,93, 2,54$ Hz, 2H) 7,48 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,66 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

(2S,3S)-1-(terc-Butildimetilsililo)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo:

A una suspensión agitada de yoduro cuproso (7,9 g, 42 mmol) en 150 ml éter a 0 °C se añadió metil litio (solución 1,6 M en éter dietílico (52 ml, 83 mmol)). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadió una solución de (2-((terc-butildimetilsililo)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)aziridina-1-carboxilato de 2R,3R)-terc-butilo (6,00 g, 14 mmol) en 150 ml de éter mediante una cánula a la solución de cuprato de dimetil litio. La mezcla se agitó a 0 °C y se controló por TLC. Cuando no se podía detectar material de partida (aproximadamente 7 horas), se añadieron a la reacción 250 ml de una mezcla 8:1 de de cloruro amónico acuoso saturado e hidróxido de amonio (28-30% en agua). La mezcla de reacción resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto bruto se sometió a cromatografía eluyendo con EtOAc al 5% en hexano. Después de eliminar el disolvente, el producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro (2,0 g, rendimiento=32%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,09 (s, 6H) 0,90 - 0,96 (m, 9H) 1,25-1,33 (m, 12H) 3,00 - 3,11 (m, 1H) 3,68 - 3,80 (m, 3H) 7,43 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,56 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

(2S,3S)-1-Hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo:

A (2S,3S)-1-(terc-butildimetilsililo)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (2000 mg, 4,5 mmol) en 25 ml de éter a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (8,9 ml, 8,9 mmol). Después de la adición, se retiró el baño de hielo. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de 60 minutos, el disolvente se evaporó y se añadieron 100 ml de éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, y luego se secó sobre sulfato sódico. El producto bruto se sometió entonces a cromatografía eluyendo con 30% de EtOAc en hexano. Después de eliminar el disolvente, el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (1,25 g, 84%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,26 - 1,31 (m, 9H) 1,34 (d, $J=7,04$ Hz, 3H) 3,02 - 3,13 (m, 1H) 3,61 - 3,67 (m, 2H) 3,75 (dd, $J=8,71, 4,60$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,57 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).

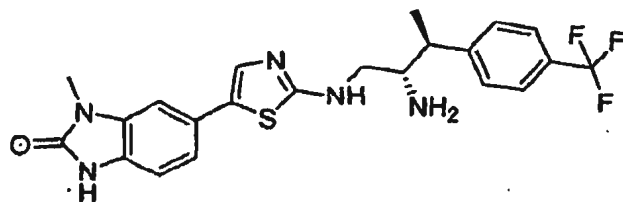
Mezcla de 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1-S-etil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (R)-terc-butilo, 2-óxido y 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1-S-etil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo, 2-óxido:

A una solución de cloruro de tionilo (0,6 ml, 8 mmol) en 10 ml de MeCN a -60 °C se añadió (2S,3S)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 3 mmol) en 20 ml de MeCN gota a gota mediante jeringa. Después de 10 minutos, se añadió piridina (1 ml, 16 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura del baño a -60 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Durante el período de calentamiento, la mezcla de reacción era todavía una suspensión. Después de agitar durante la noche, la reacción se convirtió en una solución marrón transparente. El disolvente se eliminó entonces a presión reducida. El residuo se recogió en 100 ml de EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó dos veces con 100 ml de agua y una vez con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 10% de EtOAc/ hexanos) proporcionó 1,0 g de la mezcla de diastereómeros. El producto es un sólido amarillo. Se obtuvieron 900 mg producto, y el rendimiento fue 70%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 - 1,44 (m, 9H) 1,51 (m, 3H) 3,62 - 3,70 (m, 1H) 4,37 - 4,46 (m, 2H) 4,79 - 4,89 (m, 1H) 7,38 - 7,43 (m, 2H) 7,59 (t, $J=8,90$ Hz, 2H).

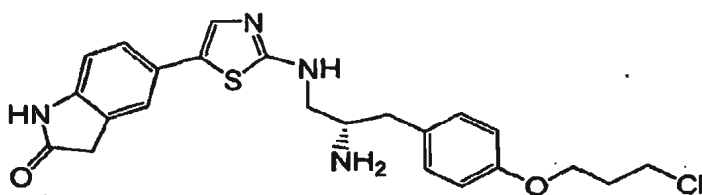
4-((S)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)etil)-1,2,3-axatiazolidine-3-carboxilato de (S)-terc-butilo, 2,2-dióxido:

Se mezclaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml peryodato sódico (2,30 g, 9,5 mmol), cloruro de rutenio(III) hidratado (2,67 mg, 0,012 mmol) y sulfamidito (900 mg, 2,37 mmol). La relación de disolvente en volumen fue como sigue: ACN:agua:EtOAc = 30:10:5. Se usaron 45 ml de ACN. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 17 minutos y nuevo viró a una bonita suspensión. La mezcla se filtró a través de papel filtro y se lavó con DCM. El disolvente se evaporó. La mezcla resultante se recogió en DCM y se lavó con agua y solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Se obtuvieron 840 mg del producto sólido blanco y el rendimiento fue 88%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,44 - 1,49 (m, 12H) 3,51 - 3,59 (m, $J=6,90, 6,90, 6,90, 6,90$ Hz, 1H) 4,40 - 4,50 (m, 3H) 7,43 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,61 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).

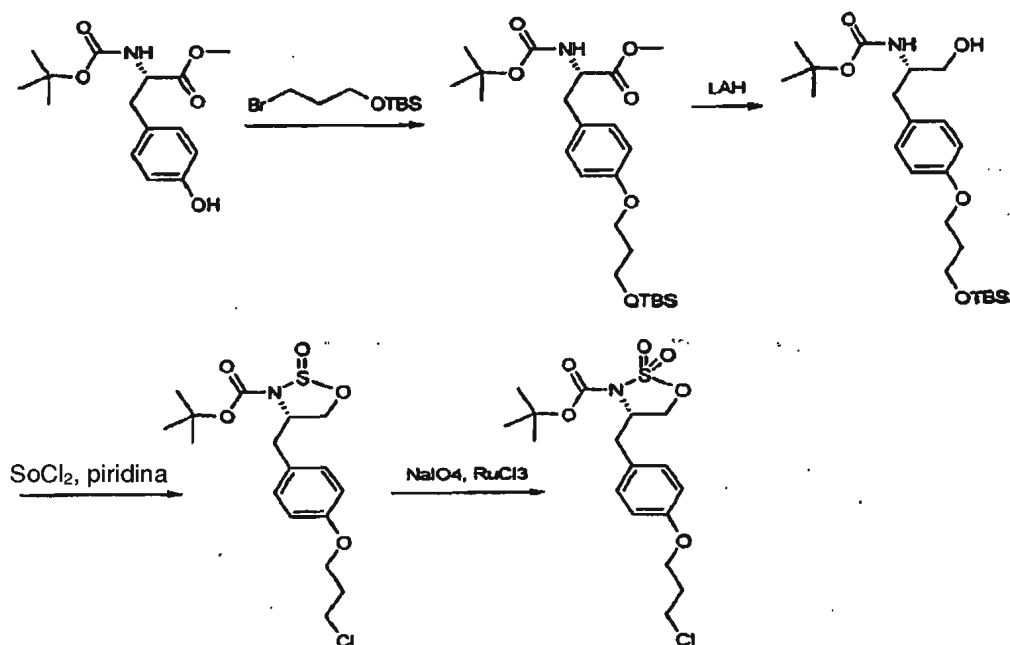
Ejemplo 93, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 92. EM teórico (M+H) 462,15, encontrado 462,0; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,39 (d, $J=7,34$ Hz, 3H) 2,93 - 3,01 (m, 1H) 3,21 - 3,27 (m, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,52-3,60 (m, 1H) 7,04 (d, $J=8,22$ Hz, 1H) 7,15 (dd, $J=8,12, 1,66$ Hz, 1H) 7,21 (d, $J=1,56$ Hz, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,50 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,65 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).



Ejemplo 94, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(3-cloropropoxi)fenil)propilamino)thiazol-5-il)indofin-2-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 36 usando el sulfamido cíclico 3-(4-(3-cloropropoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo preparado de acuerdo con el Esquema 25. EMAR calculado para $C_{23}H_{25}ClN_4O_2S$ 456,13867, encontrado 457,14595 [M+H]; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,16 - 2,23 (m, $J = 6,16$ Hz, 2H), 2,89 - 2,99 (m, 2H), 3,47 - 3,56 (m, 3H), 3,60 - 3,76 (m, 4H), 4,11 (t, $J=5,87$ Hz, 2H), 6,87 - 6,97 (m, 3H), 7,21 - 7,39 (m, 5H).



Esquema 25



2-(tert-Butoxicarbonil)-3-(4-(3-(tert-butildimetilsililoxy)propoxi)-fenil)propanoato de (S)-metilo:

- 5 Se combinaron en DMF (63 ml) (3-bromopropoxi)-*tert*-butildimetilsilano (17,7 ml 76,2 mmol), K_2CO_3 (14,0 g, 102 mmol) y metiléster de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-1-tirosina (15,0 g, 50,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a 80 °C durante 7 horas. La mezcla se diluyó con éter (250 ml) y se añadió salmuera (100 ml). La mezcla se hizo pasar a través de un embudo de frita de vidrio gruesa. El filtrado se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta un aceite amarillo. El aceite era soluble en hexano y se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (330 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 50% de EtOAc en hexano, proporcionando 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-(3-(*tert*-butildimetilsililoxy)propoxi)fenil)propanoato de (S)-metilo (23,6 g, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,0 (s, 6H), 0,85 (s, 9H) 1,38 (s, 9H) 1,89 - 1,96 (m, 2H) 2,97 (s, 2H) 3,66 (s, 3H) 3,75 (t, $J=5,97$ Hz, 2H) 3,99 (t, $J=6,26$ Hz, 2H) 4,49 (m, 1H) 4,90 (m, 1H) 6,78 (d, $J=8,61$ Hz, 3H) 6,97 (d, $J=8,41$ Hz, 2H).

3-(4-(3-(tert-Butildimetilsililoxy)propoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-tert-butilo:

- A 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-(3-(*tert*-butildimetilsililoxy)propoxi)fenil)propanoato de (S)-metilo (10,23 g, 21,9 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió solución de LAH 1,0 M en THF (21,9 ml, 21,9 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Se añadieron salmuera (200 ml) y éter (250 ml), y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con éter (2 x 100 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó proporcionando 3-(4-(3-(*tert*-butildimetilsililoxy)propoxi)fenil)-1-hidroxi-propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (8,78 g, 91,3% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco: RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 0,04 (s, 6H) 0,87 (m, 9H) 1,38 (s, 9H) 1,81 (s, 1H) 1,89-1,96 (m, 2H) 2,73 (d, $J=7,04$ Hz, 2H) 3,52 (s, 1H) 3,61 (s, 1H) 3,70 (s, 1H) 3,75 (t, $J=5,97$ Hz, 3H) 4,00 (t, $J=6,26$ Hz, 2H) 6,80 (d, $J=8,41$ Hz, 2H) 7,06 (d, $J=8,41$ Hz, 2H).

3-(4-(3-Cloropropoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-tert-butilo sulfamidito cíclico:

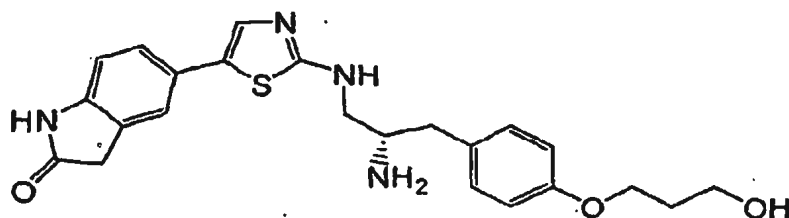
- Se añadió 3-(4-(3-(*tert*-butildimetilsililoxy)propoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (8,78 g, 20 mmol) en ACN (130 ml) a cloruro de tionilo (3,6 ml, 50 mmol) a -60 °C durante 35 minutos. El embudo de adición se aclaró con 10 ml de ACN. La mezcla se agitó otros 30 minutos a -60 °C y se añadió piridina (8,1 ml, 100 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 23 horas, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en salmuera:EtOAc 1:1 (500 ml). La fase acuosa se lavó con éter (3x100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice, y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (330 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 60% de EtOAc en hexano proporcionando 3-(4-(3-cloropropoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo sulfamidito cíclico (2,64 g, 34 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros: RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, $J=7,14$ Hz, 1H) 1,54, 1,56 (2s, 9H) 2,20 - 2,27 (m, $J=6,06$ Hz, 2H) 3,75 (t, $J=6,26$ Hz, 2H) 4,10 (td, $J=5,77$, 2,15 Hz, 2H) 4,13 (s, 1H) 4,43 (d, $J=9,39$ Hz, 1H) 4,81 (d, $J=8,80$ Hz, 1H) 6,83- 6,89 (m, 2H) 7,07 - 7,16 (m, 2H). Se observaron resonancias de diastereómeros minoritarios a 2,57, 2,78, 3,11, y 3,54 ppm.

3-(4-(3-Cloropropoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo sulfamidato cíclico:

A una solución de 3-(4-(3-cloropropoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo sulfamidito cíclico (2,64 g, 6,77 mmol) en ACN (36 ml) y EtOAc (6 ml) a 0 °C se añadió peryodato sódico (1,28 g, 5,98 mmol) en 20 ml de agua y cloruro de rutenio(iii) (0,0113 g, 0,0544 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente.

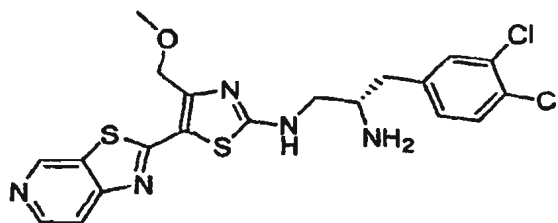
- 5 Después de 6 horas, se eliminó el ACN por evaporación rotatoria. La mezcla acuosa y el precipitado se disolvieron en EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), la salmuera se extrajo con EtOAc (50 ml), se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico y se evaporó proporcionando 3-(4-(3-cloropropoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo sulfamidato cíclico (2,61 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,38 - 1,45 (m, 9H) 2,05 - 2,12 (m, 2H) 2,72 (dd, J=13,50, 10,37 Hz, 1H) 3,15 (dd, J=13,60, 4,21 Hz, 1H) 3,59 (t, J=6,26 Hz, 2H) 3,95 (t, J=5,77 Hz, 2H) 4,16 (d, J=9,19 Hz, 1H) 4,24 (s, 1H) 4,31 (d, J=3,33 Hz, 1H) 6,73 (d, J=8,41 Hz, 2H) 6,99 (d, J=8,41 Hz, 2H).

Ejemplo 95, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(3-hidroxipropoxi)fenil)propilaminortiazol-5-il)indolin-2-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 36 usando 3-(4-(3-(terc-butilidimetilsililoxi)propoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo sulfamidato cíclico. El 3-(4-(3-(terc-butilidimetilsililoxi)propoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo sulfamidato cíclico se preparó de acuerdo con el Esquema 25, pero se usó el siguiente procedimiento para la reacción con cloruro de tionilo. EMAR calculado para C₂₃H₂₆N₄O₃S 438,17256, encontrado 439,18018; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,92 - 2,00 (m, J=6,75, 6,50, 6,38, 6,38 Hz, 3H), 2,94 (d, J=7,24 Hz, 2H), 3,51 - 3,57 (m, 2H), 3,61 - 3,74 (m, 4H), 4,07 (q, J=6,06 Hz, 2H), 6,88 - 6,96 (m, 3H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,30 (dd, J=8,22, 1,37 Hz, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 2H).

**3-(4-(3-(terc-Butildimetilsililoxi)propoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo sulfamidito cíclico:**

Una mezcla de 3-(4-(3-(terc-butilidimetilsililoxi)propoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (1,11 g, 2,5 mmol) en ACN (12 ml) se añadió a cloruro de tionilo (0,46 ml, 6,3 mmol) y piridina (2,1 ml, 25 mmol) en ACN (4 ml) a -60 °C. Se dejó calentar la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en EtOAc, se repartió entre salmuera (100 ml) y éter (100 ml), y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). El éter se secó sobre sulfato sódico, se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 100% EtOAc en hexano, proporcionando 3-(4-(3-(terc-butilidimetilsililoxi)propoxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo sulfamidito cíclico (0,55 g, 45 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,00 (s, 6H) 0,84 (s, 9H) 1,50, 1,51 (2 s, 9H) 1,89 - 1,97 (m, 2H) 2,47-2,57 (m, 0,5H) 2,67-2,79 (m, 0,5H) 2,99-3,13 (m, 0,5H) 3,46-3,57 (m, 0,5H) 3,75 (t, J=5,97 Hz, 2H) 3,93 - 4,04 (m, 2H) 4,10-4,31 (m, 1H) 4,39 (d, J=9,39 Hz, 0,5H) 4,40-4,50 (m, 0,5H) 4,42-4,85 (m, 1H) 6,81 (dd, J=8,22, 5,48 Hz, 2H) 7,01 - 7,10 (m, 2H).

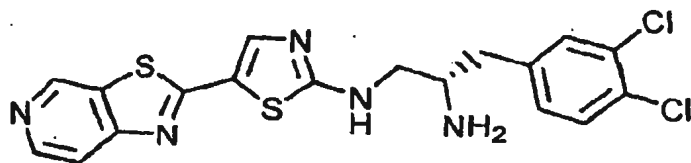
Ejemplo 96, N-((S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 17. CLEM (M+H) 480 calculado para C₂₀H₂₀Cl₂N₅OS₂ 480,05. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,11 (s, 1H) 8,60 (d, J=5,48 Hz, 1H) 7,81 (d, J=5,67 Hz, 1H) 7,39 (dd, J=9,88, 8,31 Hz, 1H) 7,36 (d, J=9,19 Hz, 1H) 7,06 (dd, J=18,58, 8,02 Hz, 1H) 6,30 (s, 1H) 6,14 (s, 1H) 4,74 (d, J=6,46 Hz, 3H) 3,75 (s ancho, 1H) 3,28 - 3,37 (m, 1H) 3,20 (m, 1H) 2,94 - 3,02 (m, 2H) 2,83 (dd, J=13,40, 5,18 Hz, 1H) 2,57. (dd, J=13,60, 8,51 Hz, 1H).



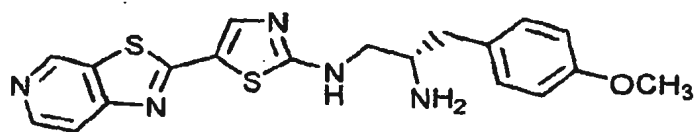
- 40 **Ejemplos 97-99:** Los Ejemplos 97-99 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 31.

Ejemplo 97, N-((S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) calculado para C₁₈H₁₆Cl₂N₅S₂, 436,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,13 (s, 1H) 8,55 (d, J=5,67 Hz, 1H)

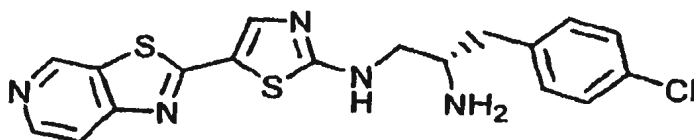
8,02 (s, 1H) 7,85 (d, $J=5,67$ Hz, 1H) 7,55 - 7,58 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,29 (dd, $J=8,31$, 2,05 Hz, 1H) 3,73 - 3,85 (m, 1H) 3,61 (dd, 1H) 3,01 (dd, $J=9,78$, 7,24 Hz, 1H) 2 protones oscurecidos bajo el pico del disolvente a 3,32.



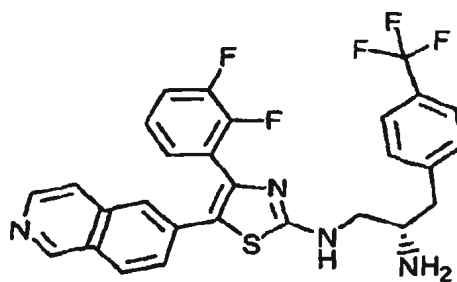
Ejemplo 98, N-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) calculado para $C_{19}H_{20}N_5OS_2$ 398,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,38 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 8,24 (s, 1H) 8,15 (d, $J=6,26$ Hz, 1H) 7,26 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 6,95 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 3,81 (s, 3 H) 3,79 (m, 2H) 3,71 - 3,77 (m, 1H) 3,60 - 3,69 (m, 1H) 2,97 (d, $J=6,85$ Hz, 1H).



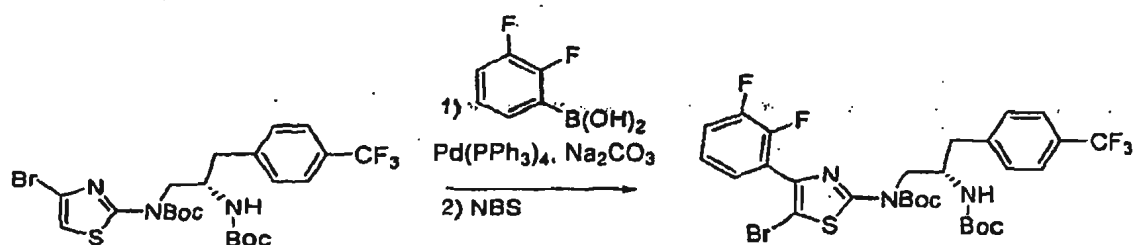
Ejemplo 99, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(tiazol[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) calculado para $C_{18}H_{17}ClN_5S_2$ 402,0. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,43 (s, 1H) 8,69 (d, $J=6,46$ Hz, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,22 (d, $J=6,46$ Hz, 1H) 7,38 - 7,44 (m, 2H) 7,22 - 7,29 (m, 2H) 3,81 (d, $J=11,54$ Hz, 2H) 3,61 - 3,71 (m, 1H) 3,02 (d, $J=6,85$ Hz, 2H).



Ejemplo 100, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(2,3-difluorofenil)-5-(isoquino-1ln-6-il)tiazol-2-amina: El Ejemplo 100 se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 acoplando el intermedio 5-bromotiazol mostrado en el Esquema 26 con ácido isoquinolin-6-ilborónico. CLEM (M+H) calculado para $C_{28}H_{22}F_5N_4S$ 541,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,15 (s, 1H) 8,48 (d, $J=5,67$ Hz, 1H) 7,78 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 7,57 - 7,64 (m, 3H) 7,49 (d, $J=5,67$ Hz, 1H) 7,31 - 7,37 (m, 3H) 7,19 - 7,25 (m, 1H) 7,12 - 7,18 (m, 1H) 7,04 - 7,11 (m, 1H) 3,45 - 3,53 (m, 1H) 3,35 - 3,42 (m, 1H) 3,17 - 3,27 (m, 1H) 2,96 (dd, $J=13,40$, 5,18 Hz, 1H) 2,68 (dd, $J=13,50$, 8,61 Hz, 1H).



Esquema 26



(S)-1-(5-Bromo-4-(2,3-difluorofenil)tiazol-2-il)-(t-butoxilcarbonil)amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato

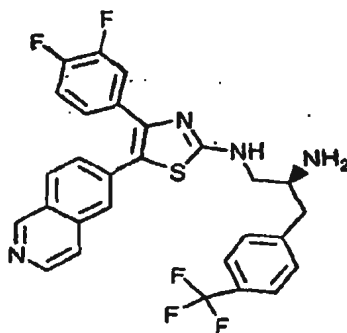
de *terc-butilo*:

Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con Bis-Bocdiamino-4-bromotiazol (0,500 g, 0,86 mmol), ácido 2,3-difluorofenilborónico (0,20 g, 1,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,100 g, 0,086 mmol), carbonato sódico (0,27 g, 2,6 mmol) y 1,4-dioxano (4,00 ml, 47 mmol) y agua (0,400 ml, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 125 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción bruta se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 5% a 40% de EtOAc en hexano, proporcionando el producto bruto (0,87 g).

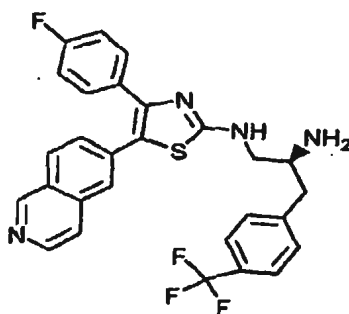
Se añadió el material de la reacción anterior (0,530 g, 0,864 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se añadió CCl₄ (0,0833 ml, 0,864 mmol). Se añadió NBS (0,307 g, 1,73 mmol) a la suspensión resultante, y la mezcla resultante se agitó. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y DCM. Se extrajo la porción acuosa con DCM y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de 5% a 40% de EtOAc en hexano proporcionando el producto (0,567 g, 94,8%).

Ejemplos 101-107: Estos compuestos se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 100.

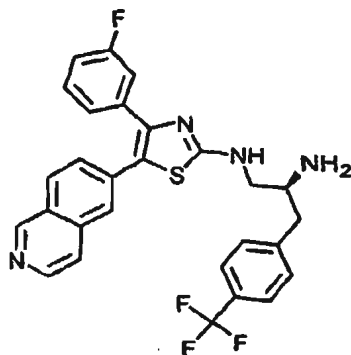
Ejemplo 101, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(3,4-difluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) calculado para C₂₈H₂₂F₅N₄S 541,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,20 (s, 1H) 8,52 (d, J=5,67 Hz, 1H) 7,84 (d, J=8,61 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,60 (d, J=8,02 Hz, 3H) 7,55 (d, J=5,67 Hz, 1H) 7,38 - 7,43 (m, 1H) 7,35 (d, J=7,83 Hz, 2H) 7,13 - 7,19 (m, 1H) 6,98 - 7,06 (m, 1H) 5,80 (s ancho, 1H) 3,47 - 3,55 (m, 1H) 3,35 - 3,43 (m, 1H) 3,19 - 3,26 (m, 1H) 2,97 (dd, J=13,60, 5,18 Hz, 1H) 2,70 (dd, J=13,40, 8,51 Hz, 1H).



Ejemplo 102, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(4-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) calculado para C₂₈H₂₃F₄N₄S 523,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,54 (s, 1H) 8,46 (d, J=6,65 Hz, 1H) 8,20 - 8,26 (m, 2H) 8,05 (s, 1H) 7,65 - 7,71 (m, 3H) 7,54 (d, J=8,22 Hz, 2H) 7,48 (dd, J=8,51, 5,38 Hz, 2H) 7,10 (dd, J=8,71 Hz, 2H) 3,89 - 3,96 (m, 1H) 3,72 - 3,79 (m, 1H) 3,56 - 3,63 (m, 1H) 3,11 (d, J=7,40 Hz, 2H).

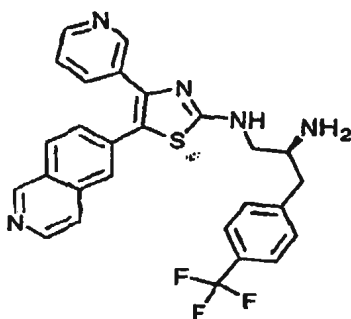


Ejemplo 103, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(3-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) calculado para C₂₈H₂₃F₄N₄S 523,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,57 (s, 1H) 8,48 (d, J=6,46 Hz, 1H) 8,20 - 8,30 (m, 2H) 8,09 (s, 1H) 7,72 (dd, J=8,80, 1,56 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,55 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,30 - 7,38 (m, 1H) 7,19 - 7,28 (m, 2H) 7,14 (dd, J=8,51 Hz, 1H) 3,91 - 4,00 (m, 1H) 3,76 (dd, 1H) 3,60 (dd, 1H) 3,12 (d, J=7,24 Hz, 2H).



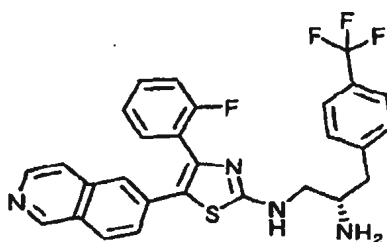
Ejemplo 104, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(piridin-3-il) tiazol-2-amina:

CLEM (M+H) calculado para $C_{27}H_{23}F_3N_5S$ 506,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,60 (s, 1H) 8,71 (s, 1H) 8,58-8,65 (m, 1H) 8,51 (d, $J=6,46$ Hz, 1H) 8,32 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 8,26 (d, $J=6,46$ Hz, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,59 - 7,79 (m, 5H) 7,55 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 3,92 - 3,98 (m, 1H) 3,75 - 3,82 (m, 1H) 3,59 - 3,67 (m, 1H) 3,47 (s, 1H) 3,13 (d, $J=7,04$ Hz, 2H).



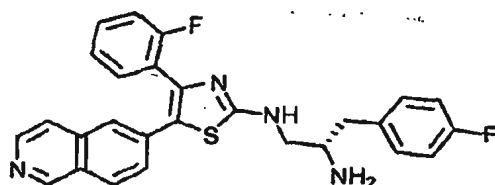
Ejemplo 105, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:

CLEM (M+H) calculado para $C_{28}H_{23}F_4N_4S$ 523,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,1 (s, 1H) 8,37 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 7,88 (d, $J=8,80$ Hz, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,60 - 7,64 (m, 3H) 7,41 - 7,51 (m, 4H) 7,38 (dd, $J=8,61$, 1,56 Hz, 1H) 7,22 - 7,26 (m, 1H) 7,08 - 7,15 (m, 1H) 3,48 (dd, 1H) 3,39-3,45 (m, 1H) 2,99 (dd, $J=13,50$, 5,67 Hz, 1H) 2,78 (dd, $J=13,50$, 7,24 Hz, 1H) 1H oscurecido por el disolvente a 3,30 ppm.



Ejemplo 106, N-((S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:

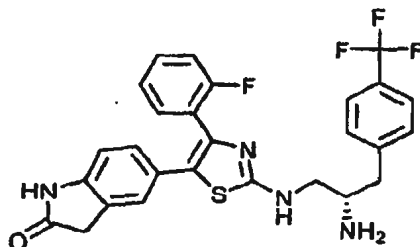
CLEM (M+H) calculado para $C_{27}H_{23}F_2N_4S$ 473,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,11 (s, 1H) 8,36 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 7,89 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 7,68 (s, 1H) 7,63 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 7,40 - 7,51 (m, 2H) 7,38 (dd, $J=8,61$, 1,57 Hz, 1H) 7,26 - 7,33 (m, 2H) 7,24 (t, $J=7,53$ Hz, 1H) 7,11 (t, $J=9,10$ Hz, 1H) 7,01 - 7,07 (m, 2H) 3,40 - 3,51 (m, 1H) 2,84 - 2,93 (m, 1H) 2,67 (dd, $J=13,60$, 6,94 Hz, 1H) 2H oscurecido por el disolvente a 3,31.



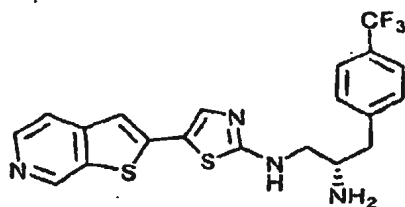
Ejemplo 107, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-4-(2-fluorofenil)tiazol-5-il)indolin-2-ona:

CLEM (M+H) calculado para $C_{27}H_{23}F_4N_4OS$ 527,1. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,84 (s, 1H) 7,60 (d,

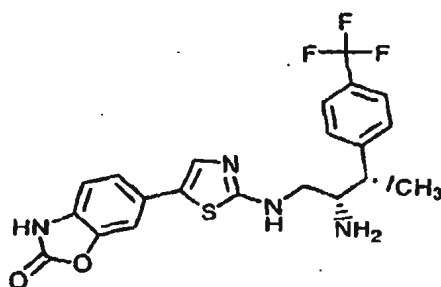
$J=8,02$ Hz, 2H) 7,46 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,32 - 7,40 (m, 2H) 7,15 (td, $J=7,53$, 0,98 Hz, 1H) 7,04-7,10 (m, 1H) 7,02 (d, $J=1,37$ Hz, 1H) 6,98 (dd, $J=8,12$, 1,86 Hz, 1H) 6,73 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 3,35 - 3,46 (m, 3H) 3,29 (d, $J=6,26$ Hz, 1H) 2,98 (dd, $J=13,60$, 5,58 Hz, 1H) 2,76 (dd, $J=13,60$, 7,53 Hz, 1H) 1H oscurecido por el disolvente a 3,35.



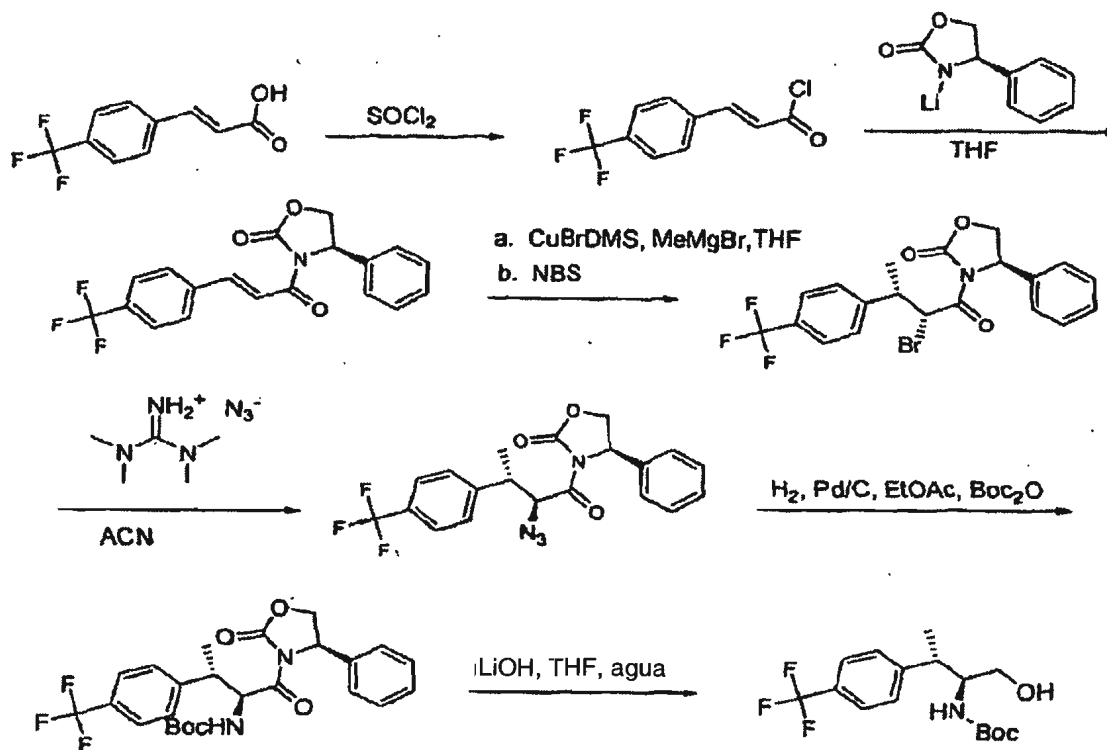
- 5 **Ejemplo 108, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tieno[2,3-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:** El Ejemplo 108 se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 82 usando ácido tieno[2,3-c]piridin-2-ilborónico como uno de los materiales de partidas. Se preparó el ácido tieno[2,3-c]piridin-2-ilborónico tratando tieno[2,3-c]piridina disponible de forma comercial con butil litio en presencia de diisopropilamina y borato de triisopropilo en THF a -70°C . CLEM (M+H) 435,1 para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}_2$, 434,5; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm
- 10 2,71 - 2,79 (m, 6H) 2,93 - 3,01 (m, 7H) 3,35 (d, $J=3,33$ Hz, 11H) 3,41 - 3,48 (m, 8H) 7,29 (s, 7H) 7,47 (d, $J=8,02$ Hz, 17H) 7,51 (s, 6H) 7,58 - 7,65 (m, 16H) 7,70 (d, $J=5,67$ Hz, 7H) 8,35 (d, $J=5,67$ Hz, 7H) 8,97 (s, 7H).



- Ejemplo 109, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)-tiazol-5-il)benzo[d] oxazol-2(3H)-ona:** Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 92 salvo porque el intermedio (2S, 3S)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de de *tert*-butilo se preparó de una forma diferente como se muestra en el Esquema 27. CLEM (M+H) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 449:1. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm
- 15 7,66 (d, $J=8,03$ Hz, 1H) 7,51 (d, $J=8,03$ Hz, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,24 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,06 (d, $J=8,03$ Hz, 1H) 3,54 - 3,62 (m, 1H) 3,24 - 3,29 (m, 2H) 2,95 - 3,03 (m, 1H) 1,41 (d, $J=7,03$ Hz, 3H).



Esquema 27



Cloruro de (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrililo:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron ácido 4-(trifluorometil)-cinámico (231 ml, 116 mmol), DCM (7,44 ml, 116 mmol), cloruro de tionilo (17,7 ml, 243 mmol) y unas pocas gotas de de DMF. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante aproximadamente 1,5 horas y luego se siguió por CLEM (inactivación con MeOH). Una vez que no hubo presente material de partida, se redujeron los disolventes y el aceite se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

- 10 (R,E)-4-fenil-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)acrililo)oxazolidin-2-ona:

- En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (19 g, 116,00 mmol) y THF (464 ml, 116 mmol). La solución se enfrió hasta -78°C . Se añadió entonces, lentamente, N-butil litio (46 ml, 116 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos antes de la adición de una solución en THF de cloruro de (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrililo (27 g, 116 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente, y se verificó el progreso de la reacción por CLEM. Después de que la CLEM indicara que se había completado la reacción, la reacción se inactivó con agua, y los orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se reflujo dando un sólido naranja, (R,E)-4-fenil-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)acrililo)oxazolidin-2-ona (42 g, 100% de rendimiento).

(R)-3-((2R,3S)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona:

- 20 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (4,63 g, 22,5 mmol), DMS (27,1 ml, 369 mmol) y THF (100 ml). La reacción se enfrió entonces hasta -78°C . Se añadió bromuro de metilmagnesio, 3,16M en éter (9,53 ml, 30,1 mmol) y la solución se agitó durante aproximadamente 10 minutos y luego a 0°C durante 10 minutos. La reacción se enfrió entonces hasta -78°C antes de ser transferida mediante una cánula a una suspensión previamente enfriada (-78°C) de (R,E)-4-fenil-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)acrililo)oxazolidin-2-ona (7,40 g, 20,5 mmol) en THF (300 ml) y DCM (100 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante aproximadamente 30 minutos y luego se calentó hasta -10°C durante aproximadamente 1 hora. La solución se volvió a enfriar hasta -78°C y se añadió mediante una cánula a una solución previamente enfriada (-78°C) de N-bromosuccinimida (65 mmol) en THF (750 ml). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 90 minutos, y luego se inactivó con sulfito sódico, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se redujo el volumen. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 20% a 60% de EtOAc en hexano, proporcionando (R)-3-((2R,3S)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (5,76 g, 61,6% de rendimiento).

(R)-3-((2S,3S)-2-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron (R)-3-((2R,3S)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (5,46 g, 12 mmol), ACN (50,00 ml, 957 mmol) y la reacción se enfría en un baño de hielo. A continuación se añade el reaccionante 2 (2,8 g, 18 mmol) y la mezcla de reacción se agita calentando hasta TA durante la noche. La reacción va seguida por CLEM y, una vez completada, se inactiva mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM (x3) y los orgánicos reunidos se lavaron con agua, HCl 1N, agua, bicarbonato sódico y salmuera, y luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 15% a 55% de EtOAc en hexano, proporcionando (R)-3-((2S,3S)-2-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (4,74 g, 95% de rendimiento).

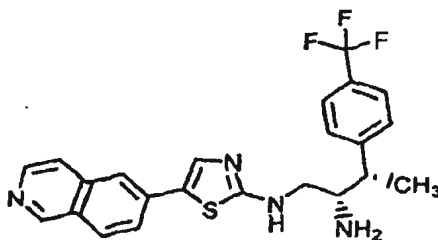
(2S,3S)-1-oxo-1-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron (R)-3-((2S,3S)-2-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (4,08 g, 9,75 mmol), Boc₂O (19 g, 14,6 mmol) y EtOAc (60,00 ml, 9,75 mmol). La solución se desgasificó por evacuación y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se añadió paladio sobre carbón (0,104 g, 0,975 mmol), y se añadió un globo de H₂ a la reacción. La solución se saturó con hidrógeno y se evacuó y volvió a llenar con hidrógeno cuatro veces. La reacción se agitó entonces durante 12 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se redujo hasta un aceite que se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

(2S,3S)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron (2S,3S)-1-oxo-1-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (4,80 g, 9,7 mmol), éter dietílico (50,00 ml, 481 mmol) y agua (0,19 ml, 11 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de litio (0,23 g, 11 mmol) en una porción y se observó generación de gas. Se retiró el baño de hielo y se agitó la solución durante aproximadamente 12 horas. La reacción se siguió por CLEM y una vez completada, se inactivó mediante la adición de salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 20% a 60% de EtOAc en hexano, proporcionando (2S,3S)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (2,15 g, 66% de rendimiento).

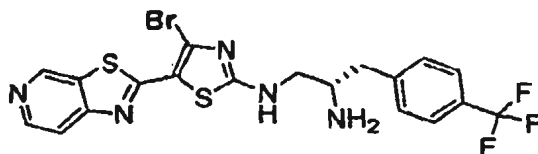
Ejemplo 110, N-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 109. CLEM (M+H) calculado para C₂₃H₂₂F₃N₄S 443,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,14 (s, 1H) 8,40 (d, J=6,02 Hz, 1H) 8,06 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,90 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,78 (d, J=5,52 Hz, 1H) 7,66 (dd, 2H) 7,52 (d, J=8,03 Hz, 2H) 3,58 - 3,66 (m, 1H) 3,29 (d, J=4,02 Hz, 2H) 2,93 - 3,04 (m, 1H) 1,42 (d, J=7,03 Hz, 3H).



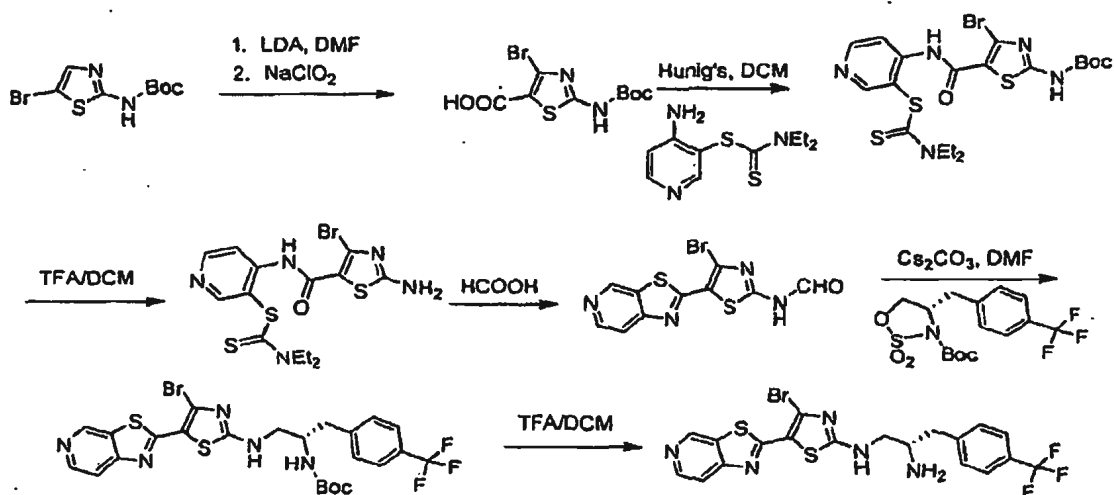
35

Ejemplo 111, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: Este compuesto se sintetizó como se muestra en el Esquema 28. CLEM (M+H) calculado para C₁₉H₁₆BrF₃N₅S₂ 513,99. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,17 (s, 1H) 8,53 (d, J=5,67 Hz, 1H) 7,84 (d, J=5,67 Hz, 1H) 7,63 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,48 (d, J=8,02 Hz, 2H) 3,44 - 3,52 (m, 1H) 3,35 - 3,40 (m, 2H) 2,91 - 3,02 (m, 1H) 2,76 (dd, J=13,40, 7,53 Hz, 1H).

40



Esquema 28



4-Bromo-5-formiltiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió diisopropilamina (8,28 ml, 59,1 mmol) en 100 ml de THF (1,29 g, 17,9 mmol). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente butil litio (solución 2,5 M en hexanos, 23,6 ml, 59,1 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos y luego se añadió lentamente una solución en THF de 5-bromo-tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 17,9 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos y luego se inactivó mediante la adición de DMF (4,58 ml, 59,1 mmol). La mezcla
- 10 resultante se agitó durante aproximadamente 12 horas. La reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y el producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (330 g), eluyendo con un gradiente de 5% a 25% EtOAc en hexano proporcionando 4-bromo-5-formiltiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,31 g, 60,2% de rendimiento).

15 Ácido 4-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico:

- En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron clorito sódico (3,68 g, 40,7 mmol), 4-bromo-5-formiltiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,18 g, 3,84 mmol), isobutanol (76,8 ml, 3,84 mmol) y una solución acuosa (30,00 ml, 3,84 mmol) de dihidrogenofosfato sódico (3,60 g, 30,0 mmol) seguido por 2-metil-2-buteno (4,47 ml, 42,3 mmol). La mezcla se agitó intensamente durante aproximadamente 3 horas. La CLEM indicó conversión completa al producto por lo que la mezcla se diluyó con agua (60 ml) y 120 ml de EtOAc/hexanos 1:1. La fase acuosa se extrajo con EtOAc/hexanos 1:1, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se redujo proporcionando el producto semibruto, ácido 4-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico (1,35 g, 109% de rendimiento). El producto bruto se usó inmediatamente sin purificación adicional.
- 20

4-Bromo-5-((3-(dietilcarbamoil)piridin-4-il)carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:

- 25 En un matraz de fondo redondo de 150 ml se añadieron el ácido 4-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico bruto (1,35 g, 4,2 mmol), dietilcarbamoilato de 4-aminopiridin-3-ilo (1,0 g, 4,2 mmol), hexafluorofosfato de bis(tetrametileno)cloroformo-amidinio (1,54 g) y DCM (0,27 ml, 4,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió entonces base de Hunig (1,6 ml, 9,2 mmol), y la mezcla se agitó y se siguió por CLEM. Después de aproximadamente 30 minutos, no se detectó más material de partida por lo que la mezcla se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de MeOH en DCM, proporcionando 4-bromo-5-((3-(dietilcarbamoil)piridin-4-il)carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,126 g) as el producto bruto.
- 30

N-(4-Bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)formamida:

- 35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-bromo-5-((3-(dietilcarbamoil)piridin-4-il)carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,8 mmol) y una mezcla 1:1 de TFA (0,14 ml, 1,8 mmol) y DCM (0,12 ml, 1,8 mmol) con unas pocas gotas de trietilsilano. La solución se agitó entonces a temperatura ambiente. La CLEM indicó que la reacción se había completado después de aproximadamente 1 hora. Se eliminaron los disolvente y el aceite resultante se usó sin manipulación posterior. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron dietilcarbamoilato de 4-(2-amino-4-bromotiazol-5-carboxamido)piridin-3-ilo (0,82 g, 1,8 mmol) y ácido fórmico (0,070 ml, 1,8 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C durante aproximadamente 2 horas. La CLEM indicó que no quedaba material de partida, por lo que se eliminó el disolvente y se añadió amoníaco 2N en MeOH. Se
- 40

formó un precipitado naranja que se filtró y se determinó que era el producto, N-(4-bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)formamida.

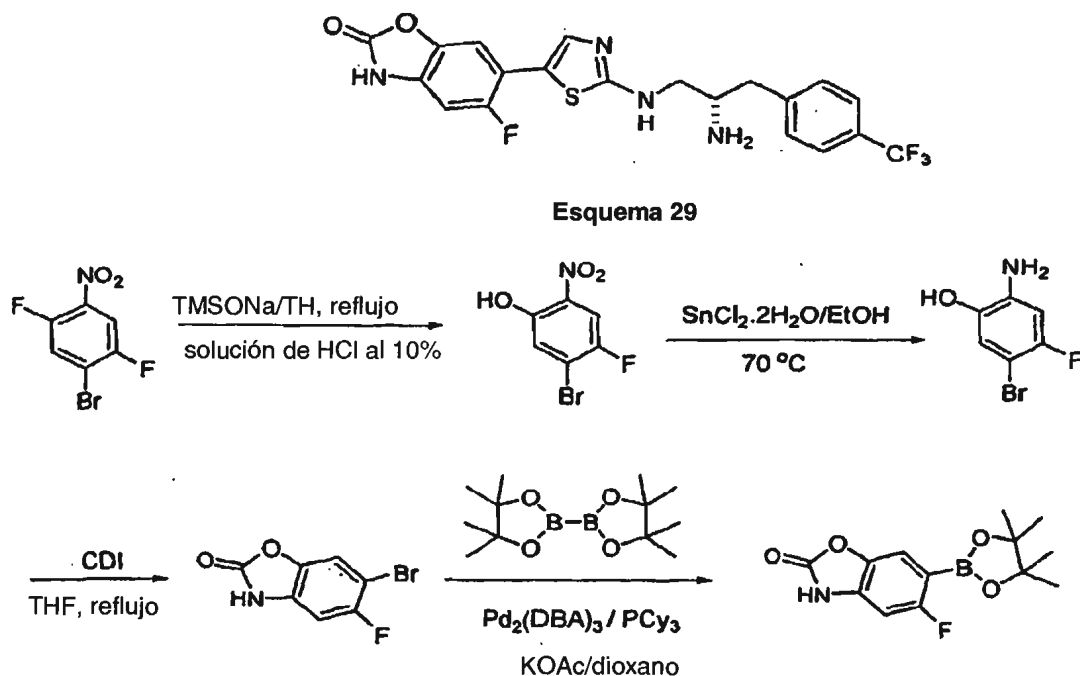
(S)-1-(N-(4-Bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)formamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron N-(4-bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)formamida (0,325 g, 0,953 mmol), Cs_2CO_3 (0,621 g, 1,91 mmol) y DMF (0,0696 g, 0,953 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C. A la solución resultante se añadió una solución en DMF de 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo, 2,2-dióxido (0,727 g, 1,91 mmol), y la reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas. La CLEM mostró el producto deseado, y que no quedaba material de partida por lo que se eliminó el disolvente, y el aceite resultante se repartió entre EtOAc y 25 ml de HCl 1N y se agitó intensamente durante aproximadamente 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se secó y se cargó sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de MeOH en DCM, proporcionando (S)-1-(N-(4-bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-il)formamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,330 g, 53,9% de rendimiento).

Ejemplo 111, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina:

- En un matraz de fondo redondo de 150 ml se añadieron (S)-1-(4-bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,157 g, 0,26 mmol), DCM (25,00 ml, 389 mmol) y TFA (5,00 ml, 65 mmol) con unas pocas gotas de trietilsilano, y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 15 minutos y se siguió por CLEM. La CLEM mostró conversión al producto por lo que se eliminó el disolvente, y el aceite se disolvió en amoníaco 2N en MeOH y se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice. La cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de amoníaco 2M -MeOH en DCM proporcionó N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-bromo-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,086 g, 65% de rendimiento).

- Ejemplo 112, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** El Ejemplo 112 se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 40. El éster borónico intermedio se sintetizó partiendo de 4-bromo-2, 5-difluoronitrobenceno disponible de forma comercial como se muestra en el Esquema 29. EM *m/z*: 453 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,03 - 3,15 (m, 2H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 3,62 - 3,68 (m, 1H), 3,81 (qd, $J=7,11$, 3,91 Hz, 1H), 6,95 (d, $J=10,37$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=6,06$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).



- 35 **5-Bromo-4-fluoro-2-nitrofenol:**

Una solución de trimetilsilanolato sódico 2M (15,6, 31,1 mmol) en THF se añadió gota a gota a 4-bromo-2,5-difluoronitrobenceno (2,47 g, 10,4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se formó una suspensión rojo brillante, y la mezcla se llevó a reflujo durante 27 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se

añadió agua (6 ml), y la solución se acidificó con una solución de HCl al 10%, se extrajo con DCM (70 ml x 2). Las fases orgánicas se reunieron y se concentraron dando 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenol (5,05 g, 2,06%). EM m/z : 236(M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,48 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,41$ Hz, 1H).

6-Bromo-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

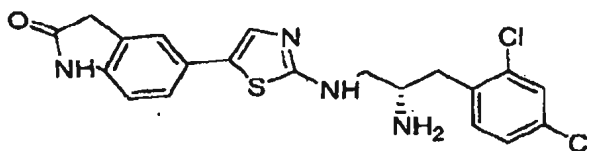
- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenol (0,98 g, 4,15 mmol), cloruro de estaño(II) dihidratado (4,73 g, 20,76 mmol) y 5 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (100 ml x3), y se concentró proporcionando el producto bruto. Se añadió al producto bruto 1,1'-carbonyldiimidazol (808 mg, 4983 μmol) en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc/hexano dando 6-bromo-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (690 mg, 71,6% de rendimiento). EM m/z : 232 (M+1).

5-Fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

- 15 Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con bis(pinacolato)diboro (867 mg, 3414 μmol), acetato potásico (267 μl , 4267 μmol), triciclohexilfosfina (115 mg, 410 μmol), 6-bromo-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (660 mg, 2845 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (156 mg, 171 μmol) y 5 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó y se calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 150 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se llenó en seco, luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc/hexano proporcionando 5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (680 mg, 85,7% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM m/z : 280 (M+1).

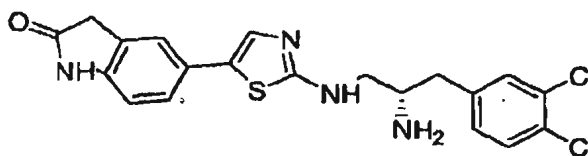
Ejemplos 113-116: Los Ejemplos 113-116 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82.

Ejemplo 113, 5-(2-((S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: EM m/z : 433 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,80 (dd, $J=13,79$, 7,53 Hz, 1H), 3,04 (dd, $J=13,60$, 5,97 Hz, 1H), 3,33 - 3,53 (m, 5H), 6,85 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 5H), 7,46 (d, $J=1,96$ Hz, 1H).

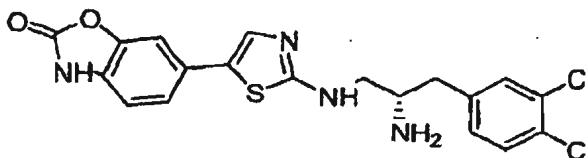


25

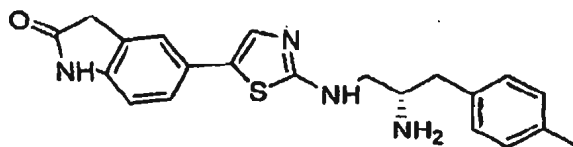
Ejemplo 114, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: EM m/z : 433 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,88 (dd, $J=13,60$, 5,38 Hz, 1H), 3,55-3,25 (m, 5 H, solapado con el disolvente), 6,85 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 7,34, (s, 1H), 7,45 (d, $J=5,67$ Hz, 2H).



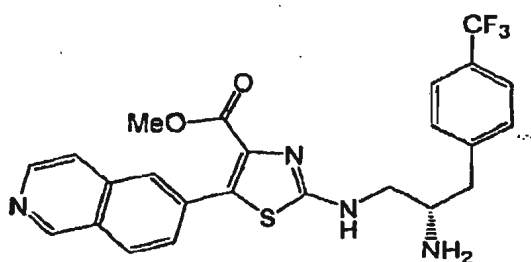
- 30 **Ejemplo 115, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2 (3H)-ona:** EM m/z : 435 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,92-2,96(m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1 H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,65 -3,75 (m, Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,25 (td, $J=8,22$, 1,76 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 2H).



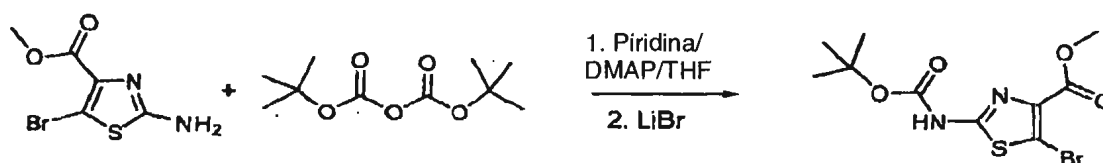
- 35 **Ejemplo 116, 5-(2-((S)-2-amino-3-p-tolilpropilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** EM m/z : 379 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,33 (s, 3H), 2,98 (d, $J=7,24$ Hz, 2H), 3,51 - 3,68 (m, 4H), 3,74 (dt, $J=7,24$, 3,62 Hz, 1H), 6,90 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,38 (s, 2H).



Ejemplo 117, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il) tiazol-4-carboxilato de metilo: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 usando 5-bromo-2-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-4-carboxilato de metilo como material de partida en lugar de 5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol. Se preparó 5-bromo-2-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-4-carboxilato de metilo como se muestra en el Esquema 30. EM m/z : 487 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,06 - 3,14 (m, 2H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,70 - 3,75 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 7,56 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 8,00 (dd, $J=8,51$, 1,47 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,28 (d, $J=6,46$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=8,61$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=6,46$ Hz, 1H), 9,61 (s, 1H).



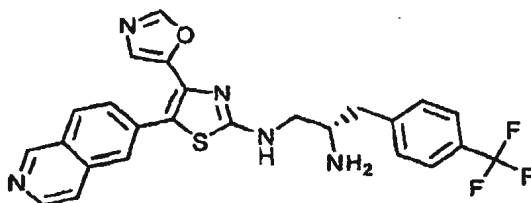
Esquema 30



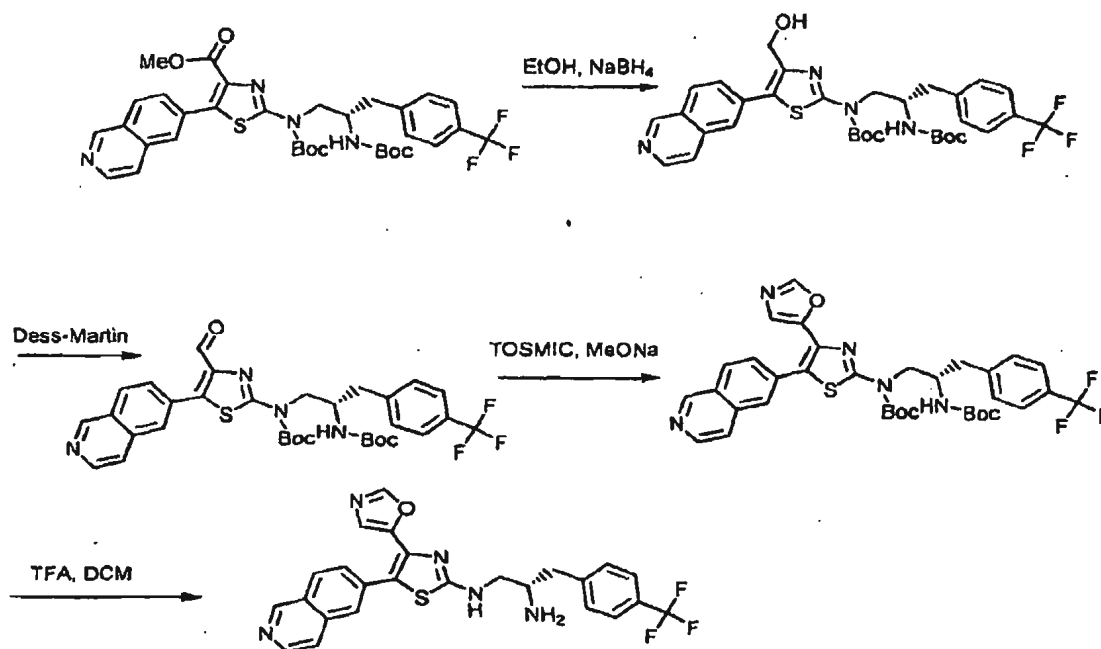
5-Bromo-2-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-4-carboxilato de metilo:

Una suspensión de 2-amino-5-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (2,62 g, 11,1 mmol) en 40 ml de THF se agitó a temperatura ambiente y se trató con piridina (8,94 ml, 111 mmol) y luego con dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,62 g, 16,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La CL-EM mostró que se formaron los productos mono-Boc y di-Boc. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1N (50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml), y las fases orgánicas reunidas se concentraron dando producto bruto. Se añadieron bromuro de litio (0,831 ml, 33,2 mmol) y 20 ml de MeCN al producto bruto. La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 1 hora, y la CL-EM mostró que el producto di-Boc se convirtió en el producto mono-Boc. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron 50 ml de solución saturada de NaHCO_3 , y la mezcla resultante se extrajo dos veces con 70 ml de EtOAc. Se reunieron todas las fases orgánicas y se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc/hexano dando 5-bromo-2-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-4-carboxilato de metilo (1,59 g, 42,7% de rendimiento). EM m/z : 337 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,56 (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 7,99 (s ancho, 1H).

Ejemplo 118, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(oxazol-5-il) tiazol-2-amina: El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el precursor del Ejemplo 117, 2-(((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metilo como material de partida como se muestra en el Esquema 31. CLEM (M+H) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ 496,1. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,24 (s, 1H) 8,46 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 8,11 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 7,82 (d, $J=6,06$ Hz, 1H) 7,63 - 7,70 (m, 4H) 7,51 (d, $J=7,82$ Hz, 2H) 7,25 (s, 1H) 3,51-3,61 (m, 2H) 3,40 - -3,47 (m, 1H) 3,03 (dd, $J=13,69$, 6,06 Hz, 1H) 2,88 (dd, 1H).



Esquema 31



Alcohol 2-(((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(iso-quinolin-6-il)tiazol-4-metílico:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 2-(((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,350 g, 0,51 mmol), EtOH (20,00 ml) y borohidruro sódico (0,19 g, 5,1 mmol). La mezcla resultante se agitó aproximadamente 48 horas. La CLEM indicó una conversión aproximada de 50% de material de partida a producto. La reacción se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas
- 10 reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se filtró. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexano proporcionando alcohol 2-(((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-metílico (0,098 g, 29% de rendimiento).

- 15 2-(((S)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(iso-quinolin-6-il)tiazol-4-formaldehído:

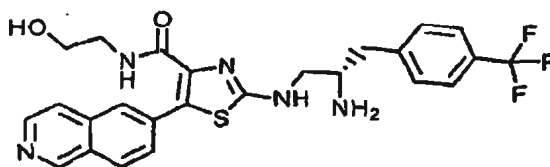
- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió alcohol 2-(((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-metílico (0,098 g, 0,15 mmol), DCM (0,0096 ml, 0,15 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,076 g, 0,18 mmol). La reacción se agitó abierta a la
- 20 atmósfera y se siguió por CLEM. La CLEM mostró conversión limpia al producto por lo que la reacción se inactivó con tiosulfato sódico y bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se refluxo dando el producto bruto (0,098 g, 100% de rendimiento) que se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-oxazol-5-il)tiazol-2-amina:

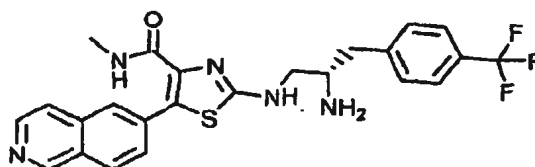
- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron tiazol 4-carboxaldehído, (S)-1-(4-formil-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il-(Boc)amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,098 g, 0,15 mmol), MeOH (0,0060 ml, 0,15 mmol), metóxido sódico (0,027 g, 0,51 mmol) y p-toluenosulfonilmetilisonitrilo (0,035 g, 0,18 mmol). La solución resultante se agitó a refluxo durante aproximadamente 1 hora hasta que la CLEM indicó que se había completado la reacción. La CLEM indicó conversión completa con eliminación de uno de los grupos Boc. La reacción
- 30 bruta se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se eliminó el disolvente. El producto bruto se usó inmediatamente en la etapa siguiente. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el material bruto de la etapa anterior (0,100 g, 0,14 mmol), DCM (0,0092 ml, 0,14 mmol), TFA (0,011 ml, 0,14 mmol) y unas gotas de trietilsilano. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se siguió por CLEM. Se añadió tolueno y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en amoníaco 2N
- 35 en MeOH, y el producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de MeOH en DCM, proporcionando N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-oxazol-5-il)tiazol-2-amina (0,072

g, 101% de rendimiento).

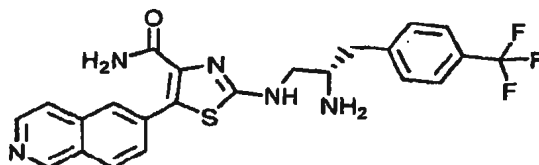
Ejemplo 119, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-, propilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-5-(iso-quinolin-6-il)tiazol-4-carboxamida: El compuesto del epígrafe se sintetizó tratando el 2-(((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metilo intermedio con 2-aminoetanol seguido por un tratamiento con TFA para retirar los grupos protectores *tert*-butoxicarbonilo. CLEM (M+H) calculado para $C_{25}H_{25}F_3N_5O_2S$ 516,2. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,70 (s, 1H) 8,53 - 8,60 (m, 1H) 8,38 - 8,46 (m, 2H) 8,36 (s, 1H) 8,10 - 8,19 (m, 1H) 7,73 (d, $J=6,85$ Hz, 2H) 7,58 (d, $J=6,85$ Hz, 2H) 4,52 - 4,61 (m, 1H) 3,93 (s, 1H) 3,78 - 3,87 (m, 1H) 3,71 (t, $J=5,48$ Hz, 2H) 3,63 (dd, $J=14,67$, 6,46 Hz, 1H) 3,44 - 3,51 (m, 2H) 3,06 - 3,23 (m, 2H).



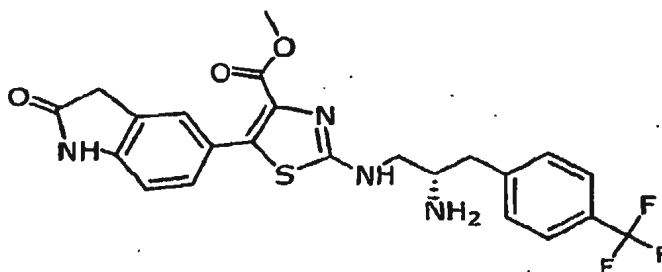
Ejemplo 120, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 119. CLEM m/z : 486 (M+1), RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,77 (dd, $J=13,50$, 7,43 Hz, 1H) 2,85 (s, 3H) 2,98 (dd, $J=13,50$, 5,67 Hz, 1H) 3,37 - 3,40 (m, 1H) 3,45 (dd, $J=11,44$, 5,77 Hz, 1H) 3,47 - 3,52 (m, 1H) 7,49 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,64 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,79-7,84 (m, 2H) 8,02 (s, 1H) 8,06 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 8,43 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 9,22 (s, 1H).



Ejemplo 121, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxamida: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 119. CLEM m/z : 472 (M+1).

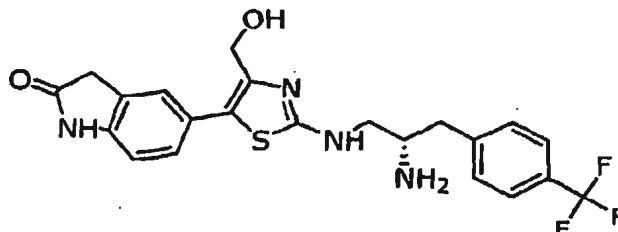


Ejemplo 122, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-carboxilato de metilo: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 117. EM m/z : 491 (M+1). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,03 - 3,14 (m, 2H) 3,47 - 3,57 (m, 3H) 3,63-3,68 (m, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,80 (s ancho, 1H) 6,90 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,28 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,54 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,69 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).

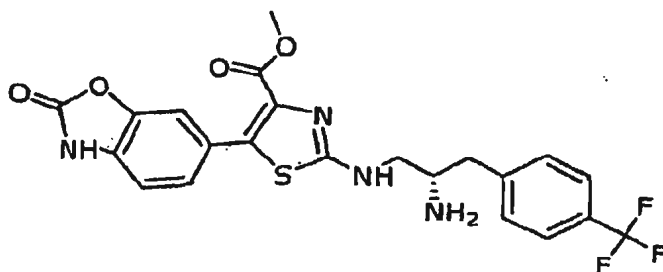


Ejemplo 123, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(hidroximetil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(2-oxoindolin-5-il) tiazol-4-carboxilato de metilo (140 mg, 203 μ mol), $NaBH_4$ (77 mg, 2027 μ mol) y 2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Se añadieron a continuación 10 ml de agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo entonces dos veces con 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, se concentró y se purificó por CL preparativa dando el

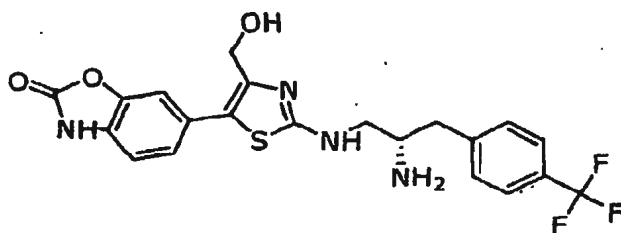
intermedio protegido con Boc como un sólido blanquecino. EM m/z : 663 (M+1). Se añadieron al intermedio protegido con Boc 5 ml de TFA al 70%/DCM. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por CL preparativa dando 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(hidroximetil)tiazol-5-il)indolin-2-ona (82 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. EM m/z : 463 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,05 - 3,16 (m, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 3H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,83 (qd, $J=7,08$, 3,62 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,94 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).



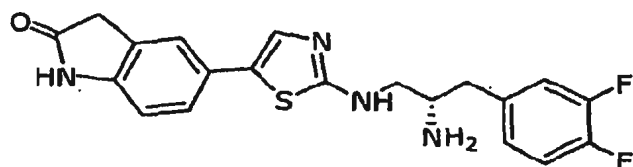
Ejemplo 124, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)tiazol-4-carboxilato de metilo: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 117. EM m/z : 493 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,05 - 3,14 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,70 (s, 3), 7,10 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=8,02$, 1,56 Hz, 1H), 7,33 (d, $J=1,37$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=7,82$ Hz, 2H).



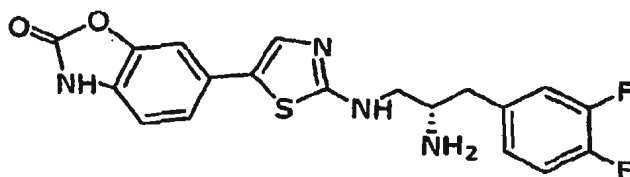
Ejemplo 125, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(hidroximetil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 123. EM m/z : 463 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,03-3,15 (m, 2 H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,80 (s ancho, 1H), 4,46 (s, 2H), 7,11 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=8,02$, 1,57 Hz, 1H), 7,30 (d, $J=1,37$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,82$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).



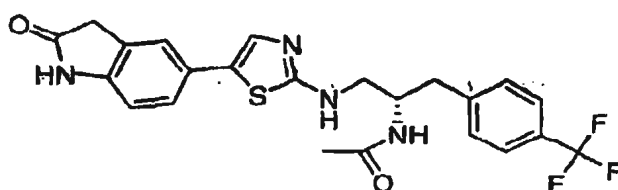
Ejemplo 126, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 113. EM m/z : 401 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,43 (d, $J=7,43$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J=5,48$ Hz, 1H), 3,8-4,0 (m, 3H), 4,29 (s ancho, 2H), 7,58 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 4H), 8,55 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).



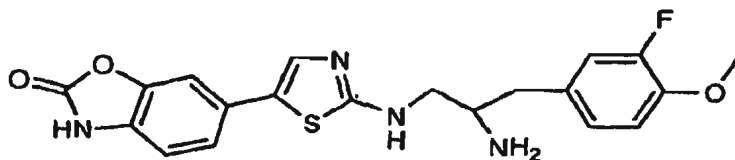
Ejemplo 127, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 113. EM m/z : 403 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,90 - 3,06 (m, 2H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,70 - 3,77 (m, 1H), 7,06 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=2,15$ Hz, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 7,35 - 7,38 (m, 2H).



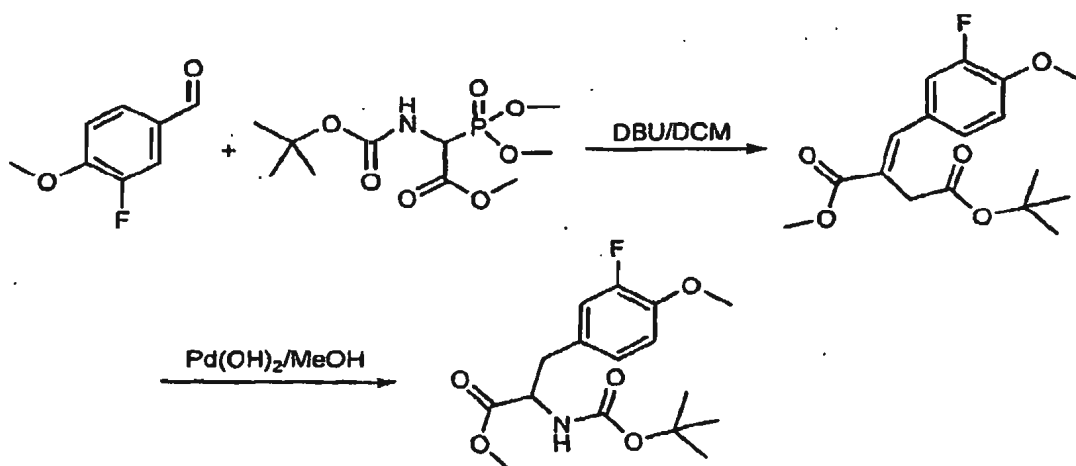
Ejemplo 128, N-((S)-1-(5-(2-oxoindolin-5-yl)thiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)acetamida: En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron Ejemplo 42 (30 mg, 69 μ mol), piridina (27 mg, 347 μ mol), anhídrido acético (14 mg, 139 μ mol) y 2 ml de DCM. Después de 30 minutos, la CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 2 ml de MeOH, luego se purificó por CL preparativa dando N-((S)-1-(5-(2-oxoindolin-5-yl)thiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)acetamida (26 mg, 79% de rendimiento). EM m/z : 475 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,89 (s, 3H), 2,90 (dd, $J=13,99$, 9,29 Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=13,99$, 5,18 Hz, 1H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,41 - 4,48 (m, 1H), 6,96 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,12$, 1,86 Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 3H), 7,63 (d, $J=8,02$ Hz, 3H).



Ejemplo 129, 6-(2-(2-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propilamino)-thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2-(3H)-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando el éster de aminoácido correspondiente que se preparó como se muestra en el Esquema 32 partiendo de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído disponible de forma comercial. EM m/z : 415 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,88 - 3,02 (m, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 1H), 3,62 - 3,74 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,06 - 7,14 (m, 4H), 7,27 (dd, $J=8,12$, 1,66 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H).



Esquema 32



20 2-(3-Fluoro-4-metoxibencilideno)succinato de (E)-4-terc-butil-1-metilo:

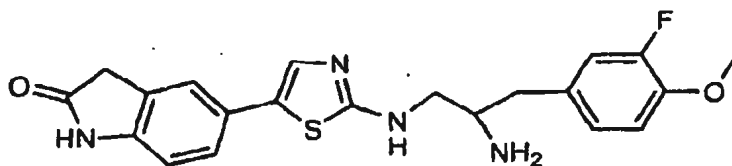
En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se disolvió trimetil éster de (+/-)-Boc-alfa-fosfonoglicina (29 g, 97 mmol) en DCM (500 ml) y se agitó en un baño de hielo a 0 °C. Se añadió DBU (15 ml, 97 mmol), y la reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió en una porción 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (10 g, 65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 150 ml de

solución acuosa 1N de HCl y 100 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0 - 25% de EtOAc/hexano dando 2-(3-fluoro-4-metoxibencilideno)succinato de (E)-4-*tert*-butil-1-metilo (17 g, 81% de rendimiento). EM *m/z*: 324 (M-1).

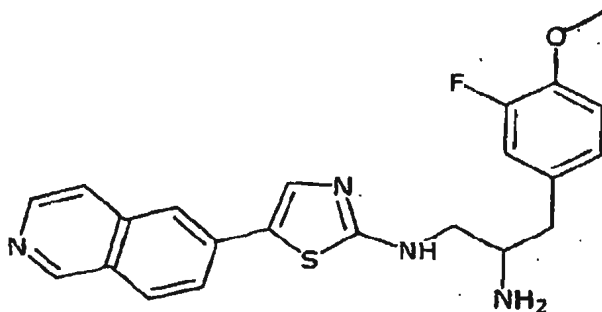
2-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de metilo:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se disolvió 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de (Z)-metilo (16 g, 49 mmol) en MeOH (500 ml) y se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (0,069 g, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días bajo un globo de hidrógeno y se filtró luego a través de Celite, y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como producto bruto. EM *m/z*: 326 (M-1).

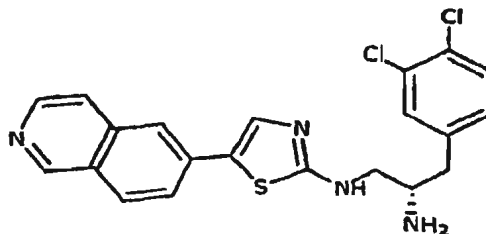
- 10 **Ejemplo 130, 5-(2-(2-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 129. EM *m/z*: 413 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,89 - 3,02 (m, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,91 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 3H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).



- 15 **Ejemplo 131, N-(2-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 129. EM *m/z*: 409 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,92 - 3,03 (m, 2H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 3,73 - 3,81 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,07 - 7,16 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,26 (dd, *J*=8,80, 1,57 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=6,65 Hz, 1H), 8,41 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, *J*=6,65 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).

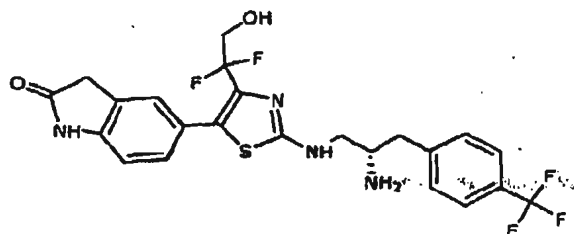


- 20 **Ejemplo 132, N-((S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81. EM *m/z*: 429 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 2,97 - 3,10 (m, 2H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 1H), 7,30 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25 (dd, *J*=8,80, 1,57 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=6,65 Hz, 1H), 8,39 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, *J*=6,65 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H).

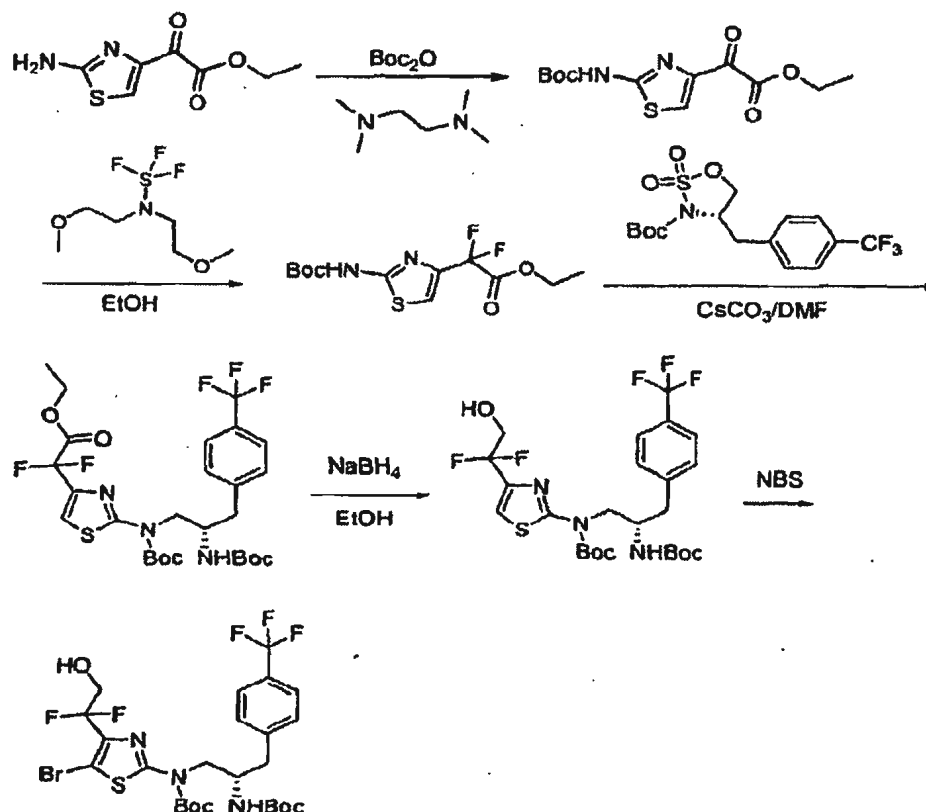


25

- Ejemplo 133, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 usando (S)-2-(2-(2-(N-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(N-Boc-amino)-5-bromotiazol-4-il)-2,2-difluoroetanol como intermedio clave de partida con 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoacetato de etilo disponible de forma comercial como se muestra en el Esquema 33. EM *m/z*: 513 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,10 (d, *J*=7,24 Hz, 2H), 3,45 - 3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,67 (dd, *J*=14,77, 3,03 Hz, 1H), 3,83 - 3,88 (m, 1H), 3,93 (ddd, *J*=14,92, 12,96, 12,62 Hz, 2H), 6,89 (d, *J*=8,02 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=8,02 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 7,70 (d, *J*=8,02 Hz, 2H).
- 30



Esquema 33



2-(2-(tert-Butoxycarbonyl)thiazol-4-yl)-2-oxoacetato de etilo:

- 5 Una suspensión de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoacetato de etilo (4,97 g, 25 mmol) en ACN (100 ml) se agitó a temperatura ambiente y se trató con N,N'-tetrametiletilendiamina (8,7 g, 74 mmol) seguido por pirocarbonato de di-*tert*-butilo (5,4 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se redujo a vacío hasta aproximadamente 20 ml, y la mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1N (50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1N (75 ml), NaHCO₃ saturado (75 ml), NaCl saturado (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 25% de EtOAc/hexano dando 2-(2-(*tert*-butoxycarbonyl)thiazol-4-il)-2-oxoacetato de etilo (4,2 g, 56% de rendimiento). EM *m/z*: 300 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,55 (s, 9H), 2,81 (d, *J*=13,50 Hz, 3H), 4,39 (q, *J*=7,11 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H).

2-(2-(tert-Butoxycarbonyl)thiazol-4-yl)-2,2-difluoroacetato de etilo:

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml de Teflon® se añadieron 2-(2-(*tert*-butoxycarbonyl)-thiazol-4-il)-2-oxoacetato de etilo (1,6 g, 4,0 mmol), trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (2,7 g, 12 mmol) y 3 gotas de EtOH. Después de 16 horas, se añadieron 40 ml de solución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con 80 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de EtOAc/hexano dando 2-(2-(*tert*-butoxycarbonyl)thiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,6 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. EM *m/z*: 321 (M-1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,30 (t, *J*=7,04 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H), 4,33 (q, *J*=7,24 Hz, 3H), 7,45 (s, 1H).

2-(2-(2-(N-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(N-Boc-amino)thiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de (S)-etilo:

A una solución de 2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,6 g, 5,0 mmol) en 20 ml de DMF se añadió Cs₂CO₃ (3,2 g, 9,9 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se añadió lentamente el sulfamidato cíclico (2,8 g, 7,4 mmol) en 15 ml de DMF. Después de 10 minutos, se añadieron 50 ml de una solución de HCl 1N a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con 80 ml de EtOAc. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexano dando 2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de (S)-etilo (2,6 g, 84% de rendimiento). EM *m/z*: 660 (M+1).

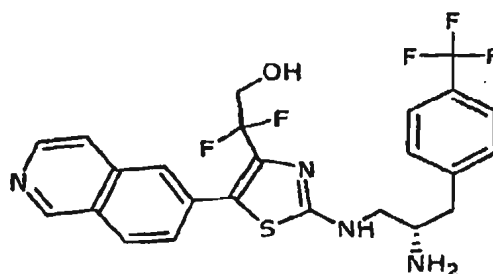
(S)-2-(2-(2-(*N*-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(*N*-Boc-amino)tiazol-4-il)-2,2-difluoroetanol:

En un matraz de fondo redondo de 150 ml se añadieron 2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de (S)-etilo (2,5 g, 4,0 mmol), NaBH₄ (0,76 g, 20 mmol) y 40 ml de EtOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron gota a gota 50 ml de una solución saturada de NH₄Cl, y la mezcla se extrajo entonces dos veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron y se concentró dando el compuesto del epígrafe como un producto bruto. EM *m/z*: 580 (M-1).

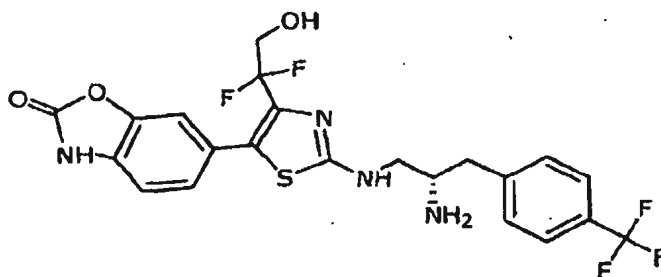
(S)-2-(2-(2-(*N*-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(*N*-Boc-amino)-5-bromotiazol-4-il)-2,2-difluoroetanol:

Se añadió NBS (0,71 g, 4,0 mmol) al producto bruto de la etapa anterior en 50 ml de CCl₄. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc/ hexano dando el compuesto del epígrafe (2,0 g, 76% de rendimiento). EM *m/z*: 660 (M+1).

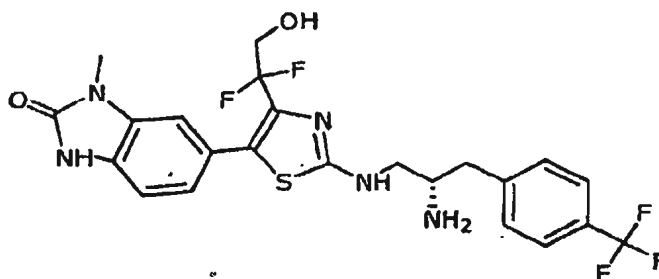
Ejemplo 134, 2-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2,2-difluoroetanol: El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 133. EM *m/z*: 509 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃OD): δ ppm 3,11 - 3,15 (m, 2H), 3,56 (dd, *J*=14,77, 6,94 Hz, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 1H), 4,05 (td, *J*=12,96, 3,03 Hz, 2H), 7,56 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 8,05 (d, *J*=8,61 Hz, 1H), 8,23 - 8,27 (m, 2H), 8,36 (d, *J*=8,61 Hz, 1H), 8,55 (d, *J*=6,46 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H).



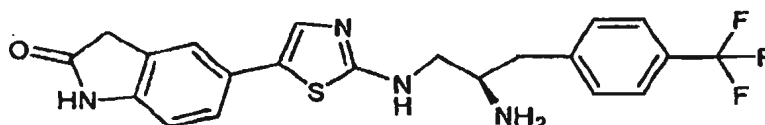
Ejemplo 135, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 133. EM *m/z*: 515 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,10 (d, *J*=7,43 Hz, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,84 - 3,90 (m, *J*=7,09, 3,91, 3,59, 3,59 Hz, 1H), 3,96 (td, *J*=13,11, 2,35 Hz, 2H), 7,09 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J*=8,02, 1,57 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=8,22 Hz, 2H).



Ejemplo 136, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 133. EM *m/z*: 528 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,10 (d, *J*=7,43 Hz, 2H), 3,39 - 3,41 (s, 3H), 3,47 - 3,66 (m, 1H), 3,70 (d, *J*=3,33 Hz, 2H), 3,84 - 3,90 (m, 1H), 3,95 (td, *J*=13,01, 2,15 Hz, 2H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,16 - 7,20 (m, 1H), 7,55 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=8,02 Hz, 2H).

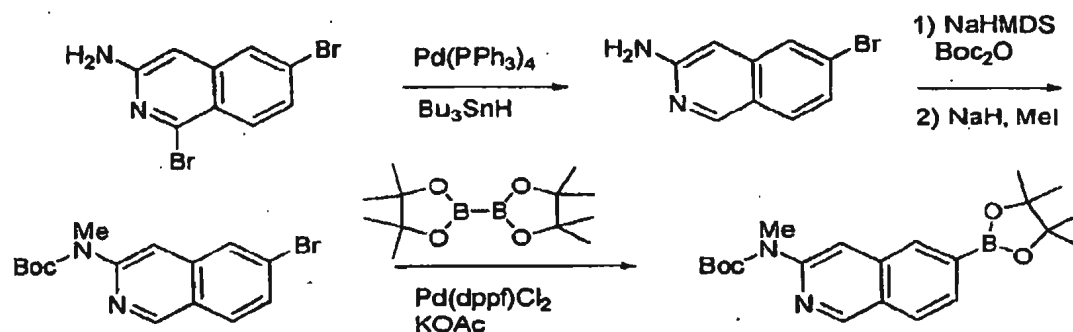


Ejemplo 137, 5-(2-((R)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-1)indolin-2-ona: El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando 4-(trifluorometil)-D-fenilalanina adquirida de PepTech como material de partida. EM m/z : 433 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,12-3,34 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,78 (s ancho, 1H), 6,87 (d, $J=7,82$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37(s, 1H), 7,52 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).



Ejemplos 138-139: Los Ejemplos 138-139 se sintetizaron mediante una reacción de acoplamiento cruzado (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)carbamato de *tert*-butil metilo, preparado como se muestra en el Esquema 34, con el bromotiazol correspondiente, seguido por retirada del Boc como se ha descrito antes.

Esquema 34



6-Bromoisoquinolin-3-amina:

A una solución de 1,6-dibromoisoquinolin-3-amina (0,20 g, 0,66 mmol) e hidruro de tributilestaño (0,19 ml, 0,73 mmol) en 6 ml de dioxano en un tubo cerrable se añadió paladio tetraquistrifenilfosfina (0,038 g, 0,033 mmol). El tubo se selló y se calentó hasta 100 °C en una unidad de microondas Personal Chemistry durante 10 minutos. La mezcla se concentró entonces a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 50% de EtOAc/hexanos) proporcionando 6-bromoisoquinolin-3-amina. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,74 (s, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,70 (d, $J=8,80$ Hz, 1H) 7,27 (dd, $J=8,80$, 1,76 Hz, 1H) 6,68 (s, 1H).

6-Bromoisoquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo:

Se recogió 6-bromoisoquinolin-3-amina (0,57 g, 2,6 mmol) en 10 ml de THF. Se añadió NaHMDS (1M en THF (4,7 ml, 4,7 mmol)) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadieron entonces lentamente Boc_2O (0,51 g, 2,3 mmol) en 3 ml de THF. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se inactivó entonces con 5 ml de NH_4Cl ac. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 10 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 15 ml de salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5% a 20% de EtOAc/hexanos) proporcionó 6-bromoisoquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,48 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,93 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,71 d, $J=8,80$ Hz, 1H) 7,49 (dd, $J=8,61$, 1,57 Hz, 1H) 1,59 - 1,53 (m, 9H).

6-Bromoisoquinolin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo:

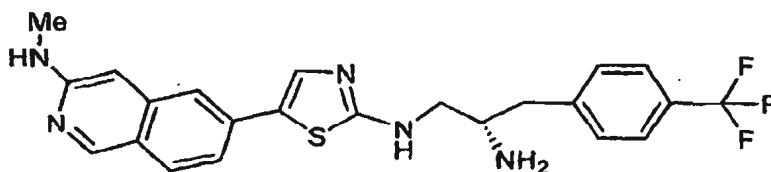
Se recogió 6-bromoisoquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (48 g, 1,5 mmol) en 10 ml de DMF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro sódico (0,074 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió entonces

yodometano (0,10 ml, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó entonces con 5 ml de NH_4Cl ac. La mezcla se diluyó entonces con 50 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó cinco veces con 25 ml de agua y una vez con 25 ml de salmuera. Se secó la porción que quedó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0,5% a 7,5% de EtOAc/hexanos), proporcionando 6-bromoisoquinolin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,39 g, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,04 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,77 (d, $J=8,80$ Hz, 1H) 7,56 (dd, $J=8,61$, 1,76 Hz, 1H) 3,48 (s, 3H) 1,57 - 1,52 (m, 9H).

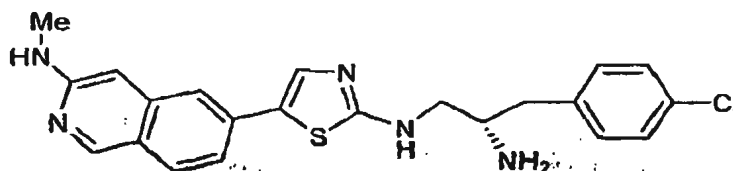
Metil(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)carbamato de terc-butilo:

- 10 Se recogió 6-bromoisoquinolin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,170 g, 0,50 mmol) en 3 ml de DMSO y se transfirió a un tubo cerrable. Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,15 g, 0,60 mmol), acetato potásico (0,074 g, 0,76 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,018 g, 0,025 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se selló el tubo. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó entonces con 30 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó tres veces con 20 ml de agua y una con 20 ml de salmuera, luego se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5% a 15% de EtOAc/ hexanos) proporcionó 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 77% de rendimiento) como un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,09 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,84 - 7,91 (m, 3H) 3,46 (s, 3H) 1,51 (s, 9H) 1,39 (s, 12H).

- 20 **Ejemplo 138, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-N-metilisoquinolin-3-amina:** EM m/z : 458 (M+1) RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,65 (s, 1H) 7,73 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 7,62 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,43 - 7,53 (m, 4H) 7,37 (d, $J=8,80$ Hz, 1H) 6,54 (s, 1H), 3,49-3,40 (m, 3H), 2,96 (dd, $J=13,40$, 5,18 Hz, 1H) 2,91 (s, 3H) 2,73 (dd, $J=13,60$, 7,34 Hz, 1H)

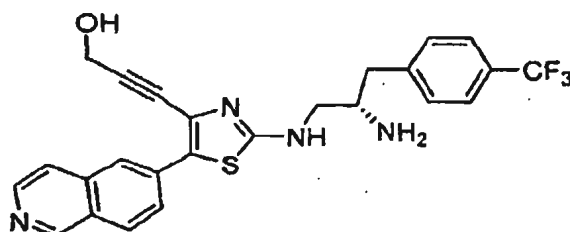


- 25 **Ejemplo 139, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)-N-metilisoquinolin-3-amina:** EM m/z : 424 (M+1) RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,65 (s, 1H) 7,73 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,30 - 7,38 (m, 3H) 7,23 - 7,27 (m, 2H) 6,55 (s, 1H) 3,45 - 3,23 (m, 3H) 2,91 (s, 3H) 2,86 (dd, $J=13,40$, 5,18 Hz, 1H) 2,66 (d, $J=7,04$ Hz, 1H).



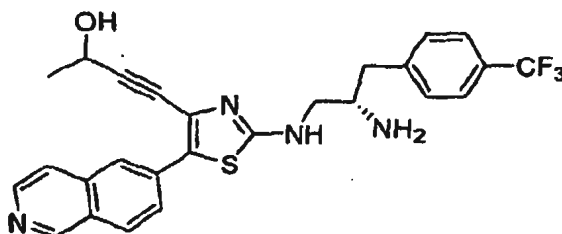
- 30 **Ejemplos 140-153:** Los Ejemplos 140-153 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 79 como se muestra en el Esquema 20.

- Ejemplo 140, 3-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)prop-2-in-1-ol:** EM m/z : 483 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,49 (d, $J=5,67$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 5,46 (t, $J=6,06$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=6,06$ Hz, 2H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,87 (dd, $J=13,20$, 4,40 Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,65-1,48 (s ancho, 2H).

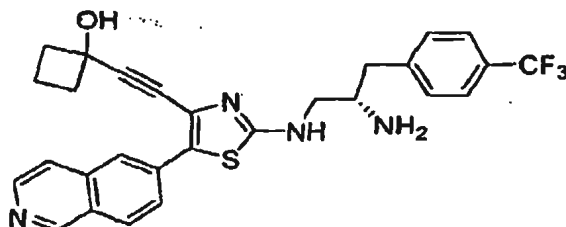


Ejemplo 141, 4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)but-3-in-2-ol:

EM m/z : 497 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,41 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,80 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 4,75 (q, $J=6,52$ Hz, 1H), 3,51-3,25 (m, 3H), 2,96 (d, $J=5,09$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=13,60$, 7,53 Hz, 1H), 1,53 (d, $J=6,65$ Hz, 3H).

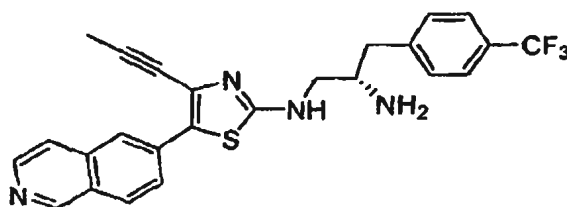


5 **Ejemplo 142**, 1-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)etnil)ciclobutanol: EM m/z : 523 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,40 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,77 (d, $J=5,67$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 3,48-3,28 (m, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,73 (dd, $J=13,40$, 7,34 Hz, 1H), 2,56 - 2,49 (m, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H).



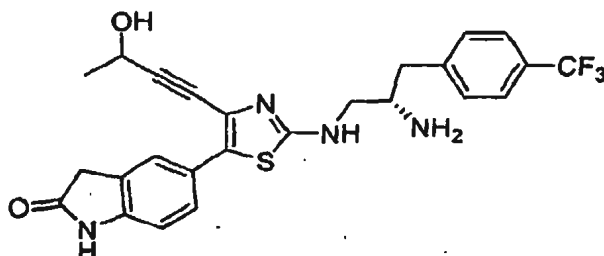
10

Ejemplo 143, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(prop-1-inil)tiazol-2-amina: EM m/z : 467 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,75 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 3,43-3,25 (m, 3H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,71 (dd, $J=13,50$, 7,43 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).



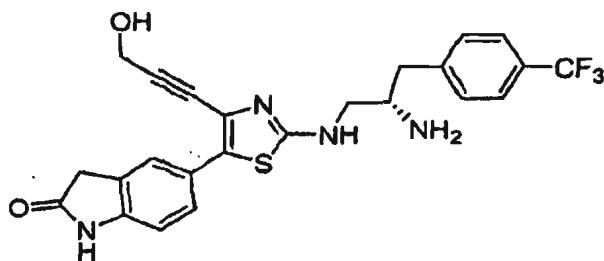
15

Ejemplo 144, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(3-hidroxibut-1-inil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: EM m/z : 501 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,82 (d, $J=8,41$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J=5,48$ Hz, 1H), 4,54 - 4,61 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,45-3,08 (m, 3H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,37 (d, $J=6,65$ Hz, 3H).

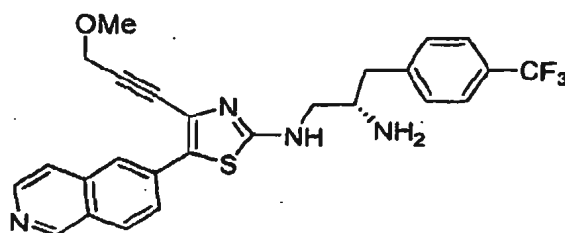


20

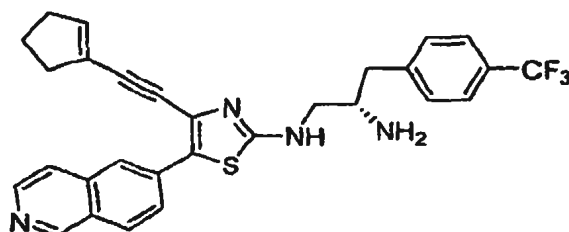
Ejemplo 145, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: EM m/z : 497 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,48 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,65 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 6,82 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J=6,06$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J=6,06$ Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,11 (d, $J=4,89$ Hz, 2H), 2,85 (dd, $J=13,50$, 3,91 Hz, 1H), 2,59 (dd, $J=13,11$, 7,24 Hz, 1H).



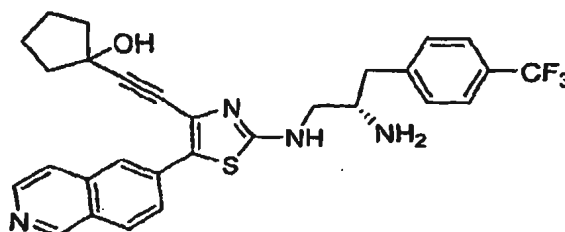
Ejemplo 146, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(3-metoxi-prop-1-inil)tiazol-2-amina: EM m/z : 497 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,27 (s, 1H) 8,49 (d, $J=5,67$ Hz, 1H) 8,11 - 8,20 (m, 3H) 8,08 (d, $J=1,76$ Hz, 1H) 7,80 (d, $J=5,67$ Hz, 1H) 7,66 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,48 (d, $J=7,83$ Hz, 2H) 4,40 (s, 2H) 3,35 (s, 3H) 3,28 (d, $J=4,50$ Hz, 1H) 3,17 (d, $J=12,52$ Hz, 2H) 2,89 (d, $J=4,50$ Hz, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,64 (d, $J=7,63$ Hz, 1H).



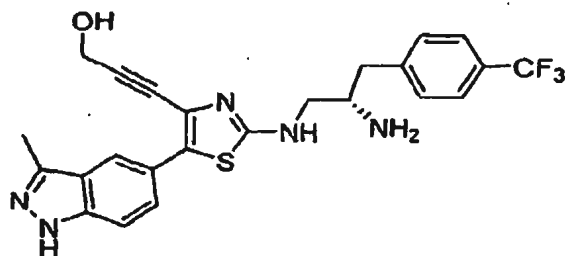
Ejemplo 147, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(2-ciclopenteniletinil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: EM m/z : 519 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,44 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 7,79 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 6,28-6,26 (m, 1H), 3,52-3,25 (m, 3H), 2,99 (d, $J=4,89$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J=13,40, 7,73$ Hz, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 4H), 1,99 - 2,07 (m, 2H).



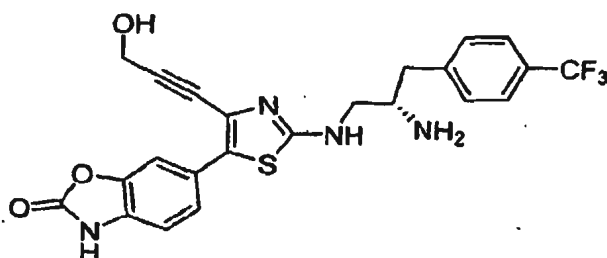
Ejemplo 148, 1-(2-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)etinil)ciclopentanol: EM m/z : 537 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,43 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 2H), 7,79 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=8,02$ Hz, 2H); 3,48-3,31 (m, 3H), 3,00 (dd, $J=13,50, 4,89$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J=13,50, 7,43$ Hz, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H) 1,96-1,48 (m, 4H).



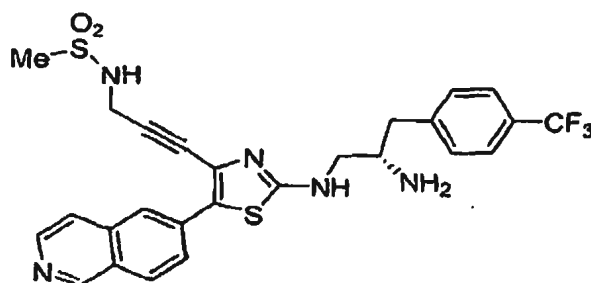
Ejemplo 149, 3-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)prop-2-in-1-ol: EM m/z : 486 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,74 (dd, $J=8,61, 1,56$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,47-3,25 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).



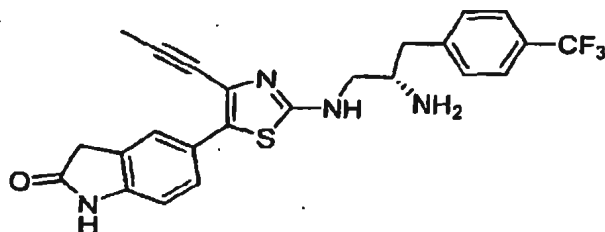
Ejemplo 150, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(3-hidroxi-1-propinil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: EM m/z : 489 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,90 (s, 1H) 7,62 - 7,67 (m, 3H) 7,48 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,35 (dd, $J=8,12$, 1,66 Hz, 1H) 7,07 (d, $J=8,22$ Hz, 1H) 5,37 (s, 1H) 4,30 (s, 2H) 3,30-3,12 (m, $J=11,15$ Hz, 3H) 2,85 (d, $J=4,11$ Hz, 1H) 2,62 (dd, $J=13,30$, 7,24 Hz, 1H).



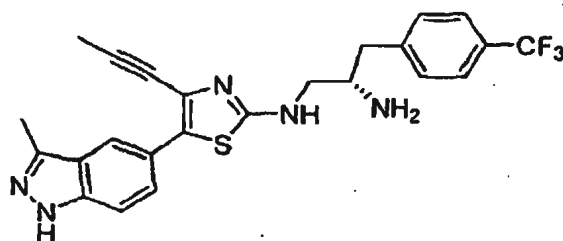
Ejemplo 151, N-(3-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)prop-2-inil)metanosulfonamida: EM m/z : 560 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,40 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,86 (d, $J=5,87$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,48-3,25 (m, 3H), 2,99-2,93 (m, 4H), 2,72 (dd, $J=13,40$, 7,34 Hz, 1H).



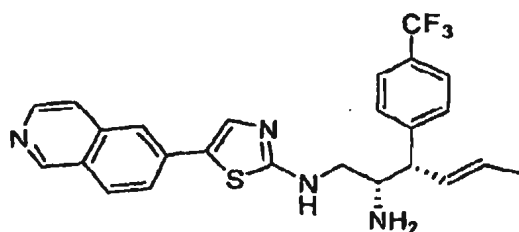
Ejemplo 152, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(prop-1-inil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: EM m/z : 472 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 - 7,66 (m, 3H) 7,57 (dd, $J=8,22$, 1,76 Hz, 1H) 7,48 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 6,91 (d, $J=8,22$ Hz, 1H) 3,44 - 3,23 (m, 5 H) 2,97 (s, 1H) 2,74 (d, $J=7,24$ Hz, 1H) 2,08 (s, 3 H).



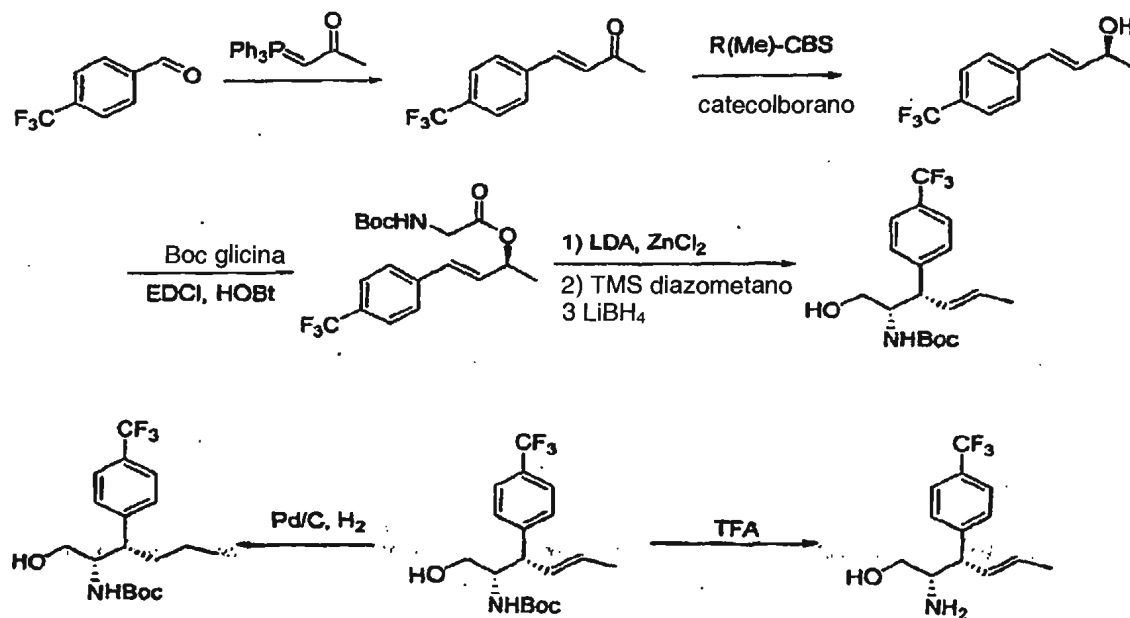
Ejemplo 153, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-4-(prop-1-inil)tiazol-2-amina: EM m/z : 470 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,7 (s, 2H) 7,95 (d, $J=0,78$ Hz, 1H) 7,77 - 7,82 (m, 1H) 7,62 - 7,68 (m, 3H) 7,47 (dd, $J=8,02$, 5,09 Hz, 3H) 3,21 - 3,30 (m, 1H) 3,12 (d, $J=3,72$ Hz, 2H) 2,87 (dd, $J=13,20$, 4,21 Hz, 1H) 2,61 (dd, $J=13,40$, 7,34 Hz, 1H) 2,06 (s, 3H).



Ejemplo 154, N-((2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)phehil)hex-4-enil-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 35 usando un intermedio de nosil aziridina para introducir la cadena lateral (2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enilamina para preparar el intermedio de bromotiazol que se acopló con ácido isoquinolin-6-ilborónico. La nosil aziridina se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 17 partiendo de (2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-1-ol que se preparó como se muestra en el Esquema 35. EM m/z : 469 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,12 (s, 1H) 8,38 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 8,03 (d, $J=8,80$ Hz, 1H) 7,86 (dd, $J=8,61$, 1,76 Hz, 1H) 7,70 - 7,80 (m, 2H) 7,65 (t, $J=4,01$ Hz, 3H) 7,50 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 5,63 - 5,83 (m, 2H) 3,65 (dd, $J=13,11$, 2,74 Hz, 1H) 3,37 - 3,44 (m, 2H) 3,21 - 3,30 (m, 1H) 1,73 (dd, $J=6,26$, 1,37 Hz, 3H).



Esquema 35



E-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona:

- Se recogió 4-(trifluorometil)benzaldehído (25,0g, 144 mmol) se recogió en 500 ml de DCM. Se añadió 1-trifenilfosforaniliden-2-propanona (48,0 g, 151 mmol). Después de 5 horas, se añadieron otros 3 g de 1-trifenilfosforaniliden-2-propanona. La mezcla se agitó durante 10 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con 500 ml de 5% de EtOAc/hexanos. La mezcla se filtró, separando una gran cantidad de $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$. El residuo se recogió en 300 ml de 2,5% de EtOAc/hexanos y se filtró a través de una almohadilla de sílice. La mezcla se concentró a presión reducida y se encontró que el residuo era (*E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (28,3 g, 92,0% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,52 (d, $J=16,43$ Hz,

1H), 6,78 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

(*S,E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ol:

Se recogió (*E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (15 g, 70 mmol) en 500 ml de tolueno. Se añadió (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 1,09 M en tolueno (6,4 ml, 7,0 mmol) y la mezcla se enfrió hasta -78°C . Se añadió catecolborano (13 ml, 119 mmol) gota a gota mediante embudo de adición en 125 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 25 minutos y luego se calentó de forma gradual hasta -45°C y se agitó durante 2 horas. El color amarillo adquirido durante la adición del catecolborano se apagó durante este tiempo y se aclaró la solución. La mezcla se inactivó con 300 ml de agua y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió en un embudo de separación. La porción orgánica se lavó 3 veces con 200 ml de KOH acuoso al 5% (para eliminar el catecol), dos veces con 200 ml de HCl acuoso al 10% (para eliminar el catalizador (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina) y una vez con 200 ml de salmuera, luego se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida proporcionó (*S,E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ol (15 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo que cristalizó lentamente en la encimera. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,57 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,50-7,45 (m, 2H) 6,62 (d, $J=16,04$ Hz, 1H) 6,36 (dd, $J=16,04$, 6,06 Hz, 1H) 4,49-4,57 (m, 1H) 1,61 (d, $J=4,30$ Hz, 1H) 1,39 (d, $J=6,46$ Hz, 3H).

2-(*terc*-Butoxicarbonil)acetato de (*S,E*)-4-(4-trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ilo :

Se recogió (*S,E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ol (11,2 g, 51,8 mmol) en 240 ml de DMF. Se añadieron N-Boc glicina (22,7 g, 130 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (29,8 g, 155 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (21,0 g, 155 mmol) y base de Hunig (27,1 ml, 155 mmol). Después de 12 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en 500 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó con 200 ml de HCl acuoso al 10%, 200 ml de NaHCO_3 acuoso y 200 ml de salmuera, y luego se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5% a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó 2-(*terc*-butoxicarbonil)acetato de (*S,E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ilo (16,5 g, 85,3% de rendimiento) como un aceite espeso. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,59 - 7,52 (m, 2H) 7,47 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 6,64 (d, $J=15,85$ Hz, 1H) 6,26 (dd, $J=15,94$, 6,55 Hz, 1H) 5,60 (dq, $J=6,55$, 6,29 Hz, 1H) 5,00 (s, 1H) 3,85 - 4,00 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 12H).

(2*S*,3*S*,*E*)-1-Hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:

Se recogió diisopropilamina (8,3 ml, 59 mmol) en 45 ml de THF y se enfrió hasta -20°C . Se añadió butil litio, 2,5 M en hexano (19 ml, 48 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se enfrió entonces hasta -78°C . Se añadió 2-(*terc*-butoxicarbonil)acetato de (*S,E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ilo (8,1 g, 22 mmol) en 22 ml de THF a -78°C mediante cánula. La mezcla viró inmediatamente a color violeta. Después de 5 minutos, se añadió lentamente a la mezcla cloruro de zinc(II), 0,5 M en THF (50 ml, 25 mmol). La mezcla se calentó entonces gradualmente hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se inactivó con 30 ml de HCl acuoso al 10%. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en 400 ml de éter. La mezcla se lavó con 100 ml de HCl acuoso al 10%. La mezcla se extrajo entonces dos veces con 125 ml de NaOH acuoso 1M. Los extractos básicos reunidos se acidificaron y con HCl concentrado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con 200 ml de éter. Los extractos de éter reunidos se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida proporcionó ácido (2*S*,3*S*,*E*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enoico (5,3 g, 65% de rendimiento) que se usó directamente sin purificación posterior.

Se recogió ácido (2*S*,3*S*,*E*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enoico (5,3 g, 14 mmol) en 70 ml de benceno:MeOH 3,5:1. Se añadió lentamente a la mezcla TMS diazometano, 2M en hexano (7,8 ml, 16 mmol). Siguió burbujeo. Se añadieron aproximadamente 2 ml de exceso de reaccionante TMS diazometano, presumiblemente debido a la pérdida de título del reaccionante. Se controló el burbujeo y la se interrumpió la adición cuando cesó el burbujeo. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se trituró dos veces con 50 ml de 10% de éter:hexanos, proporcionando 2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enoato de (2*S*,3*S*,*E*)-metilo (5,4 g, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,59 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 5,75 - 5,59 (m, 2H) 4,92 - 4,84 (m, 1H) 4,70-4,63 (m, 1H) 3,78 - 3,72 (m, 1H) 3,68 (s, 3H) 1,72 (d, $J=5,28$ Hz, 3H) 1,37 (s, 9H).

Se recogió 2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enoato de (2*S*,3*S*,*E*)-metilo (5,4 g, 14 mmol) en 140 ml de éter dietílico y se enfrió hasta 0°C . Se añadió a la mezcla borohidruro de litio (1,2 g, 56 mmol). Después de 1,5 horas, se añadieron aproximadamente 10 ml de MeOH a la reacción. La mezcla se agitó otros 20 minutos y se inactivó seguidamente mediante la adición gota a gota de NH_4Cl acuoso (20 ml). La mezcla se diluyó entonces con 50 ml de NH_4Cl acuoso y 50 ml de agua. La mezcla se repartió y la porción acuosa se extrajo con 120 ml de éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 100 ml de salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 30% de EtOAc/hexanos) proporcionó (2*S*,3*S*,*E*)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,9 g, 78% de rendimiento) como un sólido pegajoso. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,56 (d, $J=8,03$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J=8,03$ Hz, 2H) 5,59 - 5,69 (m, 2H) 4,60 - 4,50 (m, 1H) 3,94 (s, 1H) 3,80-3,70 (m, 2H) 3,63-3,55 (m, 1H) 2,15-2,07 (m, 1H) 1,69 (d, $J=4,52$ Hz, 3H) 1,29 (s, 9H).

(2S,3S,E)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-1-ol:

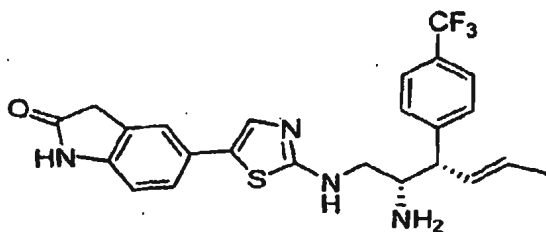
Se recogió (2S,3S,E)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,28 mmol) en 3 ml de DCM. Se añadió 1 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en 5 ml de DCM y 5 ml de NaOH acuoso al 5%. La mezcla se repartió y la porción acuosa se extrajo tres veces con 5 ml de DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida proporcionó (2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil) hex-4-en-1-ol, que se usó sin purificación posterior.

(2S,3S)-1-Hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexan-2-ilcarbamato de terc-butilo:

Se recogió (2S,3S,E)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,51 g, 1,4 mmol) en 10 ml de MeOH. Se añadieron 0,10 g de Pd al 10% sobre carbón y se burbujó hidrógeno a través de la mezcla. Después de 2 minutos, se interrumpió el burbujeo y la reacción se mantuvo bajo un globo de hidrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, proporcionando (2S,3S)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0647] Ejemplo 155, 5-(2-((2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona:

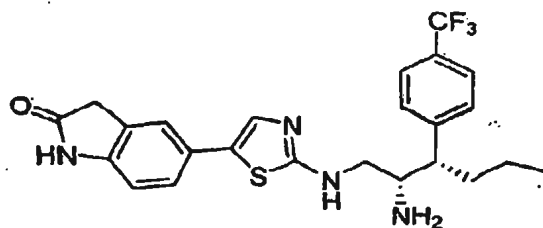
Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 154. EM *m/z*: 473 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 (d, *J*=8,02 Hz, 2H) 7,48 (d, *J*=8,02 Hz, 2H) 7,36 (s, 1H) 7,21 - 7,29 (m, 2H) 6,87 (d, *J*=8,02 Hz, 1H) 5,73 - 5,79 (m, 1H) 5,65 (dq, *J*=15,11, 6,24 Hz, 1H) 3,50-3,62 (m, 1H) 3,34-3,41 (m, 2H) 3,14-3,23 (m, 1H) 1,71 (d, *J*=8,0 Hz, 3H).



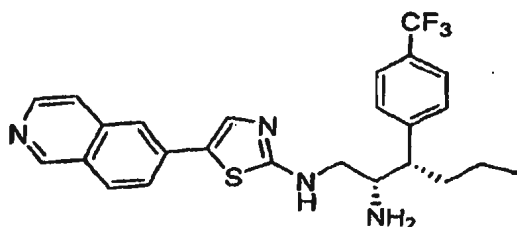
Ejemplos 156-157: Los Ejemplos 156-157 se prepararon de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 usando (2S, 3S)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo como material de partida que se preparó como se muestra en el Esquema 35.

Ejemplo 156, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona:

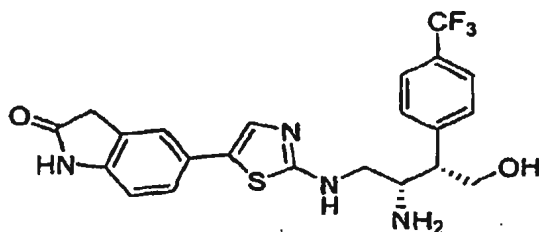
EM *m/z*: 475 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,66 (d, *J*=8,22 Hz, 2H) 7,49 (d, *J*=8,22 Hz, 2H) 7,38 (d, *J*=1,37 Hz, 1H) 7,29 (dd, *J*=8,12, 1,86 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,89 (d, *J*=8,22 Hz, 1H) 3,47-3,57 (m, 2H) 3,37 (s, 2H) 3,14 - 3,21 (m, 1H) 2,84 - 2,90 (m, 1H) 1,81 - 1,87 (m, 2H) 1,11 - 1,18 (m, 2H) 0,90 (t, *J*=7,34 Hz, 3H).

**Ejemplo 157, N-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina:**

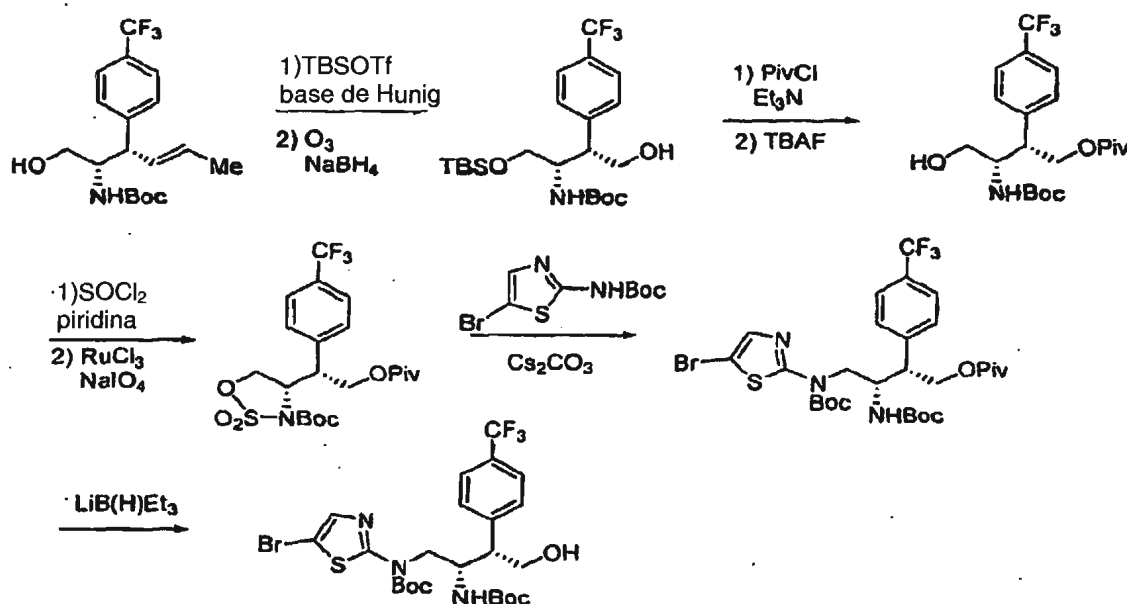
EM *m/z*: 471 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,14 (s, 1H) 8,39 (d, *J*=6,02 Hz, 1H) 8,05 (d, *J*=9,03 Hz, 1H) 7,90 (d, *J*=9,03 Hz, 1H) 7,82 (s, 1H) 7,77 (d, *J*=6,02 Hz, 1H) 7,60-7,70 (m, 3H) 7,50 (d, *J*=8,03 Hz, 2H) 3,55 (dd, *J*=13,05, 4,02 Hz, 1H) 3,20 - 3,31 (m, 2H) 2,84 - 2,91 (m, 1H) 1,79 - 1,89 (m, 2H) 1,10 - 1,22 (m, 2H) 0,91 (t, *J*=7,28 Hz, 3H).



Ejemplo 158, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 usando (2S,3S)-3-(t-butoxycarbonil)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(t-butoxycarbonil)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-1-ol como material de partida que se preparó como se muestra en el Esquema 36. EMAR calculado (M+1) 463,14101, encontrado 463,14167. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,69 (d, $J=8,03$ Hz, 2H) 7,55 - 7,64 (m, 2H) 7,40 (s, 1H) 7,31 (d, $J=8,03$ Hz, 1H) 7,26 (s, 1H) 6,91 (d, $J=8,03$ Hz, 1H) 3,96-4,06 (m, 2H) 3,51-3,60 (m, 3H) 3,39 (s, 3H) 3,21 3,31 (m, 1H) 3,08 (q, $J=6,02$ Hz, 1H).



Esquema 36



(2S,3S)-1-(*tert*-Butildimetilsililoxy)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

Se recogió (2S,3S,E)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,94 g, 5,4 mmol) en 50 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13 mmol), seguido por la adición lenta de trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (TBSOTf) (1,5 ml, 6,5 mmol). Después de 45 minutos, se añadieron 0,20 ml más de TBSOTf. Después de otros 20 minutos, la reacción se inactivó con 50 ml de NaHCO_3 acuoso. La mezcla se repartió y la porción acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1% a 7,5% de EtOAc/hexanos) proporcionó (2S,3S,E)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 78% de rendimiento) como un aceite transparente. El aceite cristalizó en la encimera durante 12 horas. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,54 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,35 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 5,61 (s, 1H) 5,59 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 4,62 - 4,60 (m, 1H) 3,97 - 3,92 (m, 1H) 3,79-3,76 (m, 1H) 3,66 - 3,59 (m, 2H) 1,69 (d, $J=5,28$ Hz, 3H) 1,26 (s, 9H) 0,92-0,97 (m, 9H) 0,06 (s, 6H).

Se disolvió (2S,3S,E)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 4,2 mmol) en 40 ml de MeOH/DCM 1:1, y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Se burbujeó ozono a través de la mezcla hasta que persistía un color azul. Se burbujeó entonces nitrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos. Se añadió NaBH_4 (0,80 g, 21 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso, la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida proporcionó (2S,3S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,9 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,56 (d, $J=8,03$ Hz, 2H) 7,32 (d, $J=8,03$ Hz, 2H) 4,51 (s, 1H) 4,22-4,16 (m, 1H) 3,90 - 3,66 (m, 3H) 3,47 (d, $J=5,52$ Hz, 2H) 3,15 - 3,20 (m, 1H) 1,45 (s, 9H) 0,84 (s, 9H) 0,01 (s, 3H) -0,01 (s, 3H).

Pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo:

Se recogió (2S,3S)-1-(terc-butildimetilsililo)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,9 g, 4,1 mmol) en 40 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron TEA (1,1 ml, 8,2 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,025 g, 0,20 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,76 ml, 6,1 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 12 horas, la reacción se inactivó con 50 ml de NaHCO₃ acuoso y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se repartió, y la porción acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de DCM. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 50 ml de NaCHO₃ acuoso y 50 ml de NH₄Cl acuoso y luego se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida proporcionaron un aceite amarillo que se usó sin purificación posterior.

Se recogió pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-(terc-butildimetilsililo)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (2,2 g, 4,0 mmol) en 40 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente TBAF, 1 M en THF (6,0 ml, 6,0 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron otros 0,5 ml de TBAF, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con 20 ml de NH₄Cl acuoso. La mezcla se diluyó seguidamente con 40 ml de agua y se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 50 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 40% de EtOAc/hexanos) proporcionaron pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (1,5 g, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,59 (d, J=8,22 Hz, 2H) 7,37 (d, J=8,02 Hz, 2H) 4,57 (d, J=6,4 Hz, 1H) 4,45-4,35 (m, 2H) 4,06 (s, 1H) 3,70 (s, 2H) 3,51-3,41 (m, 1H), 1,75 (s ancho, 1 H) 1,33 (s, 9H) 1,08 (s, 9H).

El sulfamidato cíclico:

Se recogió cloruro de tionilo (0,63 ml, 8,7 mmol) en 30 ml de MeCN y se enfrió hasta -55 °C. Se añadió lentamente pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (1,5 g, 3,5 mmol) en 10 ml de MeCN. Después de 15 minutos, se añadió piridina (1,4 ml, 17 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 100 ml de EtOAc y 100 ml de agua. La mezcla se repartió, y la porción acuosa se extrajo con 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 100 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5% a 20% EtOAc/hexanos) proporcionó el sulfamidito cíclico deseado (1,1 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

Se recogió el sulfamidito cíclico (1,1 g, 2,3 mmol) en 18 ml de MeCN y 3 ml de EtOAc y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió peryodato sódico (0,74 g, 3,4 mmol) en 6 ml de agua, seguido por cloruro de rutenio(III) hidratado (0,0048 g, 0,023 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La porción acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc, y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 30 ml de salmuera. La filtración y concentración a presión reducida proporcionaron el sulfamidato cíclico deseado (1,1 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (d, J=8,03 Hz, 2H) 7,44 (d, J=8,03 Hz, 2H) 4,59 - 4,68 (m, 4H) 4,45 (dd, J=11,80, 5,27 Hz, 1H) 3,65 (d, J=5,52 Hz, 1H) 1,39 (s, 9H) 1,11 - 1,14 (m, 9H).

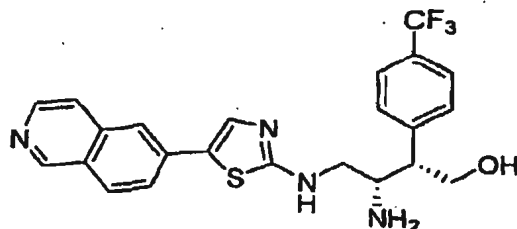
Pivalato de (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo:

Se recogió 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,59 g, 2,1 mmol) en 15 ml de DMF y se calentó hasta 50 °C. Se añadió Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,2 mmol), seguido por la adición lenta del sulfamidato cíclico (1,1 g, 2,2 mmol) en 10 ml de DMF. Después de 1,5 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de EtOAc y se añadieron lentamente a continuación 20 ml de HCl acuoso al 10%. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se repartió y la porción acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 20 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5% a 25% de EtOAc/hexanos) proporcionó pivalato de (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (1,2 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco.

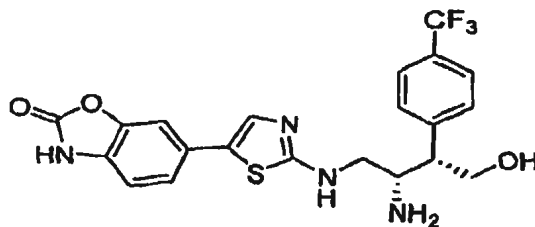
(2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-1-ol:

Se recogió pivalato de (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (0,66 g, 0,95 mmol) en 10 ml de THF y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió superhidruro, 1M en THF (2,4 ml, 2,4 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se calentó hasta 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se inactivó con 5 ml de EtOAc. La mezcla se diluyó con 10 ml de NH₄Cl acuoso y se repartió en un embudo de separación. La porción acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 10 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 25% EtOAc/hexanos) proporcionaron (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-1-ol (0,51 g, 88% de rendimiento) 82646-5-1 como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,35 (d, J=8,02 Hz, 2H) 5,16-5,02 (m, 1H) 4,60-4,51 (m, 1 H), 4,33-4,20 (m 1H) 4,09 -3,96 (m, 1 H), 3,91-3,65 (m, 2H) 3,15-3,05 (m, 1H) 1,52 (s, 9H) 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 159, (2S,3S)-3-amino-4-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil) butan-1-ol: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 158. EMAR calculado (M+1) 459,14609, encontrado 463,16345. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,13 (s, 1H) 8,39 (d, $J=5,52$ Hz, 1H) 8,04 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,88 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,81 (s, 1H) 7,76 (d, $J=6,02$ Hz, 1H) 7,64 - 7,69 (m, 3H) 7,55 (d, $J=8,03$ Hz, 2H) 3,94 - 4,06 (m, 2H) 3,51-3,61 (m, 2H) 3,36 (s, 2H) 3,27 (dd, $J=13,05$, 7,03 Hz, 1H) 3,06 (q, $J=6,19$ Hz, 1H).

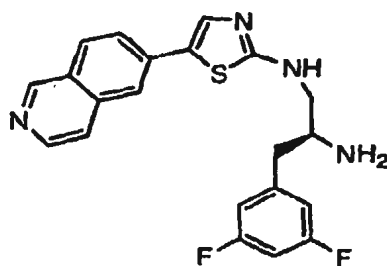


Ejemplo 160, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 158. EM m/z : 465 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 - 7,71 (m, 2H) 7,56 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J=1,37$ Hz, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,23 (dd, $J=8,12$, 1,66 Hz, 1H) 7,04 - 7,08 (m, 1H) 3,94 - 4,13 (m, 2H) 3,50 - 3,66 (m, 2H) 3,20 - 3,29 (m, 1H) 3,07 (q, $J=6,26$ Hz, 1H).

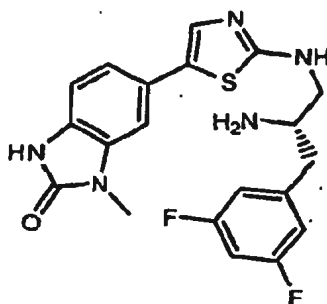


Ejemplos 161-164: Los Ejemplos 161-164 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando 3,5-difluoro-1-fenilalanina adquirida de PepTech como material de partida.

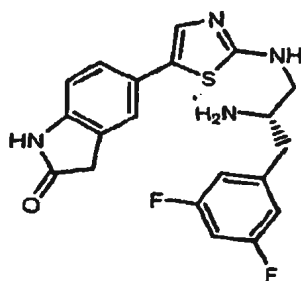
Ejemplo 161, N-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: Teórico (M+H) 397,2, encontrado 397,3.



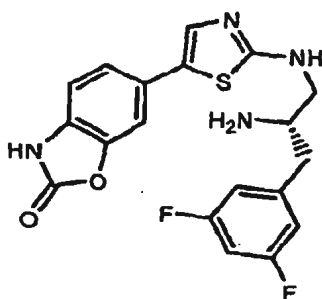
Ejemplo 162, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ona: Teórico (M+H) 398,1, encontrado 398,1.



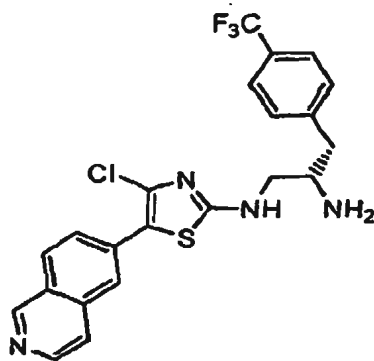
Ejemplo 163, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M+H) 383,1, encontrado 383,1.



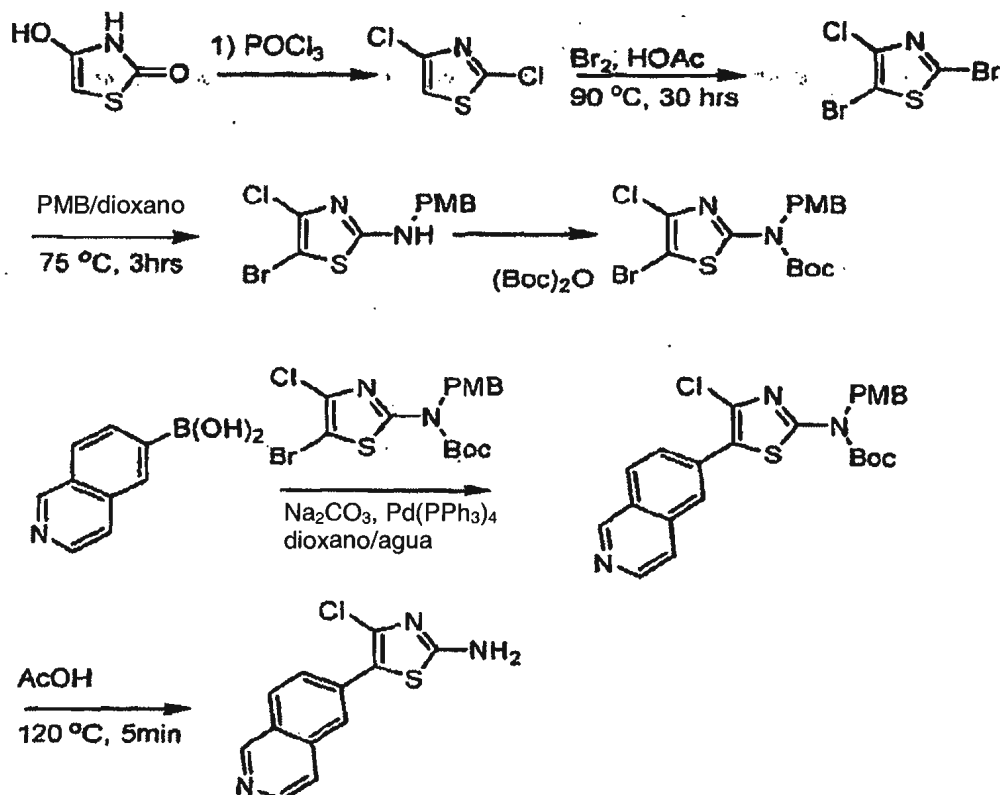
Ejemplo 164, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)ona: Teórico (M+H) 385,1, encontrado 385,1.



- 5 **Ejemplo 165, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil-5-(isoquinolin-6-il)-4-(trifluorometil)thiazol-2-amina:** El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando 4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina protegida con Boc que se hizo reaccionar con el sulfamidato cíclico. Se sintetizó 4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina como se muestra en el Esquema 37. Teórico (M+H) 463,1, encontrado 463,1.



Esquema 37

*2,4-Diclorotiazol:*

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 2,4-tiazolidindiona (14,0 g, 120 mmol), oxiclورو de fósforo (74,6 ml, 800 mmol) y piridina anhidra (9,33 ml, 114 mmol). La solución naranja oscuro se agitó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se vertió en hielo-agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 1N (2 x 100 ml), cloruro sódico saturado y se concentró. El sólido bruto se
- 10 155,2 (100%, $M^+ + H$).

2,5-Dibromo-4-clorotiazol:

- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 2,4-diclorotiazol (6,56 g, 43 mmol) y AcOH glacial (10,0 ml, 173 mmol). La solución resultante se trató lentamente, gota a gota, por medio de un embudo de adición, con Br_2 (3,2 ml, 62 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se basificó
- 15 con Na_2CO_3 sólido, primero y luego con Na_2CO_3 (ac) al 5%. La mezcla total se extrajo con éter (3 x 100 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con Na_2CO_3 al 5%, se secó y se concentró dando 2,5-dibromo-4-clorotiazol (9,5 g, 80% de rendimiento), m/z (%): 278,1 (100%, $M^+ + H$).

N-(4-Metoxibencil)-5-bromo-4-clorotiazol-2-amina:

- En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 2,5-dibromo-4-clorotiazol (5,9 g, 21 mmol), p-dioxano (50 ml, 587 mmol) y 4-metoxibencilamina (3 ml, 21 mmol). La solución se agitó a 75 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1 x 25 ml), cloruro sódico saturado (1 x 25 ml), agua (1 x 25 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a
- 20 través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de (5% → 50% de EtOAc en hexano) proporcionando N-(4-metoxibencil)-5-bromo-4-clorotiazol-2-amina (5,5 g, 80% de rendimiento), m/z (%): 334,1 (100%, $M^+ + H$).

4-Metoxibencil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-il)carbamato de terc-butilo:

- A un tubo de microondas se añadieron ácido isoquinolin-6-ilbórico (0,21 g, 1,2 mmol), carbonato sódico anhidro (0,13 ml, 3,0 mmol), *terc*-butil-4-metoxibencil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,200 g, 0,60 mmol), p-dioxano (10 ml, 117 mmol) y agua (2,5 ml, 0,60 mmol). La suspensión se agitó y se purgó con
- 30

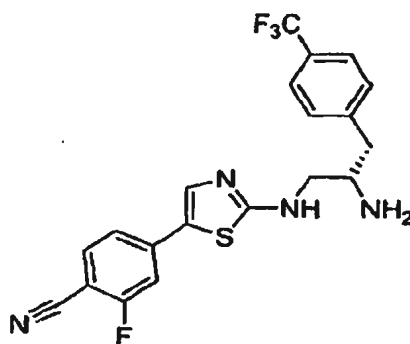
- 5 nitrógeno durante 10 minutos y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,035 g, 0,030 mmol). La suspensión se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto orgánico se lavó con cloruro sódico saturado y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de (5% → 50% de EtOAc en hexano), proporcionando 4-metoxibencil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,110 g, 48% de rendimiento), *m/z* (%): 482,1 (100%, M⁺+H).

4-Cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:

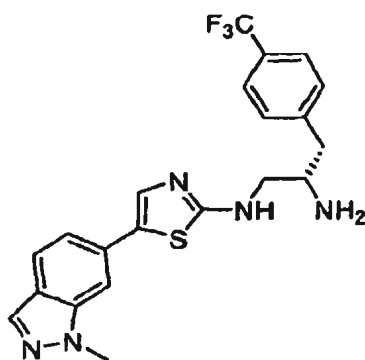
- 10 Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con 4-metoxibencil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il) tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 3,12 mmol) y AcOH. La mezcla de reacción se agitó y se calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc.) a 120 °C durante 5 minutos. El exceso de AcOH se eliminó a alto vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml) y cloruro sódico saturado. Este intermedio se sintetizó de la misma forma que se ha descrito antes y se secó el agua sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (0,7 g, 81% de rendimiento), *m/z* (%): 263,2 (100%, M⁺+H).

Ejemplos 166-167: Los Ejemplos 166-167 se sintetizaron de una forma análoga al Ejemplo 36 mediante una reacción de acoplamiento entre el intermedio de bromotiazol correspondiente y el ácido o ésteres borónicos.

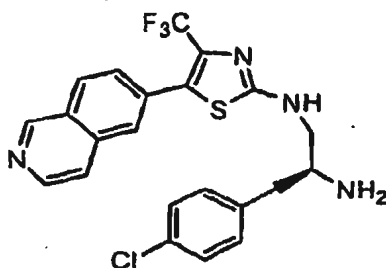
- 20 **Ejemplo 166, 4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo:** Teórico (M+H) 421,1, encontrado 421,1.



Ejemplo 167, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)tiazol-2-amina: Teórico (M+H) 432,4, encontrado 432.



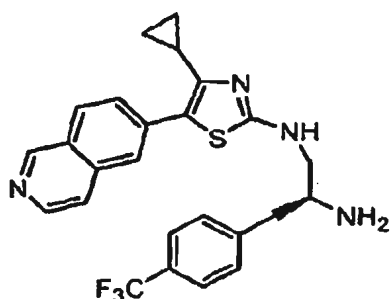
- 25 **Ejemplo 168, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina:** El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 165 usando 5-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina como material de partida que se sintetizó tratando 4-(trifluorometil) tiazol-2-amina con *N*-bromosuccinimida. Teórico (M+H) 463,1 encontrado 463,1.



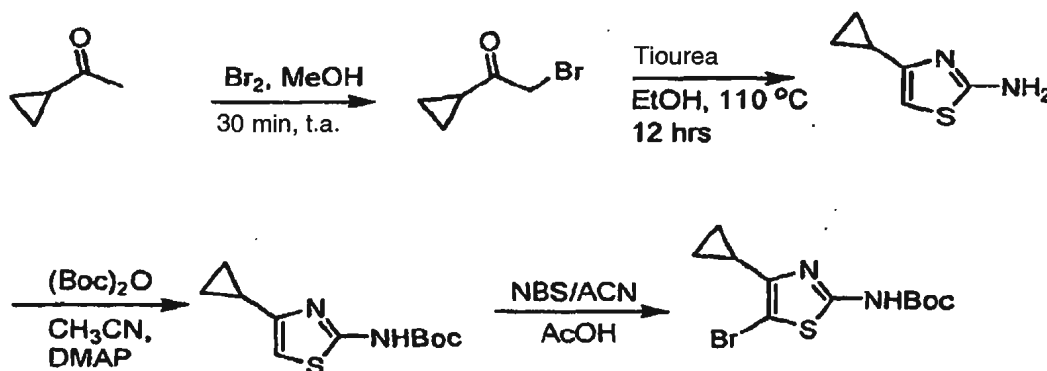
5-Bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (6 g, 36 mmol), ACN (90 ml, 1723 mmol) y *N*-bromosuccinimida (4 ml, 43 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de (5% → 50% de EtOAc en hexano) proporcionando 5-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (8:1 g, 90% de rendimiento), *m/z* (%): 248,2 (100%, $M^+ + H$).

Ejemplo 169, N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-4-ciclopropil-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 usando 5-bromo-4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbarnato de *tert*-butilo como intermedio que se preparó como se muestra en el Esquema 38. Teórico ($M+H$) 468,1 encontrado 468,1.



Esquema 38



2-Bromo-1-ciclopropiletanona:

En un matraz de fondo redondo de 150 ml se añadieron ciclopropil metil cetona (12 ml, 119 mmol) y MeOH (60 ml, 1482 mmol). La solución se agitó a 0 °C y se trató gota a gota con Br_2 (6,1 ml, 119 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con Na_2CO_3 al 10% (1 x 50 ml), cloruro sódico saturado (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío dando 2-bromo-1-ciclopropiletanona (16,7 g, 86% de rendimiento) *m/z* (%): 164,2 (100%, $M^+ + H$).

4-Ciclopropiltiazol-2-amina:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 2-bromo-1-ciclopropiletanona (7,9 g, 48 mmol), EtOH (70 ml, 1202 mmol) y tiourea (2,6 ml, 48 mmol). La solución se agitó a reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se

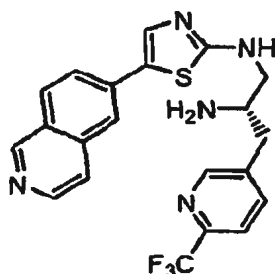
enfrió y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico se lavó con cloruro sódico saturado (1 x 100 ml), agua (1x100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío dando 4-ciclopropiltiazol-2-amina. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de (5% $\rightarrow$ 50% $\text{NH}_3\cdot 2\text{M}\cdot\text{MeOH}$ en DCM), proporcionando 4-ciclopropiltiazol-2-amina (3,2 g, 48% de rendimiento), m/z (%): 141,3 (100%, $\text{M}^+\text{+H}$).

4-Ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo: Este intermedio se sintetizó tratando 4-ciclopropiltiazol-2-amina con Boc_2O y una pequeña cantidad de DMAP en ACN.

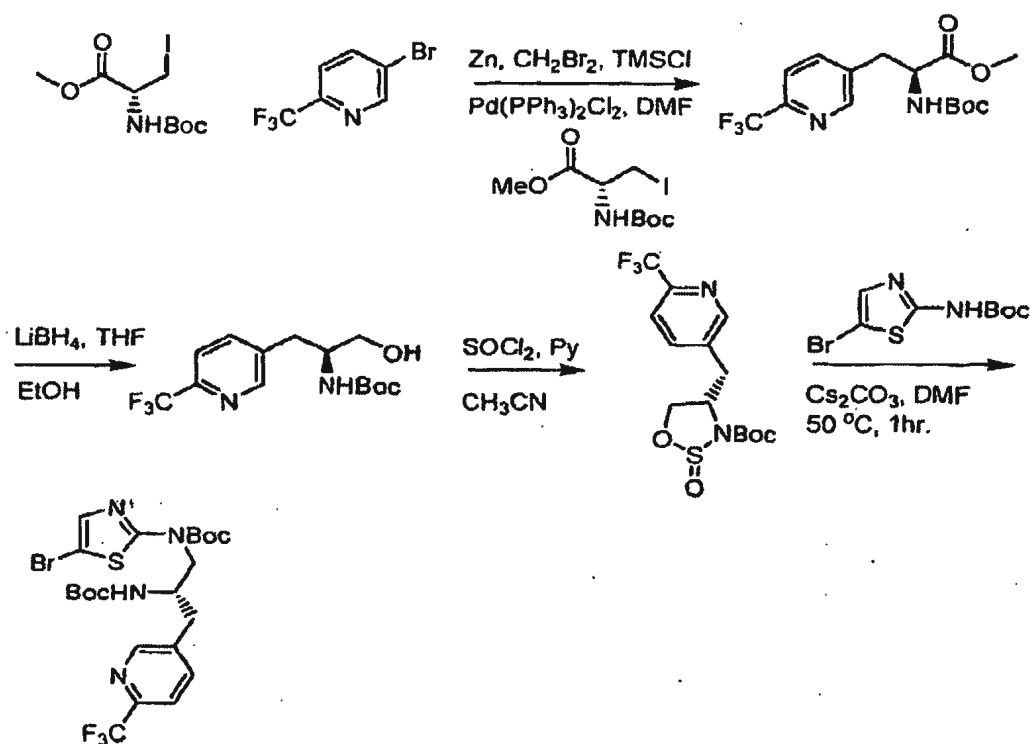
5-Bromo-4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo:

- 10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (9,5 g, 40 mmol), ACN 100% (100 ml, 1914 mmol) y glacial AcOH (6,8 ml, 119 mmol). La solución se agitó a 0 °C y se trató en porciones con N-bromosuccinimida (3,4 ml, 40 mmol). La suspensión se agitó durante 1 hora, se diluyó con NaHCO_3 , y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con cloruro sódico saturado (1 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío dando 5-bromo-4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (11 g, 86% de rendimiento), m/z (%): 320,3 (100%, $\text{M}^+\text{+H}$).

Ejemplo 170, N-((S)-2-amino-3-(6-trifluorometil)piridine-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 usando 1-(5-bromotiazol-2-il)-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo para acoplar el ácido borónico. 1-(5-Bromotiazol-2-il)-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo se sintetizó como se muestra en el Esquema 39. Teórico ($\text{M}+\text{H}$) 430,4 encontrado 430,4.



Esquema 39



2-(terc-Butoxicarbonil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de (R)-metilo:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron zinc, polvo activado de tamaño nanométrico (0,75 ml, 82 mmol) y DMF (14 ml, 177 mmol). La mezcla se agitó y se trató gota a gota con 1,2-dibromoetano (0,35 ml, 4,1 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, se añadió clorotrimetilsilano (0,10 ml, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla agitada se añadió éster metílico de Boc-3-yodo-1-alanina (4,5 g, 14 mmol) en 10 ml DMF, gota a gota mediante un embudo de adición. Después de la adición, la mezcla reunida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A esta mezcla se añadió entonces diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,48 g, 0,68 mmol) y una solución en 10 ml de DMF de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (4,0 g, 18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se diluyó con NH₄Cl y agua (70 ml cada uno) y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), cloruro sódico saturado (1 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo restante se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de (5% → 50% de EtOAc en hexano) proporcionando 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de (R)-metilo (4,389 g, 93% de rendimiento) *m/z* (%): 349,3 (100%, M⁺+H).

1-Hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo: Este intermedio se sintetizó como se ha descrito antes tratando el éster de amino con borohidruro de litio en THF.

(S)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-((6-(trifluorometil)piridin)[1,2,3]-oxatiazolidina-2-óxido:

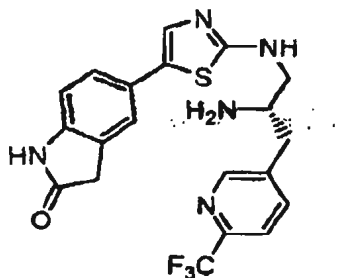
En un matraz de fondo redondo de 150 ml se añadieron cloruro de tionilo (SOCl₂) (1,1 ml, 15 mmol) y ACN 100% (300 ml, 5742 mmol). La solución se agitó a -78 °C y se trató gota a gota por medio de un embudo de adición con 1-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (1,9 g, 5,9 mmol) en 10 ml de CH₃CN. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se trató en una porción con piridina anhidra (2,4 ml, 30 mmol). La suspensión se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc 1:1 (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto orgánico se lavó con cloruro sódico saturado (1 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con gradiente (5% → 50% de EtOAc en hexano) proporcionando (S)-3-(terc-butiloxicarbonil)-4-((6-(trifluorometil)piridin)[1,2,3]-oxatiazolidina-2-óxido (1,5 g, 69% de rendimiento) *m/z* (%): 367,3 (100%, M⁺+H).

1-(5-Bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo:

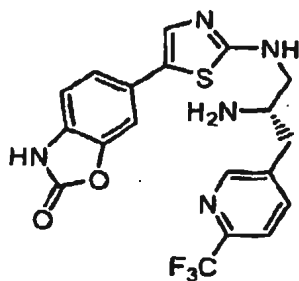
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,5 g, 5,4 mmol), Cs₂CO₃ (3,5 g, 11 mmol), DMF (0,41 ml, 5,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C y se trató gota a gota mediante jeringa con (S)-3-(terc-butiloxicarbonil)-4-((6-(trifluorometil)piridin)[1,2,3]-oxatiazolidina-2-óxido (2,4 g, 6,4 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó entonces a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (40 g), eluyendo con gradiente (5% → 50% de EtOAc en hexano), proporcionando 1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (1,35 g, 43% de rendimiento) *m/z* (%): 582,2 (100%, M⁺+H).

Ejemplos 171-172: Los Ejemplos 171-172 se sintetizaron de una forma análoga al Ejemplo 170.

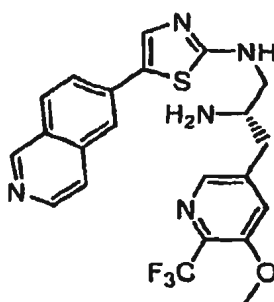
Ejemplo 171, 5-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridine-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M+H) 434,4, encontrado 434,4.



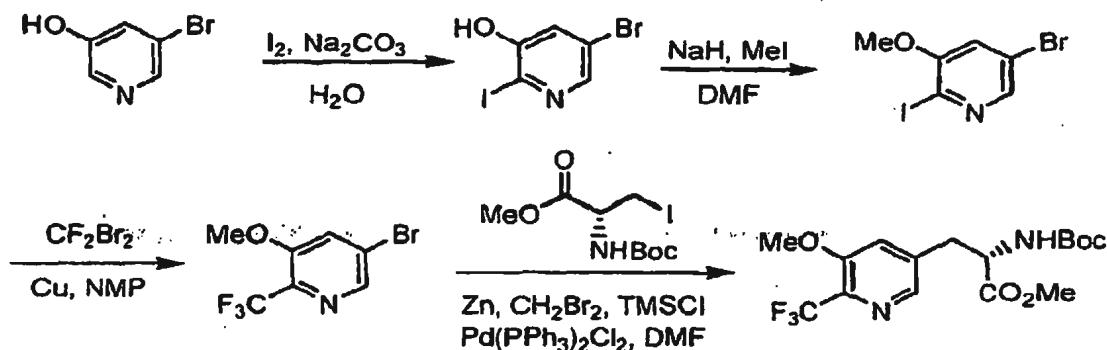
Ejemplo 172, 6-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: Teórico (M+H) 436,4, encontrado 436,4.

**Ejemplo 173, N-((S)-2-amino-3-(5-metoxi-6-trifluorometil)piridin-3-il)propil)-5-(Isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 170 usando el aminoácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de (S)-metilo como intermedio clave que se preparó como se muestra en el Esquema 40. Teórico (M+H) 460,1, encontrado 460,1.



Esquema 40

**5-Bromo-2-yodopiridin-3-ol:**

- 10 A una mezcla de carbonato sódico monohidratado (1,96 ml, 35,5 mmol) y 3-bromo-5-hidroxipiridina (2,06 g, 11,8 mmol) en H₂O (0,213 ml, 11,8 mmol) se añadieron cristales de yodo (0,640 ml, 12,4 mmol), y la mezcla en conjunto se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió entonces lentamente en HCl 2M (ac) y se ajustó el pH a ~3. El producto se recogió por filtración seguida por cristalización en EtOH/agua proporcionando 5-bromo-2-yodopiridin-3-ol como un sólido blanquecino de (3,53 g, 99,4% de rendimiento) *m/z* (%): 301,2 (100%, M⁺+H).

5-Bromo-2-yodo-3-metoxipiridina:

- 20 A una solución agitada de 5-bromo-2-yodopiridin-3-ol (2,17 g, 7,2 mmol) en DMF (10,00 ml, 129 mmol) se añadió NaH (0,32 g, 8,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C y se añadió MeI a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl (ac) y agua (10 ml de cada uno) a 0 °C y se diluyó con EtOAc (15 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y cloruro sódico saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró dando el residuo bruto que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida ((5% → 50% de EtOAc en hexano) obteniendo 5-bromo-2-yodo-3-metoxipiridina como un sólido blanquecino (1,77 g, 78% de rendimiento) *m/z* (%): 314,2 (100%, M⁺+H).

- 25 **5-Bromo-3-metoxi-2-(trifluorometil)piridina:**

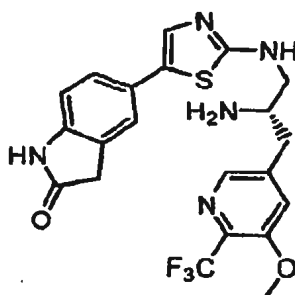
A un recipiente cerrable se añadieron dibromodifluorometano (1,9 g, 8,9 mmol), 5-bromo-2-yodo-3-metoxipiridina (0,56 g, 1,8 mmol), cobre (1,1 g, 18 mmol) y NMP (2 ml). La mezcla en conjunto se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla en conjunto se hizo pasar a través de un lecho corto de Celite y la torta del filtro se lavó con EtOAc (3x10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y cloruro sódico saturado y luego se concentró dando el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna corta, SiO₂, hexanos puros → 30% de EtOAc en hexanos) proporcionó 5-bromo-3-metoxi-2-(trifluorometil)piridina (0,35 g, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido de *m/z* (%): 257,3 (100%, M⁺+H).

2-(terc-Butoxicarbonil)-3-(5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de (S)-metilo:

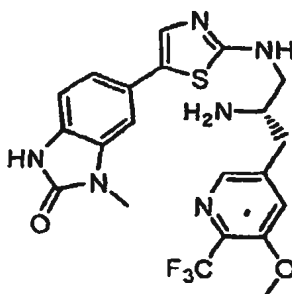
Este intermedio se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Esquema 39 para el Ejemplo 170.

10 **Ejemplos 174-175:** Los Ejemplos 174-175 se sintetizaron de una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 173.

Ejemplo 174, 5-(2-((S)-2-amino-3-(5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M+H) 464,1, encontrado 464,1.

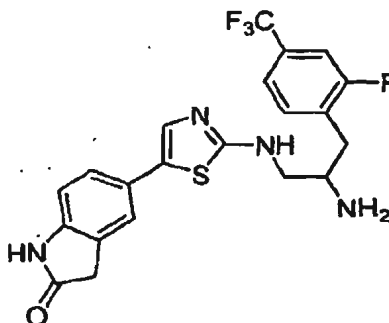


15 **Ejemplo 175, 6-(2-((S)-2-amino-3-(5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:** Teórico (M+H) 479,1, encontrado 479,1.

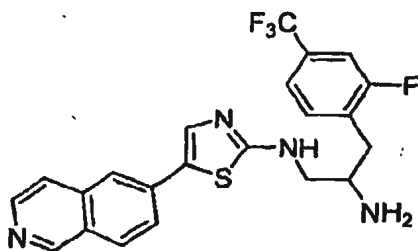


Ejemplos 176-189: Los Ejemplos 176-189 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 129. Los compuestos ópticamente puros se separaron de la mezcla racémica por un procedimiento de HPLC preparativa quiral.

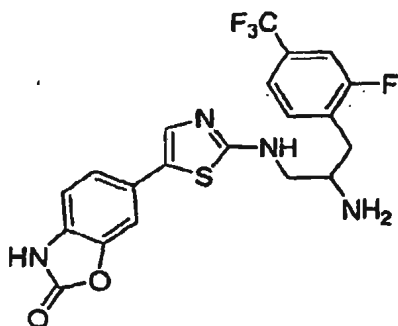
20 **Ejemplo 176, 5-(2-(-2-amino-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** CLEM (M+H) 451 para C₂₁H₁₈F₄N₄OS 450,45.



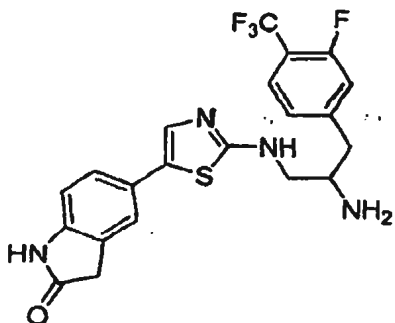
Ejemplo 177, N-(2-amino-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 447 para C₂₂H₁₈F₄N₄S 446,46.



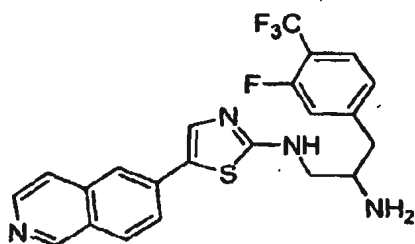
Ejemplo 178, 6-(2-((2-amino-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: CLEM (M+H) 453 para $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43:



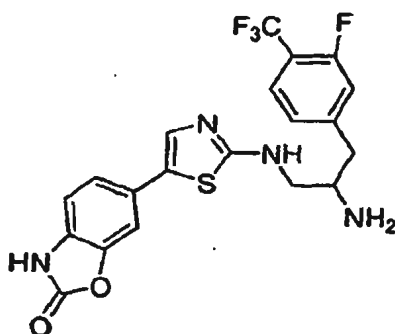
5 **Ejemplo 179, 5-(2-((2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** CLEM (M+H) 451 para $C_{21}H_{18}F_4N_4OS$ 450,45.



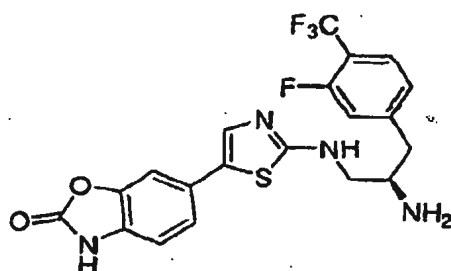
Ejemplo 180, N-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 447 $C_{22}H_{18}F_4N_4S$ para 446,46.



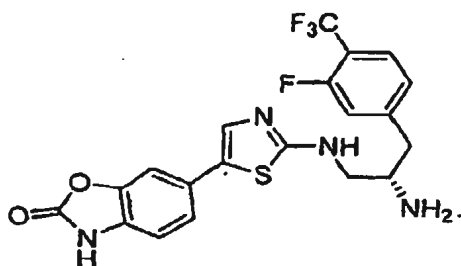
Ejemplo 181, 6-(2-((2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d] oxazol-2(3H)-ona: CLEM (M+H) 453 $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ Peso molecular: 452,43.



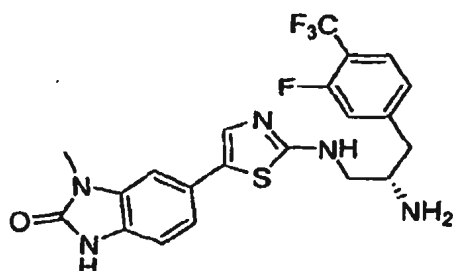
Ejemplo 182, 6-(2-((R)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo [d]oxazol-2(3H)-ona: CLEM (M+H) 453 $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.



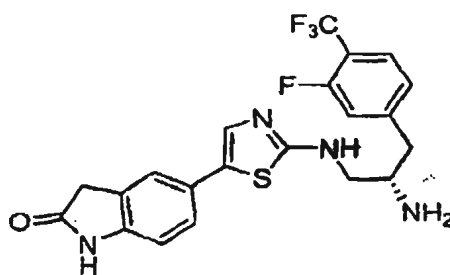
5 **Ejemplo 183, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** CLEM (M+H) 453 para $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.



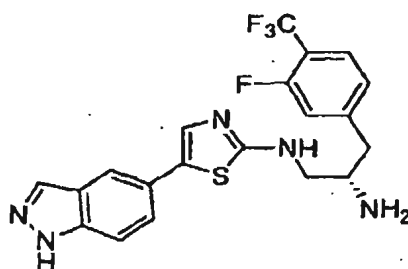
Ejemplo 184, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: CLEM (M+H) 466 para $C_{21}H_{19}F_4N_4OS$ 465,47.



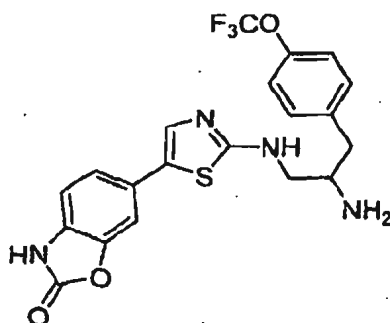
Ejemplo 185, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)indol-2-ona: CLEM (M+H) 466 para $C_{21}H_{18}F_4N_4OS$ 465,45.



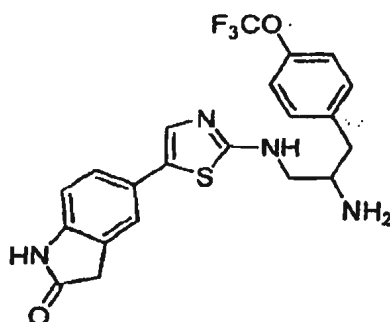
Ejemplo 186, N-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 436 para $C_{20}H_{17}F_4N_5S$ 435,44.



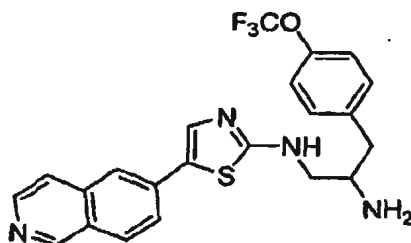
5 **Ejemplo 187, 6-(2-((2-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** CLEM (M+H) 451 para $C_{20}H_{17}F_3N_4O_3S$ 450,43.



Ejemplo 188, 5-(2-2-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indelin-2-ona: CL-EM (M+H) 449 para $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$ 448,46.

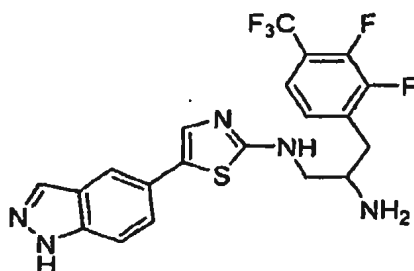


10 **Ejemplo 189, N-(-2-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** CLEM (M+H) 445 para $C_{22}H_{19}F_3N_4OS$ 444,47.

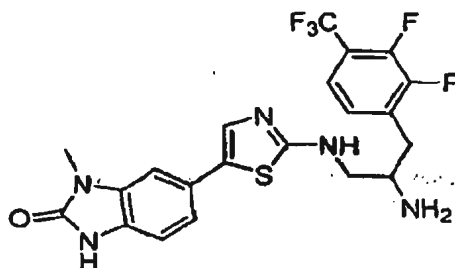


Ejemplos 190-191: Los Ejemplos 190-191 se prepararon de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 129 usando 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído adquirido de Matrix Scientific como material de partida.

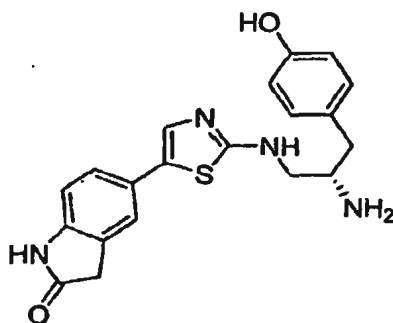
Ejemplo 190, N-(2-amino-3-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina: CLEM (M+H) 454 para $C_{20}H_{16}F_5N_5S$ 453,43.



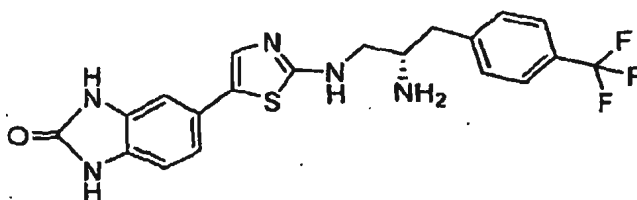
Ejemplo 191, 6-(2-(2-amino-3-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: CLEM (M+H) 484 para $C_{21}H_{18}F_5N_5OS$ 483,46.



Ejemplo 192, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 usando L-tirosina como material de partida. CLEM (M+H) 381 para $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ 380,46.

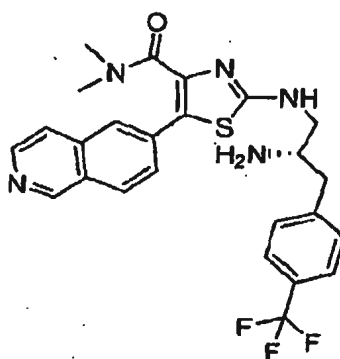


Ejemplo 193, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82. CLEM (M+H+) 434,5 calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_5OS$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,59 (b, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,60 (m, 1 H).

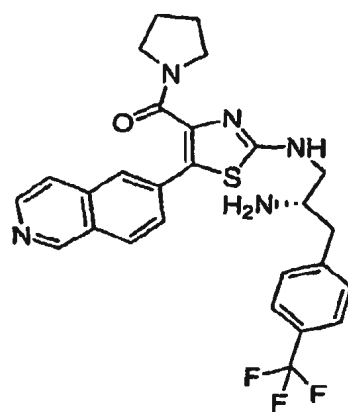


Ejemplos 194-195: Los Ejemplos 194-195 se sintetizaron hidrolizando el intermedio protegido con Boc para el Ejemplo 117, 2-(((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metilo y acoplado el mismo con las aminas correspondientes usando EDC como agente de acoplamiento.

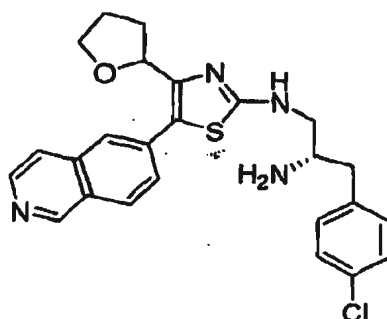
Ejemplo 194, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-N,N-dimetiltiazol-4-carboxamida: CLEM ($M+H^+$) 500,5 calculado para $C_{25}H_{24}F_3N_5OS$; RMN de 1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,475 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,66(d, 2'H), 7,57 (d, 1 H), 7,49 (d, 2H), 3,21 (d, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,68 (m, 2H).



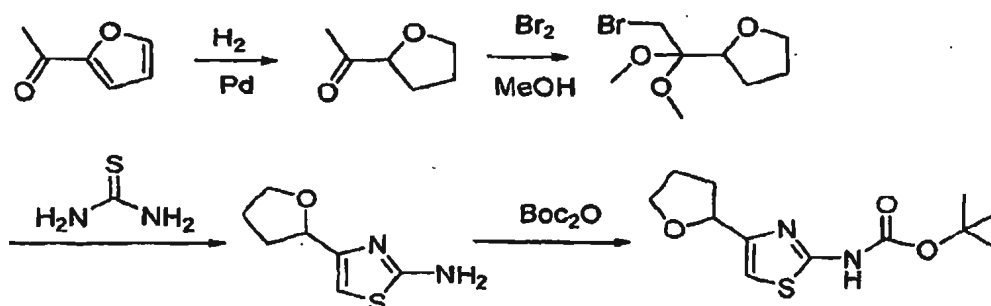
Ejemplo 195, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona: CLEM ($M+H^+$) 526,5 calculado para $C_{27}H_{26}F_3N_5OS$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (s, H), 8,475 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,75 (m, 4H).



Ejemplo 196, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(tetrahidrofuran-2-il)tiazol-2-amina: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 81 usando 4-(tetrahidrofuran-2-il)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como intermedio clave que se sintetizó como se muestra en el Esquema 41. CLEM ($M+H^+$) 466,0 calculado para $C_{25}H_{25}ClN_4OS$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,815 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,105 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,165 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).



Esquema 41

**1-(Tetrahydrofuran-2-il)etanona:**

- 5 Se añadió 2-acetilfurano (25 g, 227 mmol) a un agitador de Parr. Se añadieron entonces éter (50 ml) y paladio sobre carbón activado 10% (0,20 ml, 23 mmol), seguido por más éter (75 ml). La reacción se desarrolló en un agitador de Parr con presión de hidrógeno a aproximadamente 30 psi. El hidrógeno se consumió rápidamente. La cámara se llenó continuamente con hidrógeno gas de una célula de almacenamiento. Después de aproximadamente 5 horas, se interrumpió el consumo de hidrógeno. Después de filtrar a través de una almohadilla de Celite y eliminar el éter a presión reducida, se obtuvo el compuesto deseado 1-(tetrahydrofuran-2-il)etanona (26 g, 100% de rendimiento).

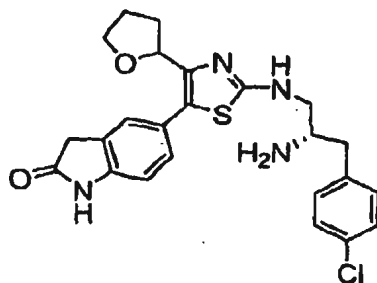
4-Tetrahydrofuran-2-il)tiazol-2-amina:

- En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron 1-(tetrahydrofuran-2-il)etanona (20 g, 175 mmol) y MeOH anhidro (100 ml). La mezcla resultante se agitó entonces en un baño de hielo a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió Br₂ (9,0 ml, 175 mmol) gota a gota por medio de un embudo de adición. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 20 minutos y se agitó luego 4 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadió tiourea (9,1 ml, 167 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo restante se absorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó usando una columna de gel de sílice rellena Redi-sep (4 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de MeOH con DCM proporcionando el producto bruto. (23 g).

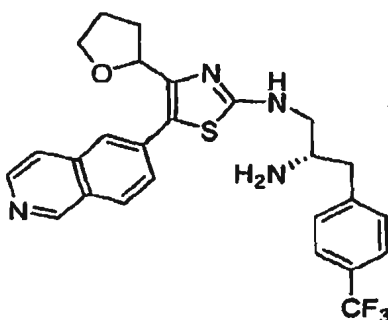
4-(Tetrahydrofuran-2-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo:

El compuesto del epígrafe se preparó tratando 4-(tetrahydrofuran-2-il)tiazol-2-amina con dicarbonato de di-*terc*-butilo en dioxano y piridina a temperatura ambiente durante 18 horas.

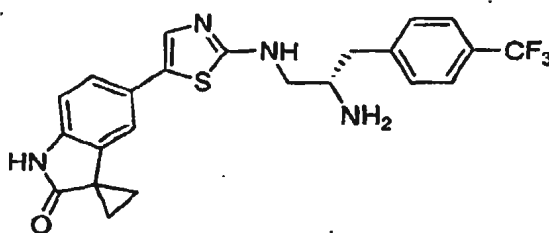
- Ejemplo 197, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-chlorofenilpropilamino)-4-(tetrahydrofuran-2-il)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 196. CLEM (M+H⁺) 466,0 calculado para C₂₄H₂₅ClN₄O₂S; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,45 (s ancho, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,02 (m, 4H).



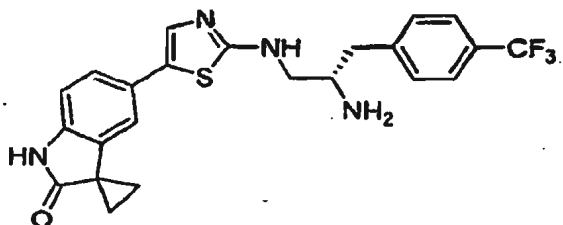
Ejemplo 198, N-((S2)-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(tetrahydro-furan-2-il)tiazol-2-amina: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 196. CLEM ($M+H^+$) 499,5 calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_4OS$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,165 (d, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).



Ejemplos 199-200: Los Ejemplos 199-200 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82 y el Ejemplo 92 usando 5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona para acoplar con el intermedio de bromotiazol correspondiente. Se preparó 5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona de una forma similar a la descrita en el Esquema 1 usando 5'-bromo-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona como material de partida para la reacción con bis(pinacolato)diboro. La 5'-bromo-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona se preparó usando un procedimiento similar al procedimiento de la bibliografía descrito por Robertson en J. Med. Chem., 30(5), 828 (1987).

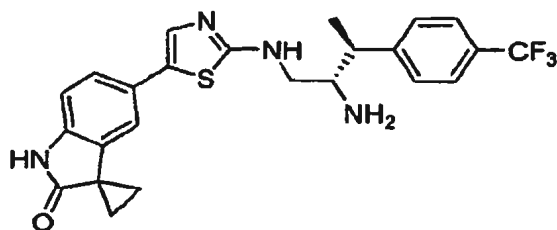


Ejemplo 199, 5'-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: CLEM ($M+H^+$) 459 para $C_{23}H_{21}F_3N_4OS$ 458,5; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,66 (s, 4H) 2,73 (dd, $J=13,55$, 7,53 Hz, 1H) 2,98 (dd, $J=13,30$, 5,27 Hz, 1H) 3,23 - 3,30 (m, 1H) 3,34 - 3,42 (m, 2H) 6,95 (d, $J=8,03$ Hz, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,22 - 7,26 (m, 2H) 7,46 (d, $J=7,53$ Hz, 2H) 7,62 (s, 2H) (m, 2H).



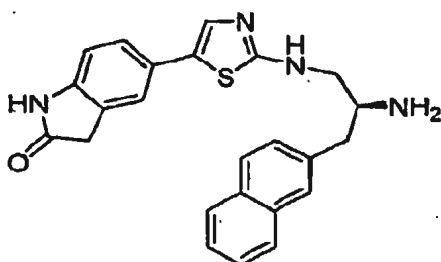
Ejemplo 200, 5'-(2-((25,35)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: CLEM ($M+H^+$) 473 para $C_{24}H_{23}F_3N_4OS$ 472,5. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,39 (d, $J=7,04$ Hz, 3H) 1,66 (s, 4H) 2,92 - 3,00 (m, 1H) 3,20 - 3,27 (m, 2H) 3,51-3,58 (m, 1H) 6,95 (d, $J=8,22$ Hz, 1H) 7,05

(d, $J=1,56$ Hz, 1H) 7,23 - 7,26 (m, 2H) 7,50 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,65 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

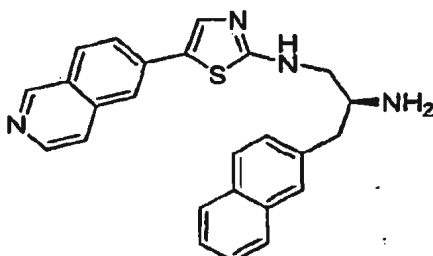


Ejemplos 201-204: Los Ejemplos 201-204 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82.

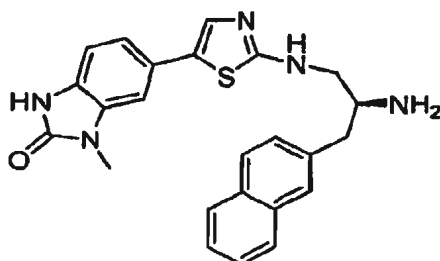
- 5 **Ejemplo 201, 5-(2-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** CLEM (M+H), 415,0 para $C_{24}H_{22}N_4OS$ 414,5. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78-7,84 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,68 (s ancho, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,23 (dd, $J = 7,6, 12,5$ Hz, 1H), 3,06 (dd, $J = 4,9, 13,5$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 8,6, 13,5$ Hz, 1H).



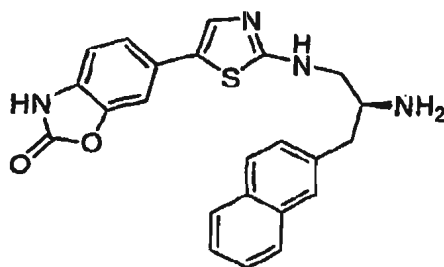
- 10 **Ejemplo 202, N-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** CLEM (M+H), 411,0 para $C_{25}H_{22}N_4S$ 410,5. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 3H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (dd, $J=1,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,10 (s ancho, 1H), 3,56 (dd, $J = 4,0, 12,6$ Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,08 (dd, $J = 5,1, 13,5$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 8,4, 13,5$ Hz, 1H).



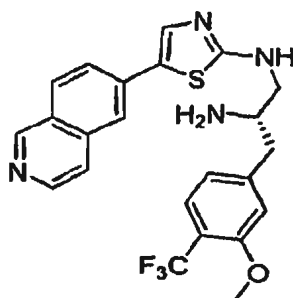
- 15 **Ejemplo 203, 6-(2-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:** CLEM (M+H), 430,0 para $C_{24}H_{23}N_5OS$ 429,5. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 10,97 (s, 1H), 8,24 (s ancho, 2H), 7,91-8,00 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (m, 2H).



- 20 **Ejemplo 204, 6-(2-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propilamino)tiazol-5-il)benzodioxazol-2(3H)-ona:** CLEM (M+H), 417,0 $C_{23}H_{20}N_4O_2S$ 416,5. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,80-7,90 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,15 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,73 (m, 1H).



- Ejemplo 205, N-((S)-2-amino-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 170 en el Esquema 39 usando 4-bromo-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno como material de partida en lugar de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina. 4-Bromo-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno se preparó como se describe en el siguiente procedimiento. CLEM (M+H), 459 para $C_{23}H_{21}F_3N_4OS$ 458,5.

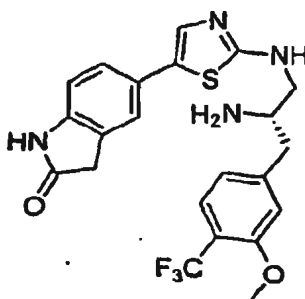


4-Bromo-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno:

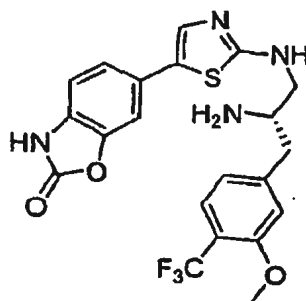
- En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (12 ml, 50 mmol) y DMF (4,0 ml, 50 mmol). La solución se agitó a 0 °C y se trató con metóxido sódico (4 g, 75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 60 °C durante 2 horas. La suspensión lechosa resultante se inactivó con hielo a 0 °C y la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con cloruro sódico saturado (1x25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el residuo bruto que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida ((5% → 20% de EtOAc en hexano) proporcionando 4-bromo-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno (5,80 g, 46% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. m/z (%): 256,1,2 (100%, $M^+ + H$).

Ejemplos 206-207: Los Ejemplos 206-207 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 173 mediante una reacción de acoplamiento entre intermedio de bromotiazol correspondiente y el ácido o ésteres borónicos.

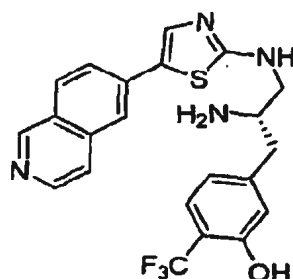
- Ejemplo 206, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** CLEM (M+H), 463 para $C_{22}H_{21}F_3N_4O_2S$ 462,4.



Ejemplo 207, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: Teórico (M+H) 465,1, encontrado 465,1.



Ejemplo 208, 5-((S)-2-amino-3-(5-(isoquinolin-6-yl)thiazol-2-ylamino)propil)-2-(trifluorometil)fenol: El compuesto del epígrafe se preparó tratando Ejemplo 205 con tribromuro de boro como se describe en el siguiente procedimiento. CLEM (M+H), 445,0 para $C_{22}H_{19}F_3N_4OS$ 444,4.

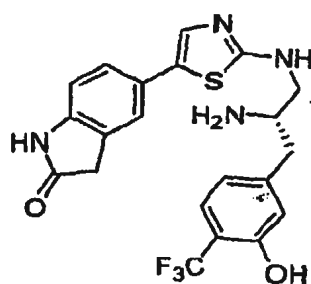


5

A un embudo de fondo redondo de 50 ml se añadieron DCM anhidro (25 ml, 383 mmol) y N-((S)-2-amino-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(isoquinolin-7-il)thiazol-2-amina (0,040 g, 0,086 mmol). La suspensión se agitó a -78 °C y se trató gota a gota mediante jeringa con tribromuro de boro (0,082 ml, 0,86 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante hora y se calentó hasta -12 °C y se agitó durante 1 hora y luego se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ y éter y la fase acuosa separada se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el residuo bruto que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida ((5% → 20% de MeOH en DCM) obteniendo el producto deseado como un sólido blanquecino de 5-((S)-2-amino-3-(5-(isoquinolin-7-il)thiazol-2-ylamino)propil)-2-(trifluorometil)fenol (0,018 g, 46% de rendimiento). m/z (%): 445,4 (100%, $M^+ + H$).

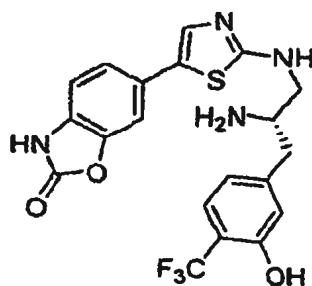
Ejemplos 209-210: Los Ejemplos 209-210 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 208.

Ejemplo 209, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M+H) 449,1 encontrado 449,1.



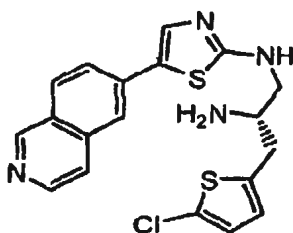
Ejemplo 210, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: Teórico (M+H) 451,1 encontrado 451,1.

20



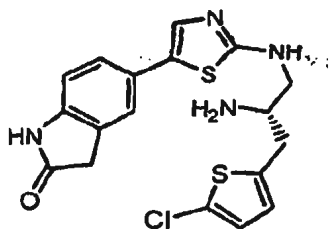
Ejemplos 211-213: Los Ejemplos 211-213 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82.

Ejemplo 211, N-((S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: Teórico (M+H) 401,1 encontrado 401,1.

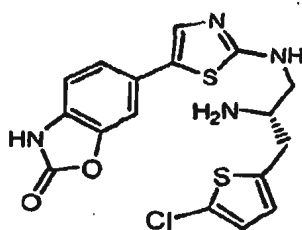


5

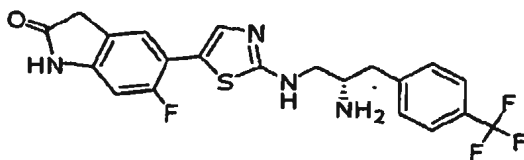
Ejemplo 212, 5-(2-((S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M+H) 405,1 encontrado 405,1.



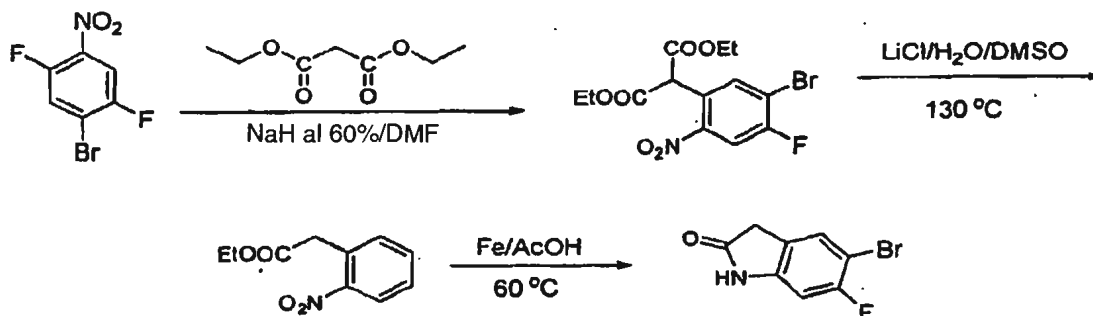
10 **Ejemplo 213, 6-(2-((S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** Teórico (M+H) 407,1 encontrado 407,1.



15 **Ejemplo 214, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-6-fluoroindolin-2-ona:** Este compuesto se sintetizó de una forma similar al Ejemplo 199. El material de partida, 5-bromo-6-fluoroindolin-2-ona, se sintetizó como se muestra en el Esquema 42. EM *m/z*: 451 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,04 - 3,17 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 3H), 3,68 (d, *J*=3,72 Hz, 1H), 3,82 (tt, *J*=7,21, 3,45 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=10,96 Hz 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=8,22 Hz, 2H).



Esquema 42

*2-(5-Bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)malonato de dietilo:*

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (2,3 g, 58 mmol) y 70 ml de DMF a 0 °C. Se añadió entonces, gota a gota éster dietílico del ácido malónico (7 ml, 44 mmol). Después de 30 minutos, se añadió 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzoceno (7 g, 29 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo entonces dos veces con 70 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron y se concentraron dando el producto bruto.

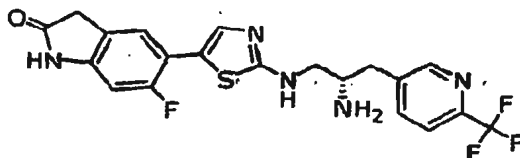
2-(5-Bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etilo:

Se añadieron 50 ml de DMSO, 10 g de LiCl y 1 ml de agua al producto bruto de la reacción anterior. La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente. Se añadieron 70 ml de agua, y la mezcla se extrajo dos veces con 70 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se concentraron y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc/hexano dando 2-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etilo (5,5 g, 61% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,28 (dq, $J=7,28, 7,11$ Hz, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,18 (q, $J=7,03$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=6,53$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,03$ Hz, 1H).

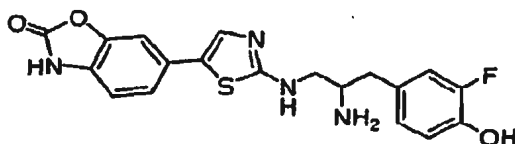
5-Bromo-6-fluoroindolin-2-ona:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 2-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etilo (5,2 g, 17 mmol), hierro (4,7 g, 85 mmol) y 50 ml de AcOH. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró entonces, se disolvió en 100 ml de EtOAc, se filtró y se lavó con 50 ml de una solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 40% de EtOAc/hexano dando 5-bromo-6-fluoroindolin-2-ona (3,4 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. EM m/z : 230 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,49 - 3,54 (m, 2H), 6,77 (d, $J=8,80$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=6,65$ Hz, 1H).

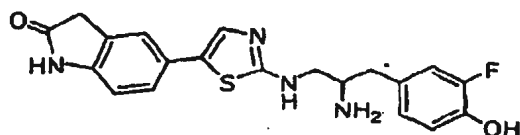
Ejemplo 215, 5-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-6-fluoroindolin-2-ona: El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 214. EM m/z : 452 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,09 - 3,26 (m, 2H), 3,49 - 3,62 (m, 3H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,91 (qd, $J=7,04, 4,30$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=10,95$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=7,24$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J=8,02, 1,57$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).



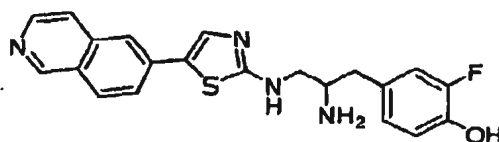
Ejemplo 216, 6-(2-(2-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(2-(2-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Ejemplo 129) (60 mg, 145 μmol) y 3 ml de DCM. La solución se enfrió hasta -78 °C y se trató gota a gota con tribromuro de boro, 1,0 M en DCM (497 μl , 2895 μmol) mediante una jeringa. La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron gota a gota 2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa dando 6-(2-(2-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (20 mg, 35% de rendimiento). EM m/z : 401 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,85 - 2,98 (m, 2H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,62 - 3,71 (m, 2H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,26 (dd, $J=8,02, 1,57$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,38 (d, $J=1,37$ Hz, 1H).



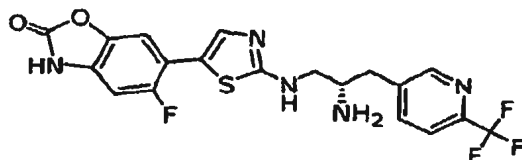
- Ejemplo 217, 5-(2-(2-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 216 usando Ejemplo 130 como material de partida. EM m/z : 399 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,85 - 2,98 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 6,88 - 6,97 (m, 3H), 7,06 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).



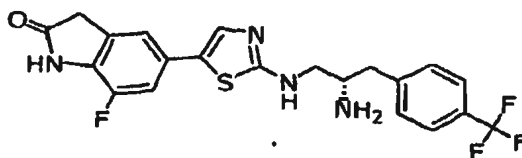
- Ejemplo 218, 4-(2-Amino-3-(5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-ilamino)propil)-2-fluorofenol:** El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 216 usando Ejemplo 131 como material de partida. EM m/z : 395 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,88 - 3,00 (m, 2H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 7,08 (d, $J=12,55$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21-8,29 (m, 2H), 8,37 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=6,53$ Hz, 1H), 9,52 (s, 1H).



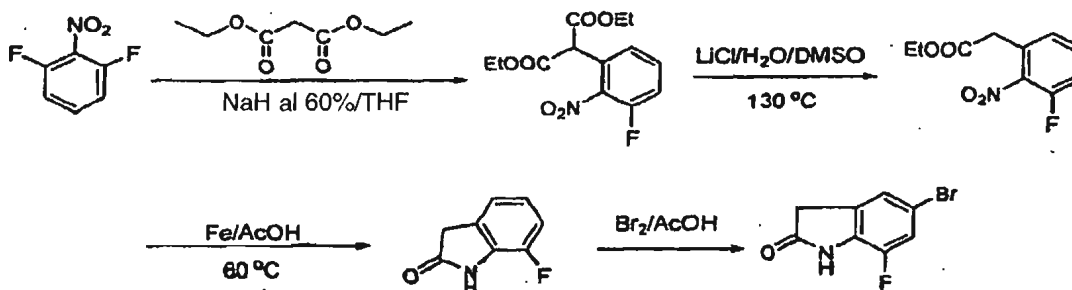
- Ejemplo 219, 6-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 214. EM m/z : 454 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,08 - 3,15 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,89 (tt, $J=7,07$, 3,59 Hz, 1H), 6,97-6,99 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=6,06$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,12$, 1,66 Hz, 1H), 8,71 (d, $J=1,76$ Hz, 1H).



- Ejemplo 220, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-7-fluoroindolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 214. La 5-bromo-7-fluoroindolin-2-ona de partida se preparó como se muestra en el Esquema 43. EM m/z : 451 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,06 (d, $J=7,24$ Hz, 1H), 3,10 - 3,16 (m, 1H), 3,47 - 3,66 (m, 4H), 3,78 (s ancho, 1H), 7,16 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).



Esquema 43

*2-(3-Fluoro-2-nitrofenil)malonato de dietilo:*

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (2,5 g, 62 mmol) y 50 ml de THF a 0 °C. Se añadió entonces, gota a gota éster dietílico del ácido malónico (5,2 ml, 35 mmol). Después de 30 minutos, se añadió 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (5000 mg, 31 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron entonces lentamente 50 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 70 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron y se concentró dando el compuesto del epígrafe como un producto bruto.

2-(3-Fluoro-2-nitrofenil)acetato de etilo:

- 15 Se añadieron 50 ml de DMSO, 5 g de LiCl y 1 ml de agua al producto bruto de la reacción anterior. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se concentraron y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexano dando 2-(3-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etilo (3,5 g, 49% de rendimiento). EM m/z : 228 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,27 (dt, $J=10,07$, 7,09 Hz, 3H), 4,17 (q, $J=7,04$ Hz, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 2H), 7,48 (td, $J=8,12$, 5,28 Hz, 1H).

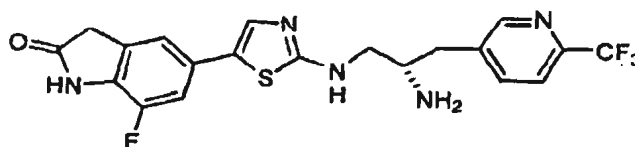
7-Fluoroindolin-2-ona:

- 20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 2-(3-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etilo (3,1 g, 14 mmol), hierro (3,8 g, 68 mmol) y 50 ml de AcOH. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 100 ml de EtOAc, se filtró y se lavó con 50 ml de una solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 40% de EtOAc/hexano dando 7-fluoroindolin-2-ona (1,2 g, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. EM m/z : 152 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,58 (s, 2H), 6,94 - 7,04 (m, 3H).

5-Bromo-7-fluoroindolin-2-ona:

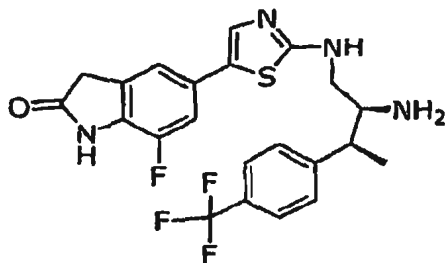
- 30 Se recogió 7-fluoroindolin-2-ona (800 mg, 5293 mmol) en 30 ml de agua en ebullición. Se añadieron, gota a gota, Br_2 (273 μl , 5293 μmol) y KBr (1260 mg, 10586 μmol) en 5 ml de agua durante 10 minutos. Cuando se añadió la solución comenzó a formarse un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla enfrió entonces en un baño de hielo durante 30 minutos, se lavó con 30 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se concentraron y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-35% de EtOAc/hexano dando 5-bromo-7-fluoroindolin-2-ona (913 mg, 75 % de rendimiento). EM m/z : 230 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,58 (s, 2H), 7,20 (dd, $J=10,07$, 0,88 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H).

- 35 **Ejemplo 221, 5-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-7-fluoroindolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 220. EM m/z : 452 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,24-3,06 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 7,22(d, $J=1,17\text{Hz}$, 1H), 7,25(s, 1H), 7,36(s, 1H), 7,85(d, $J=8,22\text{Hz}$, 1H), 8,03(s, 1H), 8,71(s, 1H).



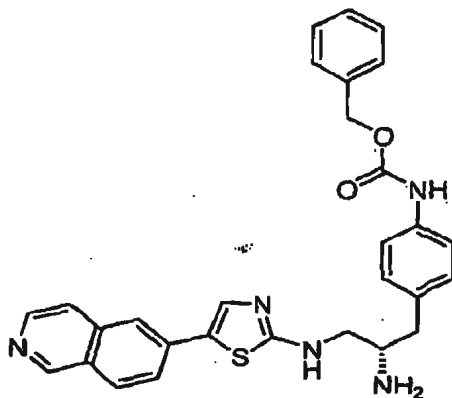
- 40 **Ejemplo 222, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)-7-fluoroindolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 220. EM m/z : 465 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,49 (d, $J=7,04$ Hz, 3H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,64-3,71

(m, 1H), 3,76 (ddd, $J=9,00$, 6,36, 2,64 Hz, 1H), 3,84-3,87 (m, 1H), 7,16 (d, $J=10,96$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).

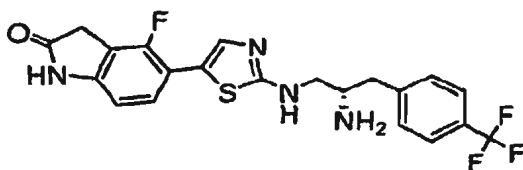


Ejemplo 223, 4-((S)-2-amino-3-(5-(isoquinolin-6-il)tlazol-2-ilamino)propil)fenilcarbamato de bencilo:

- 5 El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82. EM m/z : 510 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,93 - 2,99 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,25 (d, $J=8,61$ Hz, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 5H), 7,47 (d, $J=8,61$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 - 8,22 (m, 1H), 8,24 (d, $J=6,46$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=6,65$ Hz, 1H), 9,49 (s, 1H).



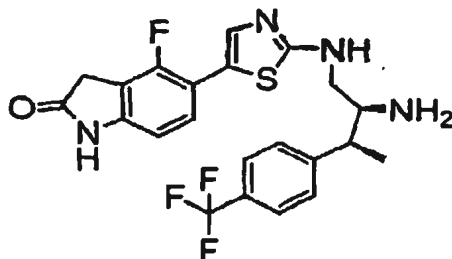
- 10 **Ejemplo 224, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tlazol-5-il)-4-fluoroindolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 220, partiendo de 1,2-difluoro-3-nitrobenceno disponible de forma comercial. EM m/z : 451 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,05 - 3,17 (m, 2H), 3,49-3,68 (m, 4H), 3,82 (dd, $J=7,28$, 3,76 Hz, 1H), 6,77 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=8,03$ Hz, 2H).



15

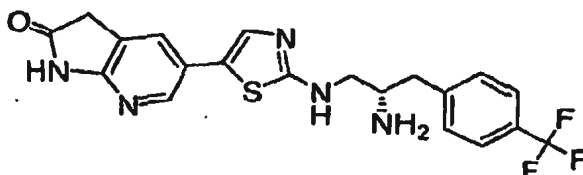
- Ejemplo 225, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tlazol-5-il)-4-fluoroindolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 220, partiendo de 1,2-difluoro-3-nitrobenceno disponible de forma comercial. EM m/z : 465 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,48 (d, $J=7,03$ Hz, 3H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 4H), 3,85 (dd, $J=14,56$, 2,01 Hz, 1H), 6,76 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 8,41 (s, 1H).

20

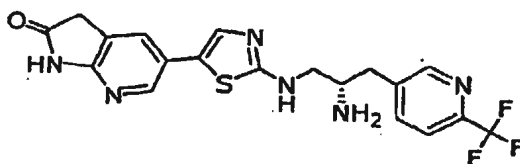


Ejemplos 226-228: Los Ejemplos 226-228 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 199 usando 5-promo-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona disponible de forma comercial para preparar el éster borónico correspondiente como intermedio.

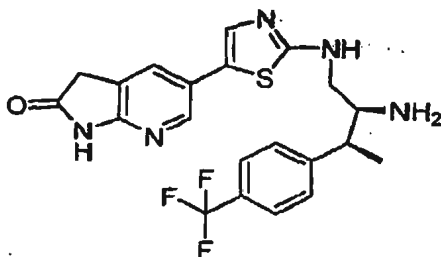
- 5 **Ejemplo 226, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona:** EM m/z : 434 (M+1). RMN de ^1H (400 Hz, CD_3OD) δ ppm 3,05 - 3,18 (m, 2H), 3,49 - 3,57 (m, 1H), 3,62 - 3,70 (m, 3H), 3,80 - 3,87 (m, $J=10,78$, 7,12, 3,81, 3,52 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,69 - 7,77 (m, 3H), 8,13 (d, $J=2,15$ Hz, 1H).



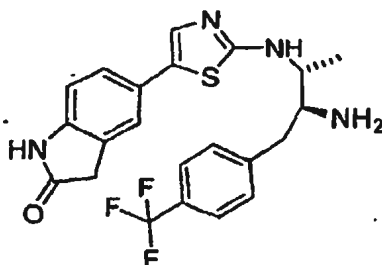
- 10 **Ejemplo 227, 5-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona:** EM m/z : 435 (M+1), RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,09 - 3,16 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,68 - 3,73 (m, 1H), 3,91 (qd, $J=7,04$, 4,11 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,85 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=8,02$, 1,76 Hz, 1H), 8,13 (d, $J=2,15$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=1,56$ Hz, 1H).



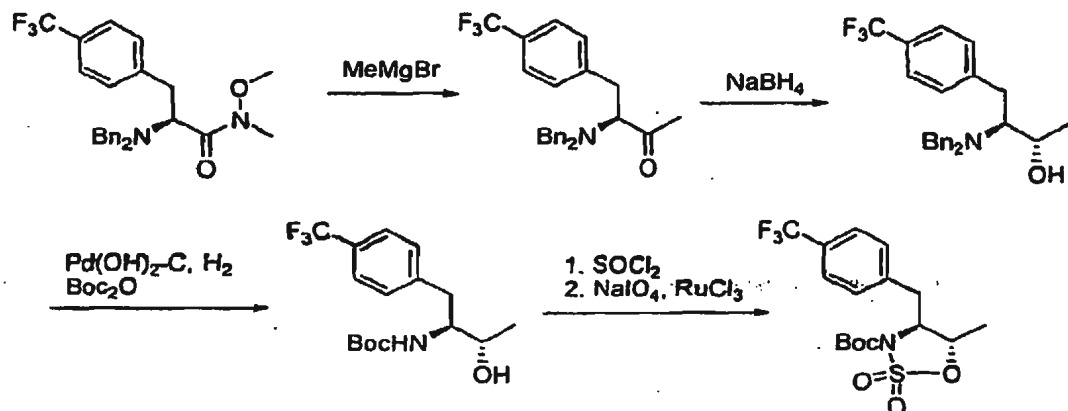
- 15 **Ejemplo 228, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona:** EM m/z : 448 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,45 - 1,52 (m, 3H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 3,61 - 3,89 (m, 6H), 7,39 - 7,59 (m, 3H), 7,72 (d, $J=8,22$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).



- 20 **Ejemplo 229, 5-(2-(2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** El compuesto del epígrafe se preparó usando el sulfamidato cíclico (2S, 3S)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36. El intermedio sulfamidato cíclico (2S,3S)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo se sintetizó como se muestra en el Esquema 44. EMAR 447,14504 (M+H) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ 447,14609. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (d, $J=6,46$ Hz, 3H) 2,60 (dd, $J=13,50$, 9,59 Hz, 1H) 2,96 (dd, $J=13,50$, 4,30 Hz, 1H) 3,25 (ddd, $J=9,19$, 4,50, 4,30 Hz, 1H) 3,55 (s, 2H) 3-74 (s, 1H) 6,83 (d, $J=8,22$ Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,24 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,34 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,59 (d, $J=8,22$ Hz, 3H) 8,27 (s, 1H).
- 25



Esquema 44



(S)-3-Dibencilamino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ona:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía (S)-2-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (10,49 g, 23,0 mmol) se añadió THF (200 ml), y se enfrió el matraz hasta 0 °C. Se añadió, gota a gota durante 10 minutos bromuro de metilmagnesio (3,16 M en éter, 12,7 ml, 40,2 mmol). Después de 2 horas, se añadió gota a gota durante 10 minutos más bromuro de metilmagnesio, 3,16 en éter (12,7 ml, 40,2 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se vertió en cloruro amónico - hielo (200 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se almacenó a -20 °C durante 15 horas. Se formaron cristales laminares la mañana siguiente. La mezcla se separó del sulfato sódico y se evaporó proporcionando un aceite amarillo que cristalizó en el frigorífico durante el fin de semana. El sólido se trituró con hexano y se enfrió a -20 °C antes de filtrar. El producto se obtuvo como un sólido blanco cristalino. El filtrado amarillo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (330 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 70% de EtOAc en hexano proporcionando más producto como un aceite que cristalizó a alto vacío. Los dos lotes se reunieron proporcionando (S)-3-(dibencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ona (8,09 g, 85,6% de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (ES+) $m/z=412,3$ (M+H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,13 (s, 3H) 2,93 (dd, J=13,30, 3,52 Hz, 2H) 3,21 (dd, J=13,30, 9,39 Hz, 1H) 3,50 - 3,60 (m, 3H) 3,82 (d, J=13,69 Hz, 2H) 7,19 - 7,30 (m, 4H) 7,30 - 7,35 (m, 8H) 7,46 (d, J=8,02 Hz, 2H).

- 20 (2S,3S)-3-Dibencilamino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol:

A (S)-3-(dibencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ona (8,00 g, 19,4 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 litro se añadió MeOH (106 ml) y THF (35 ml). La mezcla se enfrió hasta -20 °C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió borohidruro sódico (1,54 g, 40,8 mmol). Después de 50 minutos, se añadió salmuera (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 200 ml). El éter se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó proporcionando una mezcla acuosa/oleosa. La mezcla se recogió en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), y la salmuera se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó hasta un aceite incoloro. El aceite se recogió en hexano y se formó rápidamente un precipitado blanco. El precipitado se disolvió en hexano caliente y se dejó reposar a temperatura ambiente. Se formaron lentamente agujas y se enfrió el matraz a -20 °C durante 16 horas. El sólido se recuperó por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado medio. Se evaporó el filtrado y se recuperaron 1,4 g de aceite incoloro. El aceite se disolvió en 6 ml hexano y se enfrió a -20 °C. Después de 6 horas, el hexano se decantó y el sólido blanco se colocó en bajo alto vacío. Los dos lotes se reunieron proporcionando (2S,3S)-3-(dibencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (7,30 g, 90,8% de rendimiento) como un sólido blanco cristalino. CLEM (ES+) $m/z = 414,3$; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (d, J=6,06 Hz, 3H) 2,67 - 2,75 (m, 1H) 2,76 - 2,88 (m, 1H) 3,15 (dd, J=14,28, 5,67 Hz, 1H) 3,38 (d, J=13,30 Hz, 2H) 3,70 - 3,81 (m, 1H) 3,94 (d, J=13,30 Hz, 2H) 4,13 (s, 1H) 7,16 - 7,35 (m, 12H) 7,57 (d, J=7,83 Hz, 2H).

(2S,3S)-3-Hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo:

En un matraz de 1 litro que contenía (2S,3S)-3-(dibencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (7,30 g, 18 mmol), se añadió hidróxido de paladio, 20% en peso Pd (base seca) sobre carbón, húmedo, tipo Degussa e101 ne/w (1,2 g, 1,8 mmol) y MeOH (200 ml). El matraz se purgó con un globo de hidrógeno y luego se agitó bajo un globo de hidrógeno. Después de 3 horas, se purgó el hidrógeno con una corriente de nitrógeno y se añadieron dicarbonato de di-*t*-butilo (7,7 g, 35 mmol) y DMAP (0,22 g, 1,8 mmol). Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y un embudo de vidrio sinterizado medio proporcionando un filtrado transparente incoloro. El filtrado se evaporó proporcionando un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró con hexano a ebullición y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de colocar en el congelador a -20 °C. Después de 22 horas, se recuperó el sólido por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado medio proporcionando (2S,3S)-3-hidroxi-1-(4-

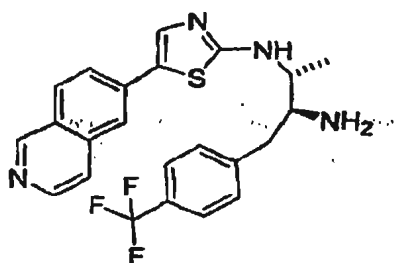
(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,23 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco amorfo. CLEM (ES+) m/z = 234,2 (M-Boc); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, $J=6,26$ Hz, 3H) 1,26 (s, 9H) 2,61 - 2,71 (m, 1H) 3,55 - 3,68 (m, 2H) 4,64 (d, $J=5,28$ Hz, 1H) 6,45 (d, $J=9,19$ Hz, 1H) 7,43 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,61 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

5 (2S,3S)-3-Hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sulfamidato cíclico:

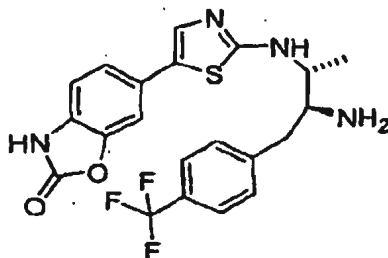
Una solución de (2S,3S)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 6,0 mmol) en 25 ml de DCM y 25 ml de ACN se añadió gota a gota durante 30 minutos por medio de un embudo de adición a una solución de cloruro de tionilo (1,1 ml, 15 mmol) en 25 ml de DCM a -60°C . Después de otros 30 minutos, se añadió piridina (2,4 ml, 30 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se lavó con agua (100 ml) y EtOAc (200 ml) en un embudo de separación. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera/ bicarbonato (1:1, 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0 % a 60 % EtOAc en hexano, proporcionando una mezcla diastereomérica de (2S,3S)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sulfamidito cíclico (1,53 g, 67% de rendimiento) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. CLEM (ES+) m/z = 324,1 (M-tBu). En un matraz de 1 litro que contenía una mezcla diastereomérica de (2S,3S)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sulfamidito cíclico (1,53 g, 4,03 mmol) en 22 ml de ACN y 3 ml de EtOAc se añadió peryodato sódico (0,949 g, 4,44 mmol) en 11 ml de agua y tricloruro de rutenio hidratado (9,09 mg, 0,0403 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se evaporó y el residuo se recogió en EtOAc:salmuera 1:1 (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EA (100 ml), y las fases orgánicas se secaron sulfato sódico y se evaporó proporcionando (2S,3S)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sulfamidato cíclico (1,51 g, 94,7% de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (ES+) m/z = 340,1 (M-tBu); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (d, $J=6,65$ Hz, 3H) 1,53 (s, 9H) 3,05 (d, $J=9,00$ Hz, 1H) 3,36 - 3,43 (m, 1H) 4,21-4,27 (m, 1H) 4,61 (dd, $J=6,46$, 2,93 Hz, 1H) 7,36 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,61 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).

25 **Ejemplos 230-232:** Los Ejemplos 230-232 se sintetizaron de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 229.

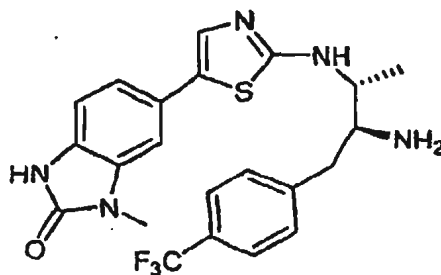
Ejemplo 230, N-((2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: EMAR 443,15099 (M+H) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ 443,15118. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,33 (d, $J=6,46$ Hz, 3H) 2,63 (dd, $J=13,40$, 9,68 Hz, 1H) 2,97 (dd, $J=13,60$, 4,40 Hz, 1H) 3,27 (ddd, $J=9,19$, 4,50, 4,30 Hz, 1H) 3,81 (dt, $J=10,37$, 6,55 Hz, 1H) 7,35 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,54 - 7,73 (m, 6H) 7,90 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 8,49 (d, $J=5,67$ Hz, 1H) 9,16 (s, 1H).



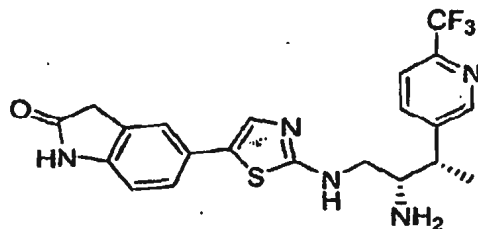
Ejemplo 231, 6-(2-((2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: EMAR 449,12536 (M+H) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 449,12536. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 (d, $J=6,65$ Hz, 3H) 2,57-2,63 (m, 1H) 2,94-3,00 (m, 1H) 3,22 - 3,26 (m, 1H) 3,82-3,90 (m, 1H) 6,98 (d, 1H) 7,17 (dd, $J=8,22$, 1,57 Hz, 1H) 7,24 (d, $J=1,37$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,59 (d, $J=7,83$ Hz, 2H).



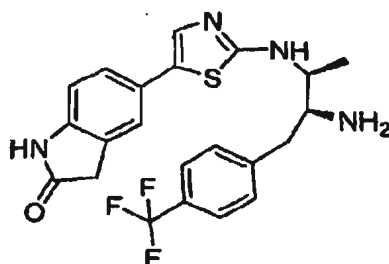
Ejemplo 232, 6-(2-((2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: EM m/z : 462 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,38 (d, $J=7,03$ Hz, 3H), 2,97 (dd, $J=14,31$, 8,78 Hz, 1H), 3,24 (dd, $J=14,56$, 6,02 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,84 - 3,88 (m, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 1H), 7,07 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=8,03$ Hz, 2H).



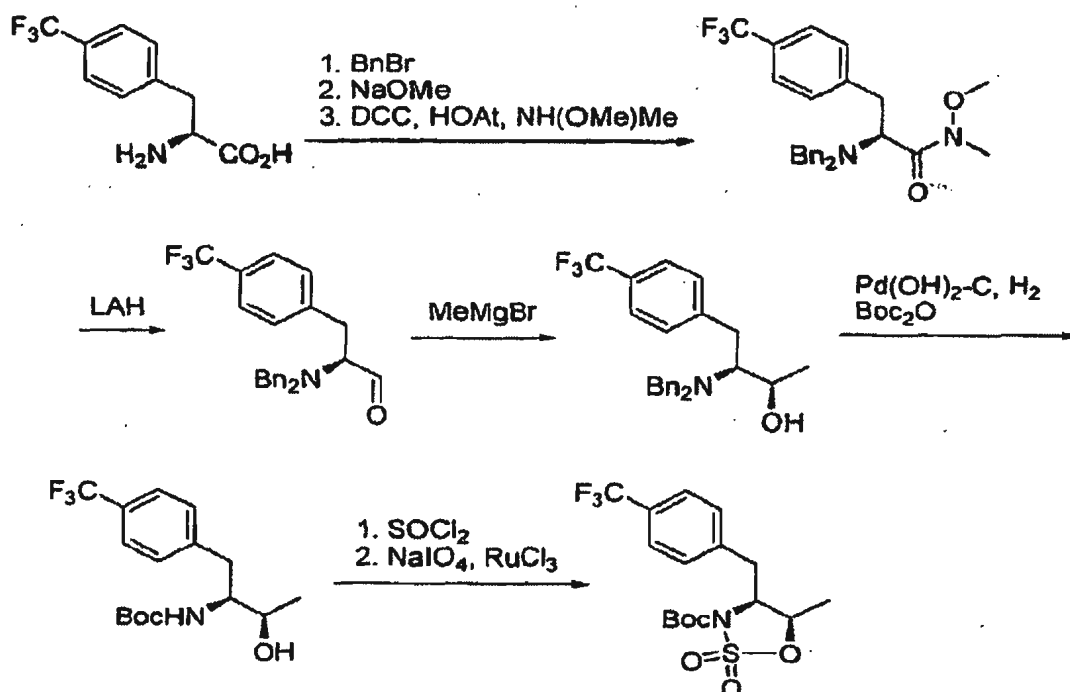
Ejemplo 233, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)butilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 109 usando ácido (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico en lugar de ácido (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrílico como material de partida como se muestra en el Esquema 27. CLEM (M+H) 448 calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_5OS$ 448,14. RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,65 (d, $J=1,6$ Hz, 1H) 7,99 (dd, $J=8,04$, 1,61 Hz, 1H) 7,78 (d, $J=8,18$ Hz, 1H) 7,35 (d, $J=1,61$ Hz, 1H) 7,26 (dd, $J=8,11$, 1,83 Hz, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,86 (d, $J=8,04$ Hz, 1H) 3,48 - 3,58 (m, 1H) 3,35 (s, 2H, parcialmente oscurecido) 3,20-3,26 (m, 1H) 3,00 - 3,11 (m, 1H) 1,93 (s, 1H) 1,43 (d, $J=7,16$ Hz, 3H) los protones NH están oscurecidos por los picos de disolvente.



Ejemplo 234, 5-(2-((2S,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: El compuesto del epígrafe se preparó usando (2S,3R)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sulfamidato cíclico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36. El (2S, 3R)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sulfamidato cíclico se sintetizó como se muestra en el Esquema 45. EMAR 447,14636 (M+H) calculado para $C_{22}H_{21}F_3N_4OS$ 447,14609. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 - 1,35 (m, 3H) 2,71 (dd, $J=13,60$, 8,90 Hz, 1H) 2,98 (dd, $J=13,50$, 5,28 Hz, 1H) 3,22 (ddd, $J=8,75$, 5,33, 3,13 Hz, 1H) 3,54 (s, 3H) 3,66 - 3,72 (m, $J=6,50$, 6,50, 6,36, 2,93 Hz, 1H) 6,83 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,21 - 7,26 (m, 2H) 7,28 (s, 1H) 7,32 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,57 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 8,42 (s, 1H).



Esquema 45



(S)-2-(Dibencilamino)-N-metoxi-N-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 1 litro se añadieron ácido (S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (20,12 g, 86,28 mmol), 1-(bromometil)benceno (35,84 ml, 302,0 mmol), K_2CO_3 (53,66 g, 388,3 mmol) y EtOH (500 ml). La mezcla se calentó a 80 °C bajo un condensador de reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado grueso lavando con EtOAc y se evaporó el filtrado. El residuo se recogió en DCM (500 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta un aceite amarillo. El producto
- 10 bruto se agitó en 6:1:3 (dioxano 360 ml:MeOH 60 ml:NaOH 2N 120 ml, 600 ml) durante 5 horas, se añadieron 200 ml de éter, pero no se separaron las fases. La mezcla se evaporó hasta una solución acuosa y se añadió éter (300 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (100 ml), el éter se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta un aceite amarillo que se usó sin purificación. CLEM m/z 414,2 (M+H).

- 15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron ácido (S)-2-(dibencilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico, DMF (700 ml), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (25,3 g, 259 mmol), TEA (36,0 ml, 259 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (17,6 g, 130 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (26,7 g, 130 mmol) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con 1 l de éter, y el precipitado se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado grueso lavando con éter. El filtrado se lavó con salmuera (4 x 200 ml) y la fase orgánica se hizo pasar de nuevo a través de un embudo de vidrio sinterizado grueso.
- 20 La fase acuosa se extrajo con éter (200 ml), y las fases de éter reunidas se lavaron con salmuera (100 ml) y se hicieron pasar a través de un embudo de vidrio sinterizado grueso. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó proporcionando un aceite amarillo turbio. El aceite se hizo pasar a través de un embudo de vidrio sinterizado medio lavando con éter, y el filtrado se evaporó proporcionando un aceite amarillo transparente. El producto bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 1,5 kg en hexano y eluyó a 400 ml/minuto 0% a 70% de EtOAc en hexano proporcionando (S)-2-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida
- 25 (26,52 g, 67,3% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. CLEM (ES+) m/z = 457,3 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DM SO}-d_6$) δ ppm 2,50 (dt, $J=3,67, 1,79$ Hz, 3H) 3,09 - 3,19 (m, 3H) 3,31 (s, 3H) 3,68 - 3,76 (m, 2H) 3,77 - 3,85 (m, 2H) 7,16 - 7,34 (m, 12H) 7,63 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).

(S)-2-(Dibencilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanal:

- 30 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron (S)-2-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (6,22 g, 13,6 mmol), THF (100 ml) y solución 1,0 M de LAH en THF (27,3 ml, 27,3 mmol), gota a gota a 0 °C. Después de 30 minutos, la TLC (hexanos:EtOAc 2:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se inactivó mediante adición gota a gota de agua (6,82 ml), NaOH 2N (6,82 ml) y agua (9,83 ml). Los sólidos se separaron por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado medio. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó proporcionando (S)-2-(dibencilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanal (4,51 g,
- 35

83,3% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. CLEM (ES+) m/z = 398,2. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,96 (dd, $J=13,89$, 5,67 Hz, 1H) 3,18 (dd, $J=13,89$, 7,43 Hz, 1H) 3,52 - 3,55 (m, 1H) 3,66 - 3,72 (m, 2H) 3,82 - 3,88 (m, 2H) 7,21 - 7,33 (m, 12H) 7,50 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 9,74 (s, 1H).

(2R,3S)-3-(Dibencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol:

- 5 Se añadió éter (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía (S)-2-(dibencilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanal (4,51 g, 11,3 mmol). La mezcla se enfrió hasta -78°C , y se añadió, gota a gota durante 15 minutos bromuro de metil magnesio (3,16 M éter, 35,9 ml, 113 mmol). Después de 5 horas, se añadió gota a gota cloruro amónico (50 ml) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml), se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía a través de una columna de 300 g eluyendo con un gradiente de 0% a 70% de EtOAc en hexano, proporcionando (2R,3S)-3-(dibencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil) butan-2-ol (3,09 g, 65,9% de rendimiento) como un aceite amarillo. CLEM (ES+) m/z = 414,3 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 - 1,28 (m, 3H) 2,84 - 2,94 (m, 2H) 3,08 (dd, $J=12,81$, 6,36 Hz, 1H) 3,66 - 3,76 (m, 4H) 4,03 (dt, $J=10,66$, 6,41 Hz, 1H) 7,15 - 7,28 (m, 12H) 7,51 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

- 15 *(2S,3R)-3-Hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo:*

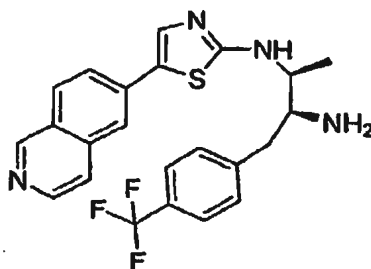
- En un matraz de 1 litro que contenía (2R,3S)-3-(dibencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (3,09 g, 7,5 mmol), se añadió hidróxido de paladio, 20% en peso de Pd (base seca) sobre carbón, húmedo, tipo Degussa e101 ne/w (0,52 g, 0,75 mmol) y MeOH (70 ml). Se purgó el matraz con un globo de hidrógeno y luego se agitó bajo un globo de hidrógeno. Después de 3 horas, se purgó el hidrógeno con una corriente de nitrógeno y se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,3 g, 15 mmol) y DMAP (0,091 g, 0,75 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc proporcionando un filtrado transparente incoloro que se evaporó hasta un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de colocar en el congelador a -20°C . Después de 16 horas, se recuperó el sólido por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado medio proporcionando (2S,3R)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,922 g, 77% de rendimiento) como un sólido blanco cristalino. CLEM (ES+) m/z = 234,2 (M-Boc). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,08 (d, $J=6,06$ Hz, 3H) 1,22 (s, 9H) 2,56 (dd, $J=13,50$, 10,56 Hz, 1H) 3,09 (dd, $J=13,40$, 2,64 Hz, 1H) 3,40 - 3,54 (m, 2H) 4,72 (d, $J=5,48$ Hz, 1H) 6,59 (d, $J=9,19$ Hz, 1H) 7,39 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,59 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

(2S,3R)-3-Hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo sulfamidato cíclico

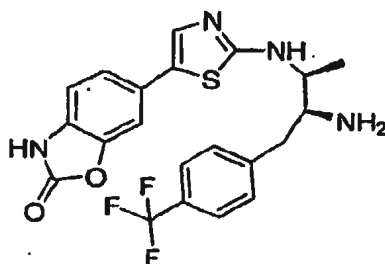
- En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron cloruro de tionilo (1,05 ml, 14,4 mmol) y DCM (33 ml). La mezcla se enfrió hasta -60°C . Se añadió (2S,3R)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,922 g, 5,77 mmol) gota a gota en DCM-ACN (1:1 40 ml) durante 25 minutos. Después de 30 minutos, se añadió piridina (2,33 ml, 28,8 mmol). Después de 16 horas, se evaporó la mezcla y el residuo se recogió en salmuera:EtOAc (1:1, 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), cloruro amónico (50 ml) y salmuera (50 ml), y luego se secó sobre sulfato sódico, se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice rellena Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de 0% a 100% de EtOAc en hexano, dando el sulfamidito intermedio como una mezcla de diastereómeros que se usó sin purificación adicional (1,31 g, 59,9% de rendimiento). A una solución de los sulfamiditos (1,31 g, 3,45 mmol) en 40 ml ACN y 8 ml EtOAc a 0°C se añadió peryodato sódico (0,812 g, 3,80 mmol) en 20 ml agua, seguido por tricloruro de rutenio hidratado (7,8 mg, 0,0345 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se evaporó, y el residuo se recogió en salmuera:EtOAc (1:1, 200 ml), y se lavó con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó proporcionando (2S,3R)-3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil) butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sulfamidato cíclico (1,36 g, 99,6% de rendimiento) como un sólido blanco amorfo. CLEM (ES+) m/z = 340,1 (M-tBu). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (s, 9H) 1,53 (d, $J=6,46$ Hz, 3H) 3,02 - 3,16 (m, 2H) 4,53 (ddd, $J=9,49$, 5,18, 4,89 Hz, 1H) 5,12 (dd, $J=6,46$, 4,50 Hz, 1H) 7,40 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,57 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).

- 45 **Ejemplos 235-237:** Los Ejemplos 235-237 se sintetizaron de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 234.

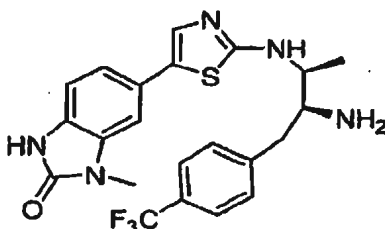
- Ejemplo 235, N-((2S,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** EMAR 443,15267 (H+H) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ 443,15118. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (t, $J=6,06$ Hz, 3H) 2,72 (dd, $J=13,50$, 8,80 Hz, 1H) 2,98 (dd, $J=13,50$, 5,28 Hz, 1H) 3,25 (ddd, $J=8,66$, 5,62, 2,74 Hz, 1H) 3,74 (qd, $J=6,62$, 2,64 Hz, 1H) 7,32 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,56 (s, 1H) 7,58 (d, $J=7,43$ Hz, 3H) 7,67 (s, 1H) 7,73 (dd, $J=8,61$, 1,76 Hz, 1H) 7,91 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 8,49 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 9,16 (s, 1H).



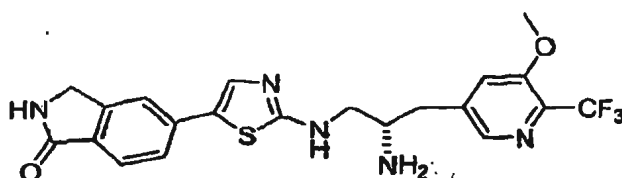
Ejemplo 236, 6-(2-((2S,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: EMAR 449,12438 (M+H) calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$ 449,12536. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (d, $J=6,65$ Hz, 3H) 2,70 (dd, $J=13,50$, 9,00 Hz, 1 H) 2,97 (dd, $J=13,69$, 5,28 Hz, 1H) 3,21 (ddd, $J=8,75$, 5,33, 2,93 Hz, 1H) 3,65-3,70 (m, 1H) 6,98 - 7,02 (d, 1H) 7,19 (dd, $J=8,12$, 1,66 Hz, 1H) 7,27 (s, 1H) 7,32 (d, $J=7,82$ Hz, 2H) 7,57 (d, $J=8,02$ Hz, 2H).



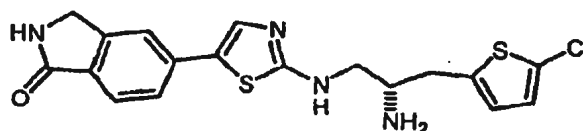
Ejemplo 237, 6-(2-((2S,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)thiazol-5-il)-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: EM m/z : 462 (M+1). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,44 (d, $J=6,85$ Hz, 3H), 2,99 (dd, $J=14,38$, 8,51 Hz, 1 H), 3,26 (d, $J=5,48$ Hz, 1H), 3,40 - 3,45 (m, 3H), 3,83 (dt, $J=8,41$, 5,87 Hz, 1H), 4,03 - 4,10 (m, 1H), 7,08 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 7,17 - 7,20 (m, 1H), 7,25 (d, $J=1,37$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,02$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=8,22$ Hz, 2H).



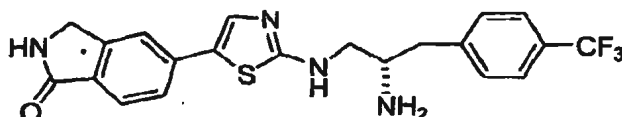
Ejemplo 238, 5-(2-((S)-2-amino-3-(5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)thiazol-5-il)isoindolin-1-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 173 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona en lugar de ácido isoquinolin-6-ilborónico. La 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona se preparó de una forma similar a la descrita en el Esquema 1 haciendo reaccionar 5-bromoisoindolin-1-ona con bis(pinacolato)diboro. La 5-bromoisoindolin-1-ona se preparó de acuerdo con procedimientos para la preparación de isoindolin-1-ona análogos descritos en el documento WO 2006/012374A1. CLEM (M+H) 464, calculado para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2S$ 463,5.



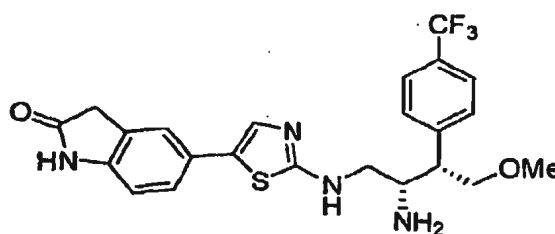
Ejemplo 239, 3,5-(2-((S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)propilamino)thiazol-5-il)isoindolin-1-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 238. CLEM (M+H) 405, calculado para $C_{18}H_{17}ClN_4OS_2$ 404,1.



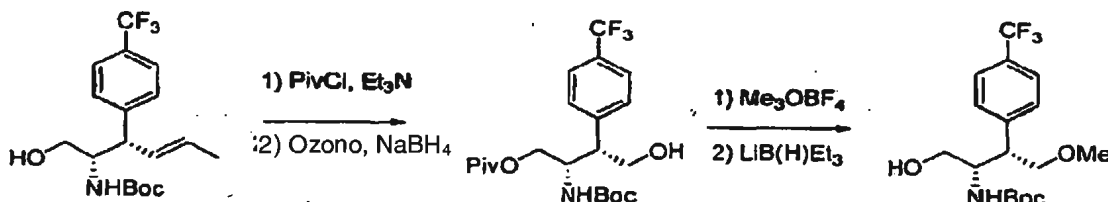
Ejemplo 240, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)isoindolin-1-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 238. CLEM (M+H) 433 calculado para C₂₁H₁₉F₃N₄O₃ 432,5.



Ejemplo 241, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 158 usando (2S,3S)-1-hidroxi-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)-butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de pivalato de (2S,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo como se muestra en el Esquema 36. El (2S,3S)-1-hidroxi-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo se sintetizó como se muestra en el Esquema 46. EM *m/z*: 477 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,66 (d, *J*=8,03 Hz, 2H) 7,51-7,59 (m, 2H) 7,38 (s, 1H) 7,23 - 7,34 (m, 2H) 6,88 (d, *J*=8,03 Hz, 1H) 3,67 - 3,87 (m, 2H) 3,43 - 3,52 (m, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,18 - 3,29 (m, 1H) 3,16 (q, *J*=6,02 Hz, 1H).



Esquema 46



(2S,3S)-1-Hidroxi-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

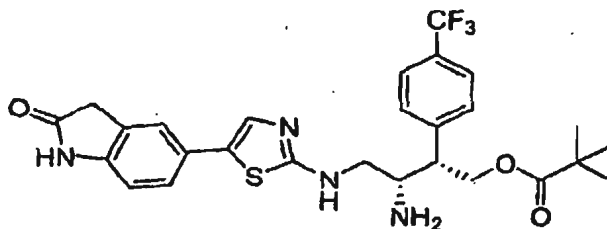
Se recogió (2S,3S,E)-1-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,35 g, 6,5 mmol) en 60 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron TEA (2,7 ml, 20 mmol), cloruro de pivaloilo (0,97 ml, 7,8 mmol) y N, N-dimetilpiridin-4-amina (0,040 g, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. La reacción se inactivó con 50 ml de NaHCO₃ acuoso y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se repartió y la porción acuosa se extrajo con 50 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida proporcionó un sólido amarillo que se recogió en EtOAc al 10 %/hexanos y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando pivalato de (2S,3S,E)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enilo (1,8 g, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

Se recogió pivalato de (2S,3S,E)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enilo (1,8 g, 4,1 mmol) en 40 ml de MeOH:CH₂Cl₂ 1:1 y se enfrió hasta -78 °C. Se burbujó ozono a través de la mezcla hasta persistencia del color azul. Se burbujó entonces nitrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos. Se añadió borohidruro sódico (0,77 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con 40 ml de NH₄Cl acuoso. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo tres veces con 40 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida proporcionó pivalato de (2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (1,8 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco cristalino.

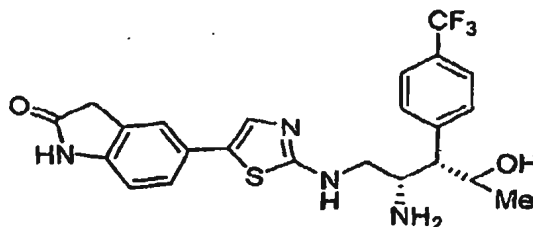
Se recogió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,3 g, 16 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 . Se añadió un aceptor de protones (3,3 g, 16 mmol) y pivalato de (2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (2,25 g, 5,2 mmol) a la mezcla en 15 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla protegió de la luz y se agitó durante 3 horas. La mezcla se inactivó cuidadosamente con 70 ml de HCl acuoso al 10% y se extrajo tres veces con 100 ml de CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% a 25% de EtOAc/hexanos) proporcionaron pivalato de (2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (1,4 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 4,42 -4,32 (m, 2H) 4,15 -4,00 (m, 2H) 3,73 - 3,63 (m, 2H) 3,34 (s, 3H) 1,35 (s, 9H) 1,19 (s, 9H).

Se recogió pivalato de (2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilo (1,5 g, 3,4 mmol) en 30 ml de THF y se enfrió hasta -78°C . Se añadió lentamente a la mezcla superhidruro, 1,0 M en THF (8,4 ml, 8,4 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla se calentó hasta 0°C . Después de 30 minutos, la mezcla se inactivó con 20 ml de NH_4Cl acuoso. La mezcla se extrajo dos veces con 30 ml de EtOAc y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 20 ml de salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20% a 50% de EtOAc/hexanos) proporcionaron (2S,3S)-1-hidroxi-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,85 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,57 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,39 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 4,84 (s, 1H) 4,02 - 3,91 (m, 1H) 3,78 - 3,59 (m, 4H) 3,39 (s, 3H) 3,30 - 3,22 (m, 1H) 2,83-2,76 (m, 1H) 1,33 (s, 9H).

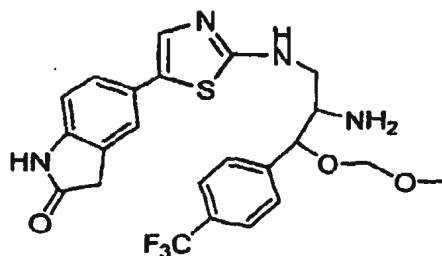
Ejemplo 242, pivalato de (2S,3S)-3-amino-4-(5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-2-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 158. EM m/z : 554 ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,72-2,67 (m, 3H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,53 -2,95 (m, 6H), 0,96 (s, 9H).



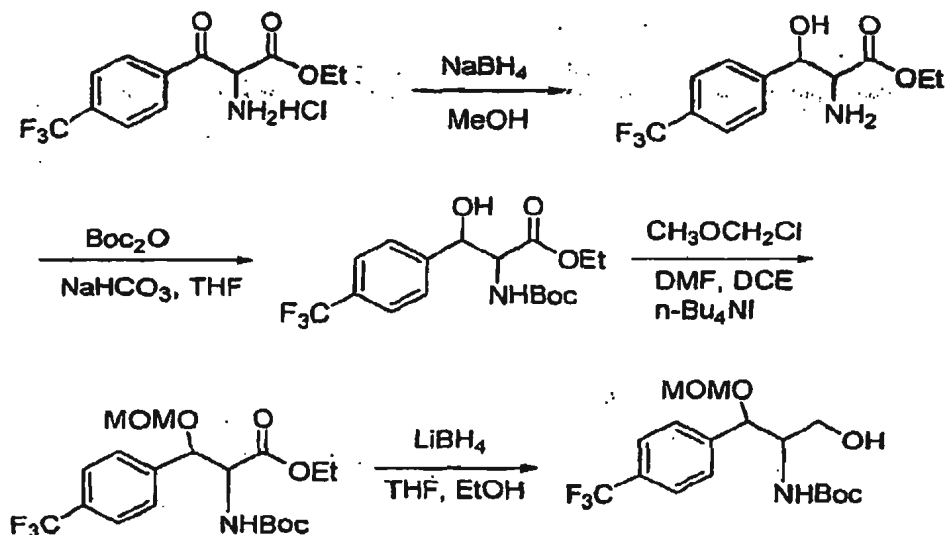
Ejemplo 243, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar al Ejemplo 158 partiendo de (2S,3S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como se muestra en el Esquema 36. Después de una oxidación con peryodinato de Dess-Martin, se convirtió (2S,3S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo a (2S,3S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo. El aldehído (2S,3S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo reaccionó con bromuro de metilmagnesio para generar (2S,3S,4S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como intermedio para la reacción de Suzuki con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona conduciendo al producto final. EM m/z : 477 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,68 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,54 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J=1,56$ Hz, 1H) 7,26 (dd, $J=8,12$, 1,86 Hz, 1H) 6,87 (d, $J=8,22$ Hz, 1H) 4,39 (dd, $J=9,00$, 6,06 Hz, 1H) 3,77-3,82 (m, 1H) 3,41 (dd, $J=13,69$, 5,28 Hz, 1H) 3,37 (s, 3H) 3,20 (dd, $J=13,50$, 8,02 Hz, 1H) 2,92 (dd, $J=9,00$, 3,52 Hz, 1H) 1,08 (d, $J=6,26$ Hz, 3H).



Ejemplo 244, 5-(2-(2-amino-3-(metoximetoxi)-3-(4-trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Este compuesto se sintetizó de una forma similar al Ejemplo 241 usando el intermedio alcohol protegido con Boc 3-hidroxi-1-(metoximetoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo que se sintetizó como se muestra en el Esquema 47. CLEM (API-ES) m/z : 493. ($M^+ + H$).



Esquema 47



2-Amino-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo:

- 5 Se preparó clorhidrato de 2-amino-3-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (20,00 g, 64,17 mmol) como se describe por Singh, J., Tetrahedron Letters 34 (2), 211-214 (1993), se cargó en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se mezcló con MeOH (160 ml). Se añadió borohidruro sódico (3,641 g, 96,25 mmol) a la mezcla anterior lentamente a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento después de la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró a través de una columna de gel de sílice en un embudo. Se lavó el gel de sílice con 10% de MeOH (NH₃ 2,0M)-CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se trituró con 25% de EtOAc-Hexano proporcionando el producto puro como un sólido blanco. CLEM (API-ES) *m/z* (%): 278 (M⁺+H).

2-(terc-Butoxicarbonil)-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo:

- 15 A una solución de 2-amino-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (7,27 g, 26,2 mmol) en THF (50 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,87 g, 31,5 mmol) y bicarbonato sódico (4,35 g, 52,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y el sólido se filtró a través de un embudo. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto como un sólido blanco. CLEM (API-ES) *m/z* (%): 278 (M⁺+H-100).

2-(terc-Butoxicarbonil)-3-(metoximetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo:

- 20 A una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (9,25 g, 24,5 mmol) en DMF (3,78 ml, 49,0 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió yoduro de tetra-*n*-butilamonio (9,51 g, 25,7 mmol), éter clorometil metílico (5,59 ml, 73,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (12,8 ml, 73,5 mmol). La mezcla se calentó de forma gradual hasta 45 °C y se agitó durante la noche. El producto bruto se concentró a vacío, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: 16%-20%-25% de EtOAc-Hexano. El producto se obtuvo como un sólido blanco. CLEM (API-ES) *m/z* (%): 322 (M+1-100).

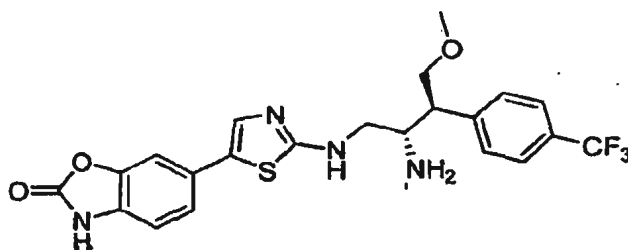
3-Hidroxi-1-(metoximetoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2ilcarbamato de terc-butilo:

- 30 A una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoximetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (8,30 g, 20 mmol) en THF (100 ml) y EtOH (35 ml, 591 mmol) se añadió borohidruro sódico, solución 2,0 M en THF (20 ml, 39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con ácido cítrico al 5% en agua. La mezcla resultante se concentró a vacío, y el residuo se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃.

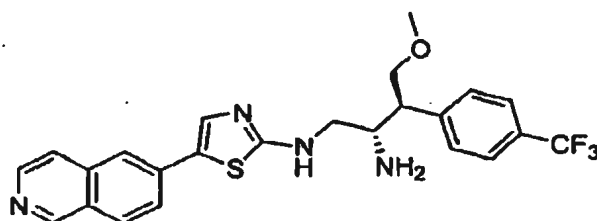
saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El producto se obtuvo como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z (%): 280 ($M+1$ -100).

Ejemplos 245-247: Los Ejemplos 245-247 se sintetizaron de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 241.

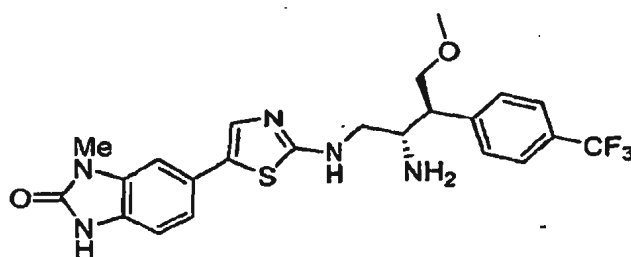
- 5 **Ejemplo 245, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** EMAR ($M+1$): Calculado 479,13592, encontrado 479,14337. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,23 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,6 Hz, 1H) 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 3,86 - 3,81 (m, 1H) 3,78 - 3,73 (m, 1H) 3,53 - 3,44 (m, 2H) 3,35 (s, 3 H) 3,23 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H) 3,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).



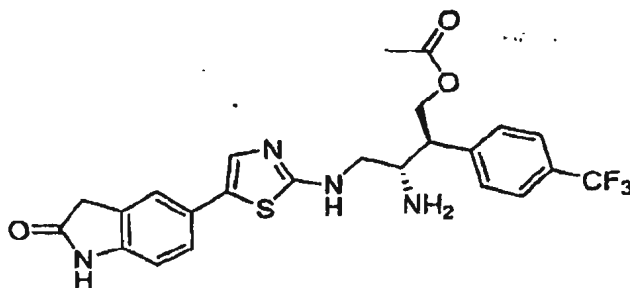
- 10 **Ejemplo 246, N-((2S,3S)-2-amino-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina:** EMAR EM($M+1$): Calculado 473,16174, encontrado 473,17425; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,17 (s, 1H) 8,49 (d, $J=5,87$ Hz, 1H) 7,90 (d, $J=8,61$ Hz, 1H) 7,55 - 7,74 (m, 6H) 7,42 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 3,66 - 3,77 (m, 2H) 3,62 (dd, $J=12,72$, 3,91 Hz, 1H) 3,49 (td, $J=7,34$, 4,11 Hz, 1H) 3,34 - 3,39 (m, 3H) 3,26 (dd, $J=12,81$, 7,73 Hz, 1H) 3,01 (q, $J=6,26$ Hz, 1H).



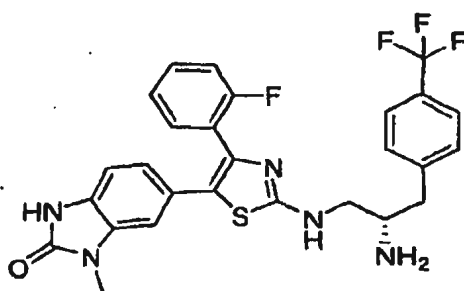
- 15 **Ejemplo 247, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-4-metoxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:** EMAR ($M+1$): Calculado 492,16756, encontrado 492,18182; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,90 (s ancho, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,96 (1H, $J = 8,2$ Hz), 3,78-3,43 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H).
- 20



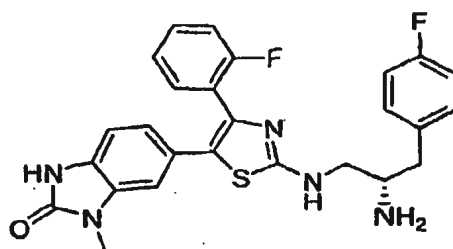
- 25 **Ejemplo 248, acetato de ((2S,3S)-3-amino-4-(5-(2-oxoindolin-5-il)thiazol-2-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butilo:** El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 243. EM m/z : 506 ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1 H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,54-5,44 (m, 2H), 3,57-3,13 (m, 6H), 1,95 (s, 3H).



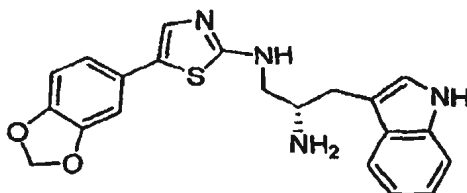
Ejemplo 249, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(2-fluorofenil)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: CLEM (M+H) 542 calculado para $C_{27}H_{24}F_4N_5OS$ 542,16. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (d, $J=8,22$ Hz, 2H) 7,51 (d, $J=8,02$ Hz, 2H) 7,33-7,42 (m, 2H) 7,16 (t, $J=7,53$ Hz, 1H) 7,10 (t, $J=9,10$ Hz, 1H) 6,85 - 6,95 (m, 2H) 6,81 (s, 1H) 3,60 (dd, $J=6,85$, 4,30 Hz, 1H) 3,50 - 3,57 (m, 1H) 3,35 - 3,45 (m, 1H) 3,21 (s, 3H) 3,05 (dd, $J=13,69$, 6,85 Hz, 1H) 2,90 (dd, $J=13,79$, 7,14 Hz, 1H).



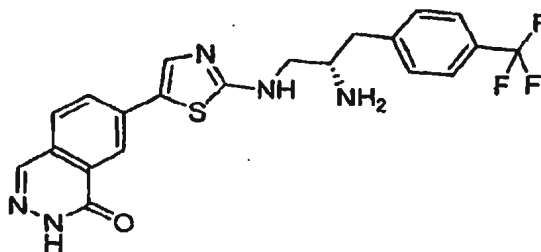
Ejemplo 250, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propilamino)-4-(2-fluorofenil)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: CLEM (M+H) 492 calculado para $C_{26}H_{24}F_2N_5OS$ 492,17. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,35-7,41 (m, 2H) 7,28 - 7,34 (m, 2H) 7,16 (t, $J=7,53$ Hz, 1H) 7,02 - 7,13 (m, 3 H) 6,85 - 6,94 (m, 2H) 6,82 (s, 1H) 3,50 - 3,58 (m, 2H) 3,38 - 3,44 (m, 1H) 3,35 - 3,37 (m, 1H) 2,96 (dd, 3 H) 2,82 (dd, 1H).



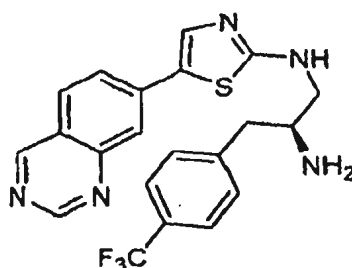
Ejemplo 251, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)thiazol-2-amina: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 35. CLEM (M+1) 393 calculado para $C_{21}H_{21}N_4O_2S$ 393,5.



Ejemplo 252, 7-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)ftalazín-1 (2H)-ona: El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 82. CLEM (M+1) 446 calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_5OS$ 446,5.



Ejemplo 253, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-amina: CLEM (API-ES) m/z (%): 429,5 (100%, $M+H$). Este compuesto se sintetizó en cuatro etapas partiendo de 7-bromoquinazolin-2-amina.



5

7-Bromo-2-yodoquinazolina:

A una suspensión agitada de 7-bromoquinazolin-2-amina (1,30 g, 5802 μmol) en THF (475 μl , 5802 μmol) se añadió CuI (1105 mg, 5802 μmol) y nitrito de isoamilo (3897 μl , 29010 μmol), y la mezcla en conjunto se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc y HCl (ac) 1N. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el residuo bruto que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (sistema ISCO Combiflash, hexanos puros $\rightarrow$ 20% de etilo acetato en hexanos) obteniendo el producto deseado 7-bromo-2-yodoquinazolina (0,50 g, 26 %) como un sólido amarillo pálido. CLEM (API-ES) m/z (%): 335,9 (100%, M^++H).

10

7-Bromoquinazolina:

A una mezcla de 7-bromo-2-yodoquinazolina (69 mg, 206 μmol), trifenilfosfina (5,4 mg, 21 μmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,2 mg, 14 μmol) en DMF (4,0 ml) se añadió TEA (72 μl , 515 μmol) y ácido fórmico (9,5 μl , 247 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se disolvió en DCM y se mezcló con SiO_2 . El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM puro $\rightarrow$ 3% de MeOH en DCM) obteniendo el producto deseado 7-bromoquinazolina (22 mg, 51%) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z (%): 210,0 (100%, M^++H).

20

5-(Quinazolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:

A una mezcla agitada de LiCl secado a la llama (45 mg, 1052 μmol), 7-bromoquinazolina (22 mg, 105 μmol) y Pd (Ph_3P)₄ (6,1 mg, 5,3 μmol), se añadió una solución de 5-(tributilestannil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (77 mg, 158 μmol) en DMF (1,50 ml, 19372 μmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo bruto se disolvió en DCM y se mezcló con SiO_2 . El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM puro $\rightarrow$ 5% de MeOH en DCM) seguido por lavado con éter obteniendo el producto deseado 5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (16 mg, 46%) como un sólido amarillo pálido. CLEM (API-ES) m/z (%): 329,4 (100%, M^++H).

25

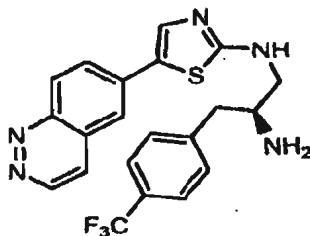
N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-amina:

A una mezcla naranja agitada de 5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (22 mg, 67 μmol) y Cs_2CO_3 (44 mg, 134 μmol) en DMF (1,0 ml) se añadió lentamente una solución del sulfamidato cíclico (38 mg, 100 μmol) en DMF (0,5 ml) a 50 °C. La mezcla amarillo claro resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C y luego se diluyó con EtOAc y HCl acuoso 1N y se agitó la mezcla en conjunto a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el residuo bruto que se recogió en una solución de DCM (1,5 ml) y se añadió lentamente TFA (1,5 ml). La solución en conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo bruto se disolvió en DCM y se mezcló con sílice. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM puro $\rightarrow$ 10% de MeOH en DCM) obteniendo N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-amina (12 mg, 42%) como un sólido amarillo.

35

40

Ejemplo 254, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(cinolin-6-il)tiazol-2-amina: CLEM (API-ES) m/z (%): 430,5 (100%, $M^+ + H$). El compuesto del epígrafe se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 253. Se usó 5-(cinolin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como intermedio en lugar de 5-(quina-zolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo. El 5-(cinolin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo se sintetizó en dos etapas partiendo de 6-bromo-4-clorocinolina.



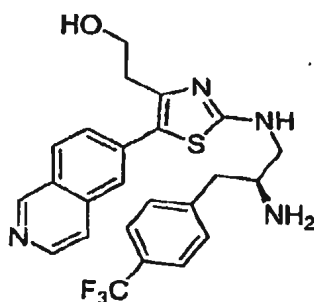
6-Bromocinolina:

A una mezcla agitada de bis(pinacolato)diboro (6,4 g, 25 mmol), acetato potásico (6,8 g, 69 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (0,50 g, 0,69 mmol) y 6-bromo-4-clorocinolina (5,60 g, 23 mmol) se añadió DMF (50,00 ml, 646 mmol) y la mezcla en conjunto se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar y comprobar por CL-EM, se concentró la mezcla con sílice y se purificó con ISCO (40 g, hexanos/EA, 1:0 hasta 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 6-bromocinolina (1,48, 31%) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z (%): 210,0 (100%, $M^+ + H$).

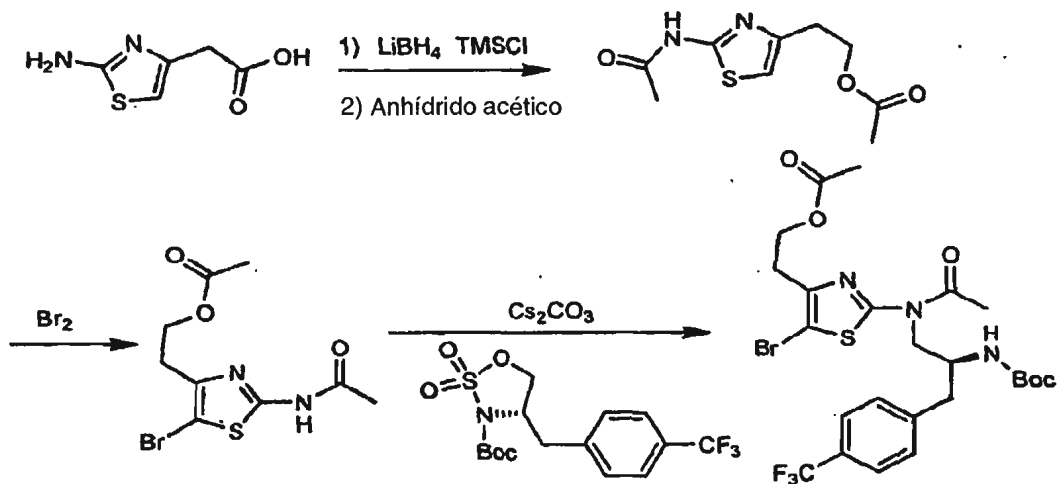
5-(Cinolin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

El compuesto del epígrafe (0,24 g, 60 %) se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 253 a partir de 6-bromocinolina (0,25 g, 1,0 mmol) y 5-(tributilestannil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,90 g, 1,5 eq). CLEM (APF-ES) m/z (%): 329,4 (100%, $M^+ + H$).

Ejemplo 255, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)etanol: Este compuesto se sintetizó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 56 usando acetato de (S)-2-(5-bromo-2-(N-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamido)tiazol-4-il)etilo para acoplarse con ácido isoquinolin-6-ilborónico. El acetato de (S)-2-(5-bromo-2-(N-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamido)tiazol-4-il)etilo se sintetizó como se muestra en el Esquema 46. CLEM (API-ES) m/z (%): 473,5 (100%, $M^+ + H$).



Esquema 46



Acetato de 2-(2-acetamidotiazol-4-il)etilo:

- 5 A una solución de borohidruro de litio (4,1 g, 190 mmol) en 100 ml de THF a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió clorotrimetilsilano (27,0g,253 mmol) mediante un embudo de adición. Se formó un precipitado rápidamente. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos más antes de añadir, en porciones ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)acético (10,0 g, 63 mmol). Después de la adición, se retiró el baño de agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con anhídrido acético (100 ml) y se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. El anhídrido acético se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo bicarbonato sódico saturado y la mezcla se extrajo en EtOAc (2x100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. El sólido recogido se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice 50% de EtOAc en hexano como eluyente proporcionando acetato de 2-(2-acetamidotiazol-4-il)etilo (0,61g, rendimiento = 4,2%) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z (%): 229,1 (100%, $M^+ + H$).

15 Acetato de 2-(2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)etilo:

- Se añadió gota a gota Br_2 (0,46 g, 2,9mmol) a acetato de 2-(2-acetamidotiazol-4-il)etilo (0,60 g, 2,6 mmol) en 20 ml de AcOH. La reacción fue instantánea. Se evaporó el ácido acético de la reacción y se añadió lentamente al residuo bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se obtuvo acetato de 2-(2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)etilo (0,6 g, rendimiento=74,3%) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z (%): 309,0 (100%, $M^+ + H$).

Acetato de (S)-2-(5-bromo-2-(N-(2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamido)tiazol-4-il)etilo:

- A una solución de acetato de 2-(2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)etilo (180 mg, 586 μ mol) en 3,0 ml de DMF se añadió CS_2CO_3 (382 mg, 1172 μ mol). La mezcla se calentó hasta 55 °C y se añadió en porciones en sulfamidato cíclico (268 mg, 703 μ mol). La reacción se completó en 90 minutos a 55 °C. Después se completó la reacción, El disolvente se evaporó, el residuo se recogió en 50 ml de EtOAc, y el matraz se empapó en un baño de hielo agua durante 5 minutos. se añadieron 50 ml de una solución acuosa al 10% de clorhidrato y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución 100 ml de bicarbonato sódico saturado junto con 30 ml de una solución de carbonato sódico al 10%. La porción acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. El sólido recogido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 30% de EtOAc en hexano como eluyente proporcionando un sólido blanco como producto acetato de (S)-2-(5-bromo-2-(N-(2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamido)tiazol-4-il)etilo (0,25g, rendimiento = 70%). CLEM (API-ES) m/z (%): 610,1 (100%, $M^+ + H$).

2.1 Prueba de ensayo PKB

- 35 El ensayo de cinasa para evaluar la actividad de PKB comprende enzimas PKB activas, un sustrato específico para PKB y ATP marcado con P^{33} . Se usaron dos formas de enzimas PKB α , la PKB α de longitud completa y un dominio cinasa de PKB α con una delección del dominio pleckstrina (aminoácidos 1-117). Se obtuvieron ambas enzimas PKB de soluciones de señalización celular Upstate (números de Catálogo 14-276 y 14-341). El sustrato de PKB usado es un péptido sintético (ARKRERTYSFGHHA (SEQ ID NO: 1)) como se describe en Obata et al., J. Biol. Chem. 275 (46), 36108-36115 (2000). El sustrato fosforilado se capturó por una placa de filtro de membrana de fosfocelulosa (MILLIPORE) y se midió por un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (Perkin Elmer). La Tabla 1

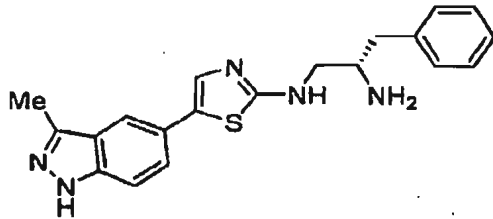
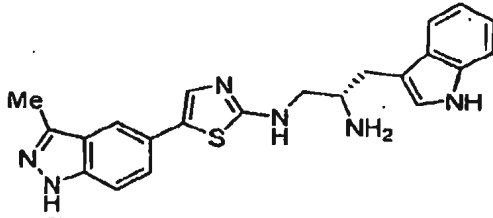
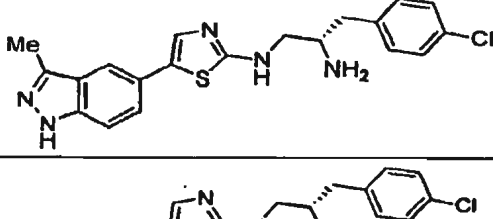
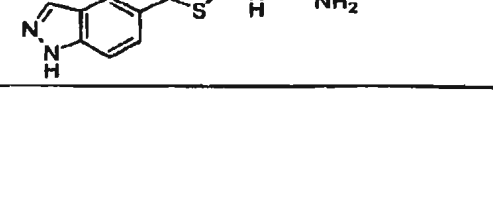
proporciona los valores de Cl_{50} obtenidos para cada uno de los ejemplos con respecto a PKB α .

La actividad PKB en células se ensayó en una línea de células tumorales de cáncer de mama humano nula PTEN MDA-MB-468 y U87-MG. El estado de fosforilación del sustrato de PKB PRAS40, FKHRL1, GSK3 α/β y Tuberina se midieron por inmunoensayos utilizando anticuerpos fosfoespecíficos (Invitrogen, Cell signaling technology).

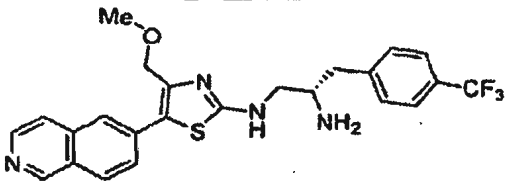
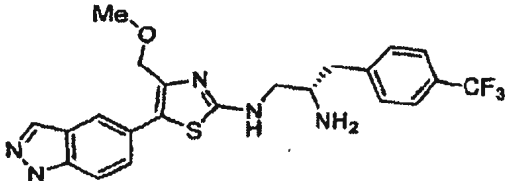
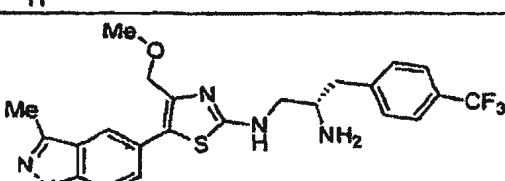
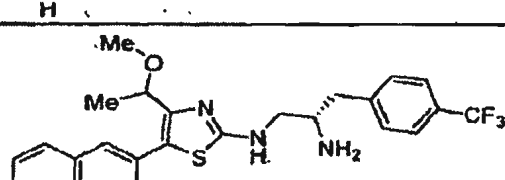
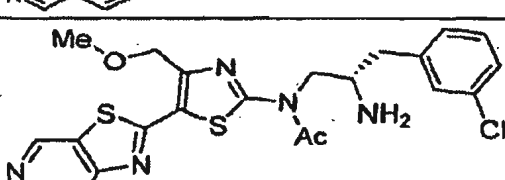
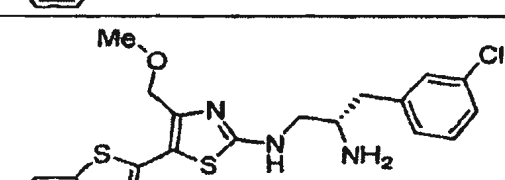
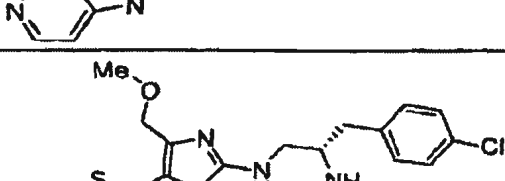
- 5 Se midió el efecto de la inhibición de PKB sobre la viabilidad celular en una gama de líneas de células tumorales humanas incluyendo, aunque sin quedar limitadas a las mismas, MDA-MB-468, MDA-MB-231, U87-MG, LN-229, PC3, DU145. Las células se trataron en medios de crecimiento habituales durante 72 horas y se midió la viabilidad celular por medio de azul Alamar (Invitrogen).

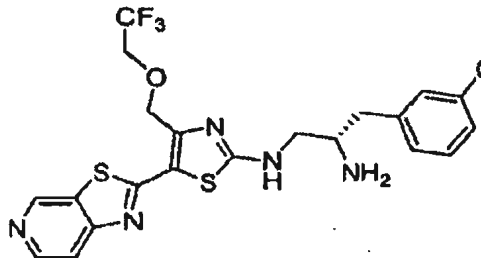
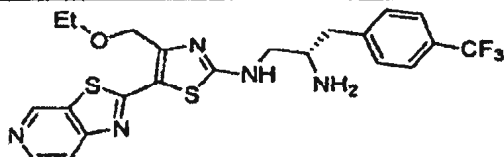
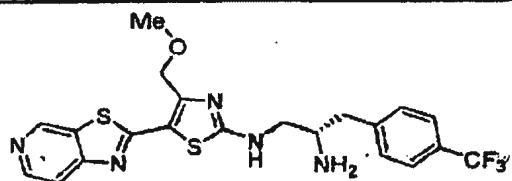
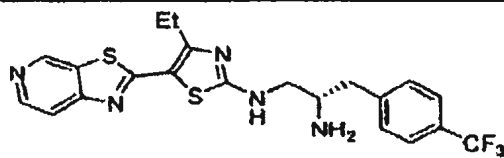
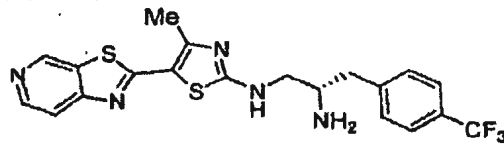
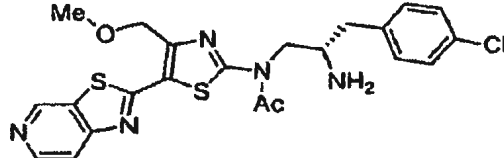
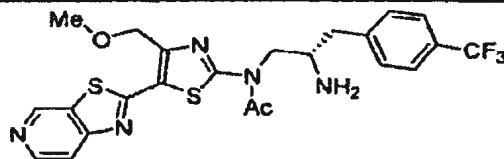
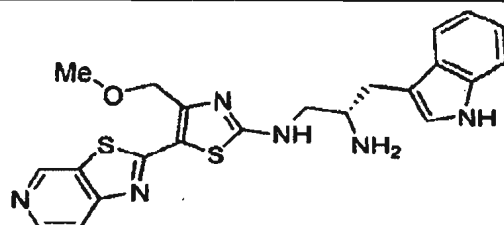
- 10 Se valoró el efecto de la inhibición de PKB sobre el crecimiento tumoral *in vivo* en un modelo de xenoinjerto U87MG establecido. Se tratan/trataron ratones atímicos con tumores U87MG (aproximadamente 200 mm³) en el costado derecho con el compuesto por vía oral en las dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día (n=10) durante 17 días. Se miden/midieron los volúmenes y pesos de los tumores dos veces por semana. Los datos se expresan/expresaron como media más o menos los errores típicos y se representan en función del tiempo. Se calcula/calculó la significación estadística del efecto por Análisis Repetitivo de Variancia (RMANOVA) seguido por una prueba de Scheffe *post hoc* para comparaciones múltiples. Se observan/observaron la estasis y regresión de los tumores.

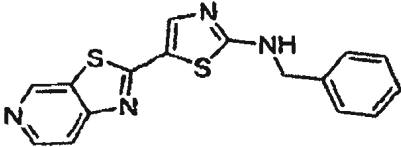
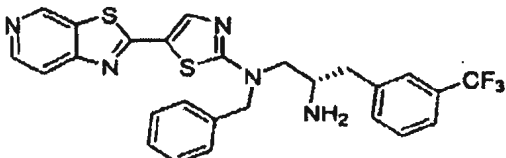
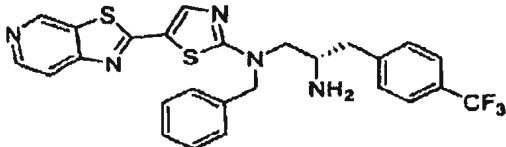
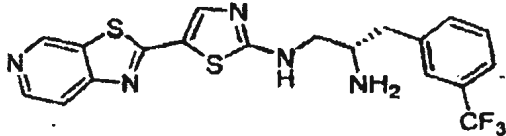
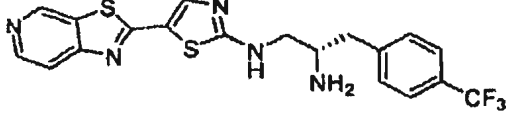
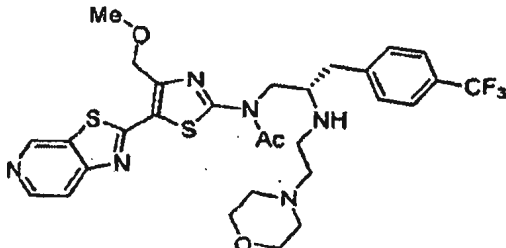
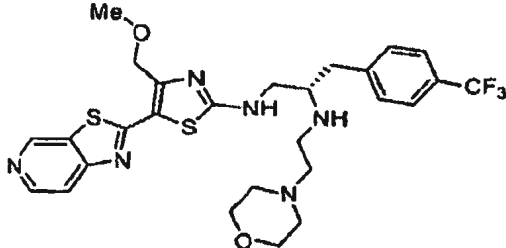
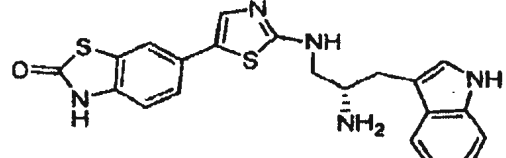
Tabla 1

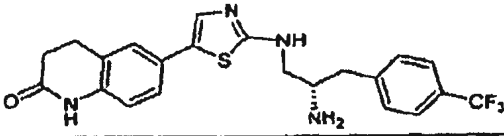
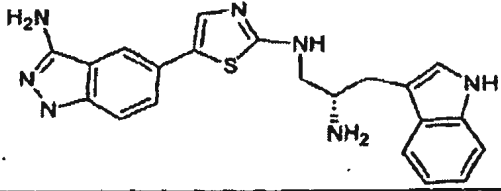
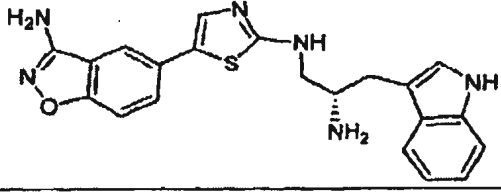
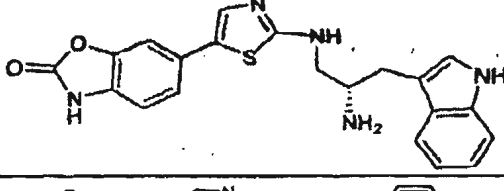
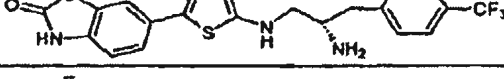
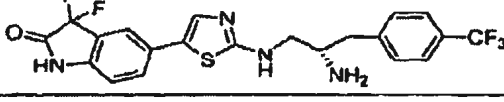
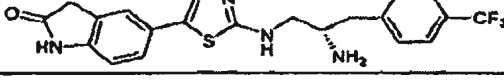
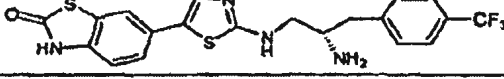
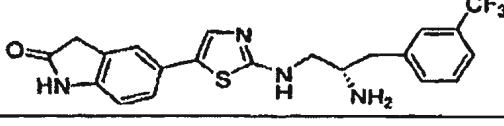
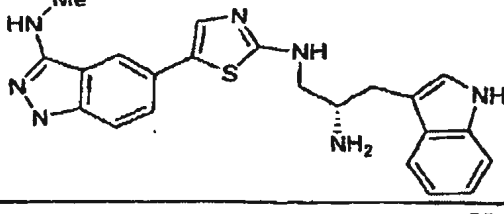
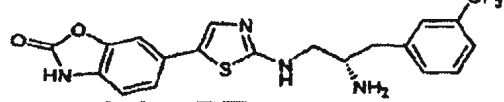
Ejemplo	Estructura ^a	Cl_{50} ^b
1		+++
2		+++
3		+++
4		++++

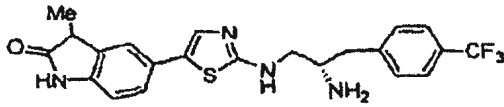
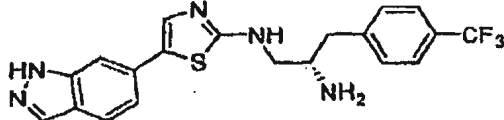
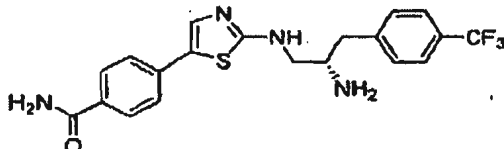
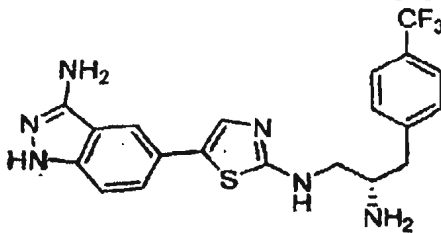
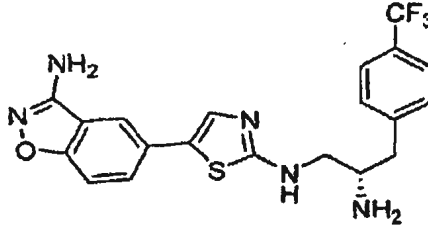
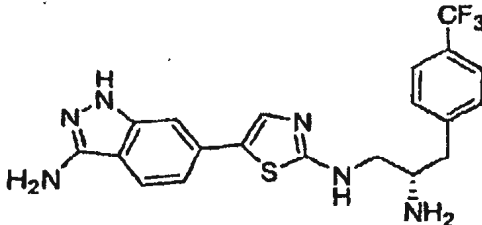
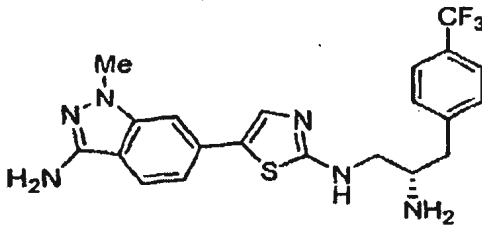
5		+++
6		++++
7		++
8		+++
9		+++
10		++++
11		++++
12		++++

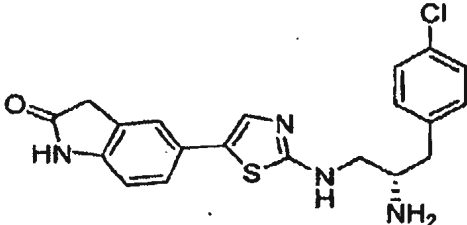
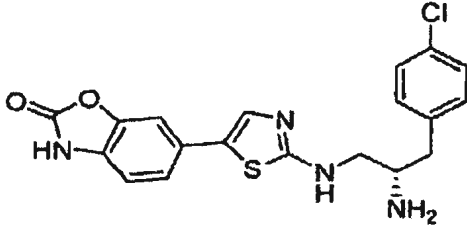
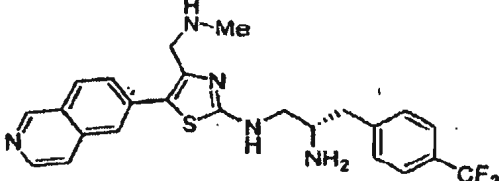
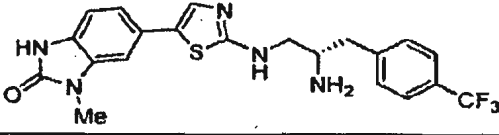
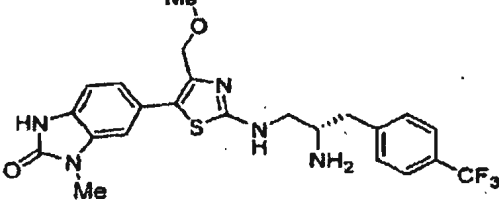
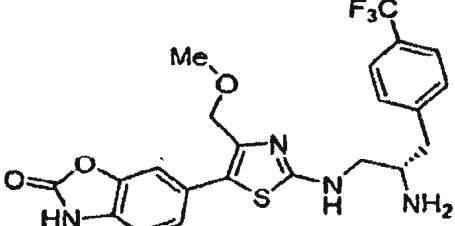
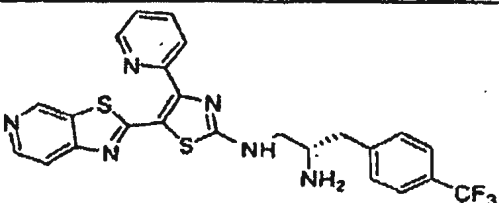
13		++++
14		++++
15		+++
16		+++
17		++
18		++
19		++++

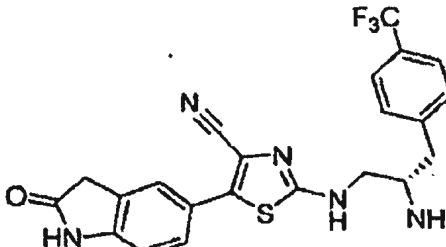
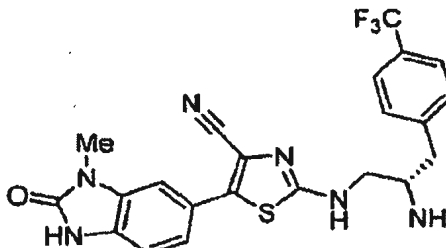
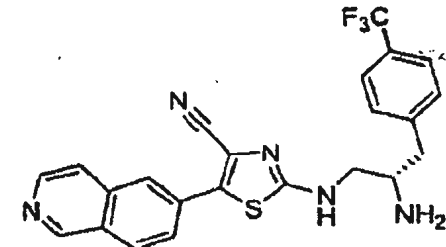
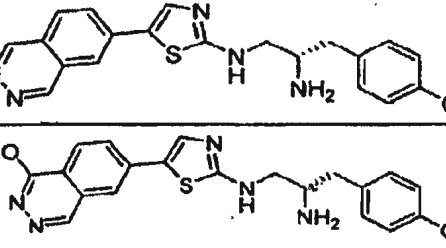
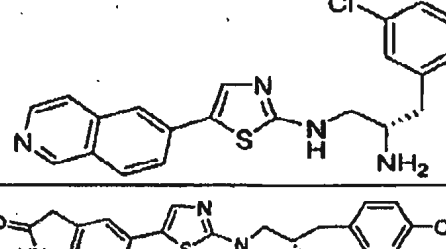
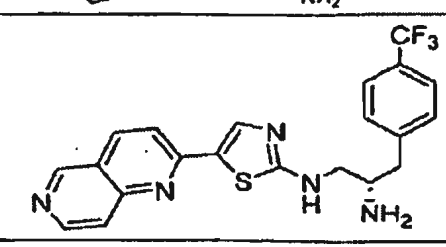
20		++
21		+++
22		++++
23		+++
24		+++
25		+++
26		++
27		+++

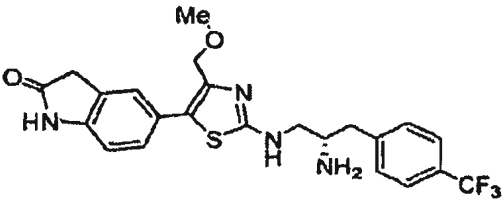
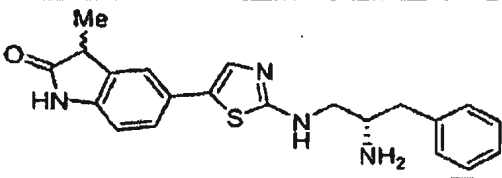
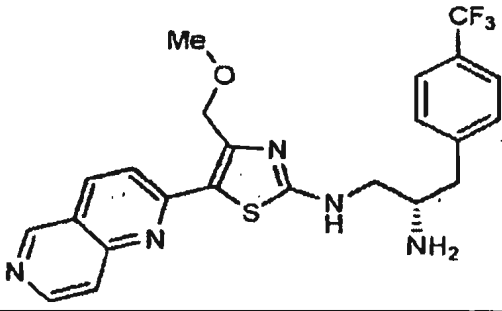
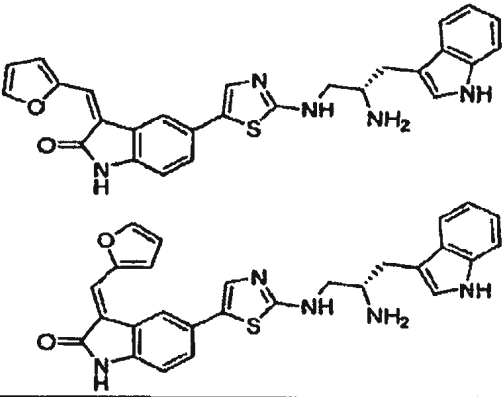
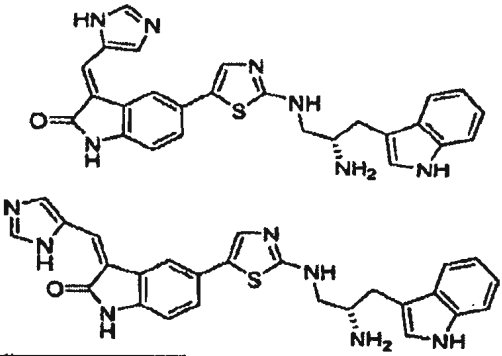
28		++
29		++
30		+++
31		++
32		++++
33		+
34		+++
35		+++

36		++
37		++
38		+++
39		+++
40		++++
41		+++
42		++++
43		++++
44		+++
45		++
46		+++

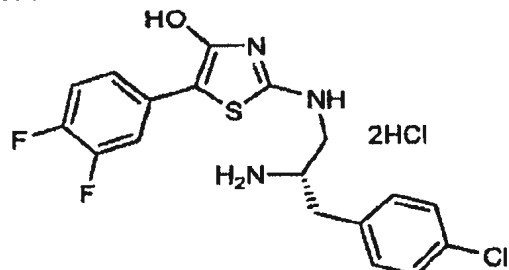
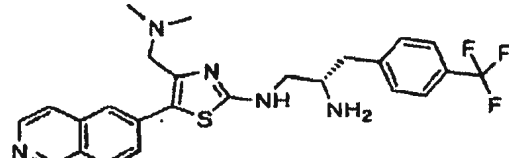
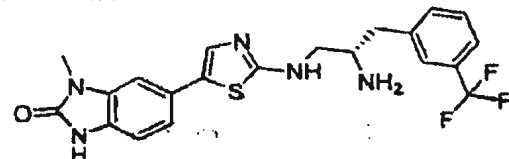
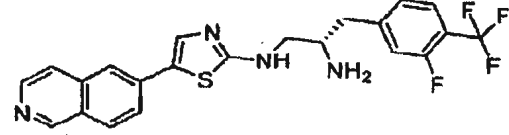
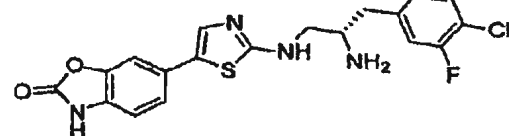
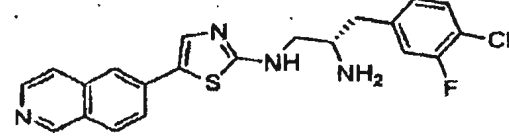
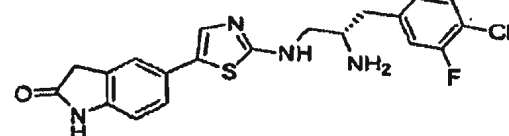
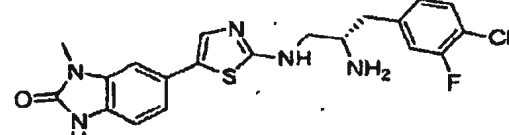
47		+++
48		+++
49		++
50		+++
51		+++
52		++
53		++

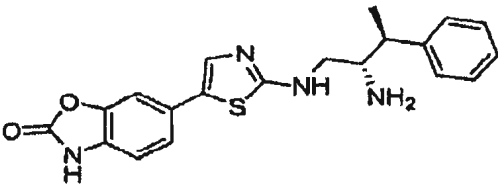
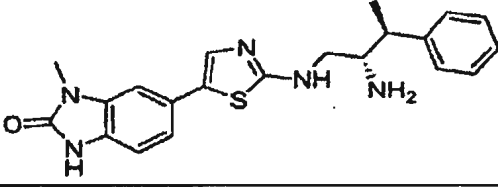
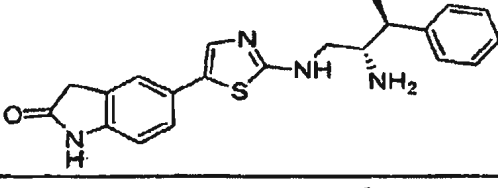
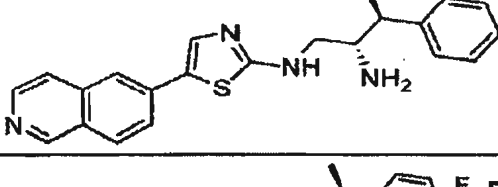
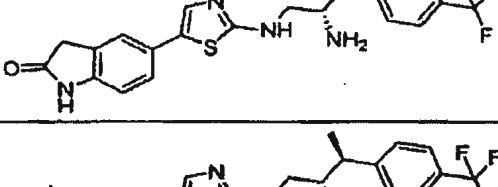
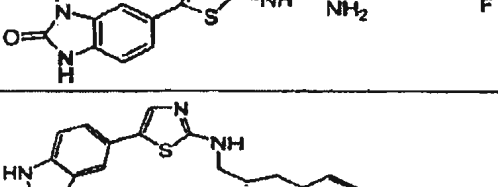
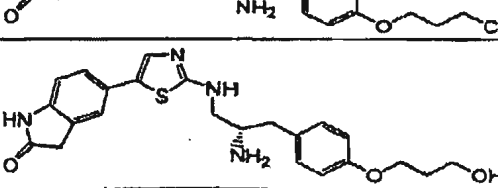
54		++++
55		++++
56		+++
57		++++
58		+++
59		++++
60		++

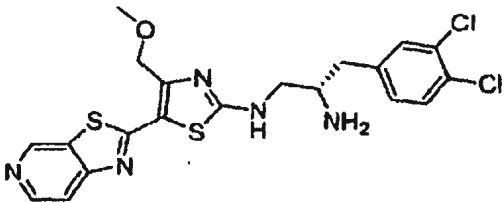
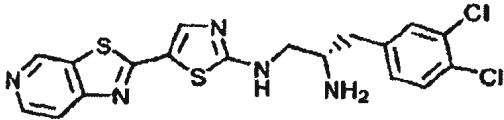
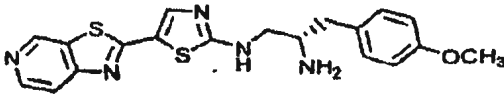
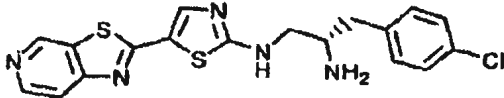
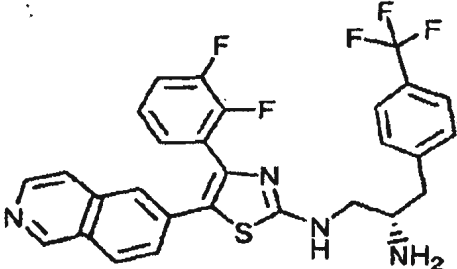
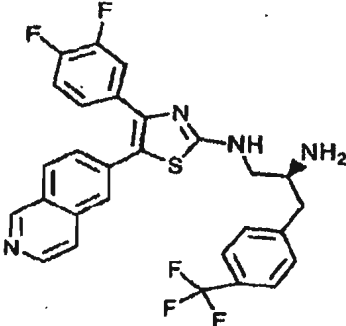
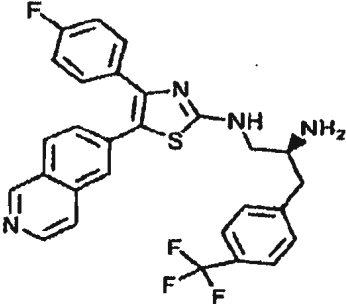
61		++
62		++
63		++
64		+++
65		+++
66		++++
67		+++
68		++++

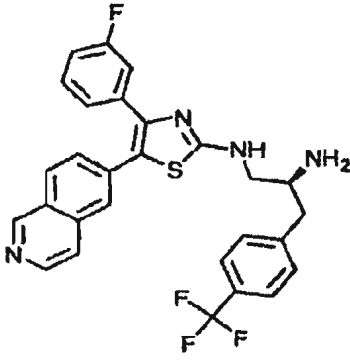
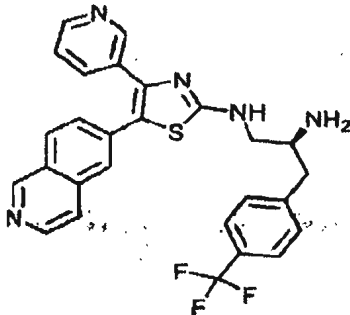
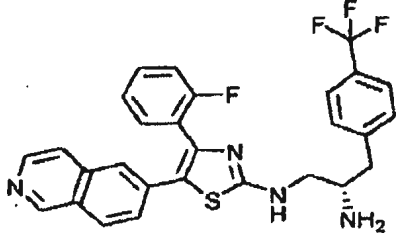
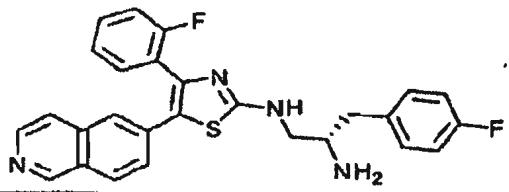
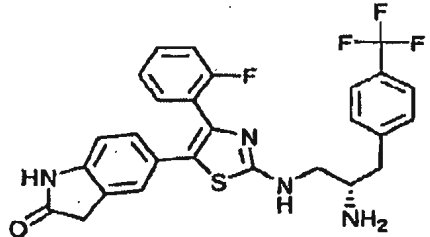
69		++++
70		++
71		++++
72		+++
73		+++

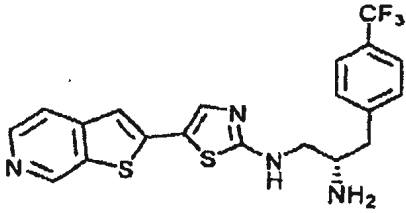
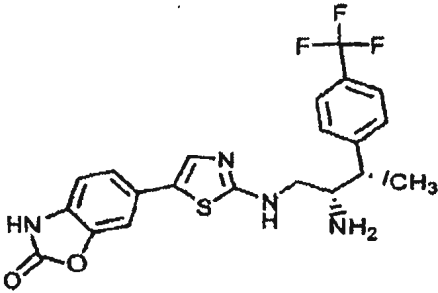
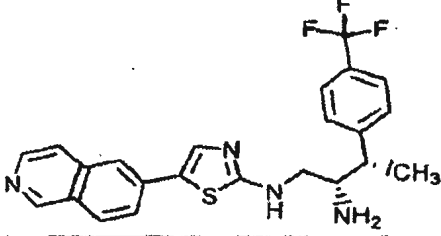
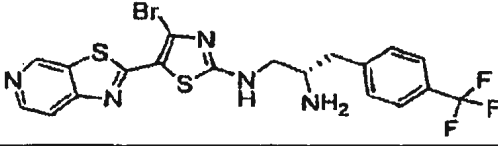
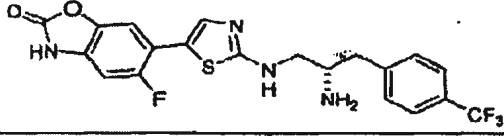
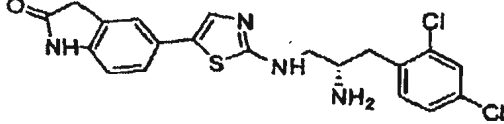
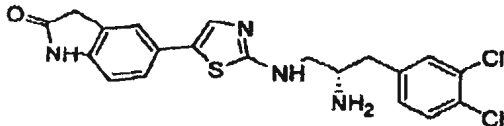
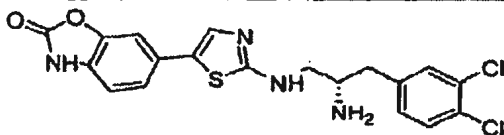
74		++
75		++++
76		++++
77		+++
78		+++
79		+++

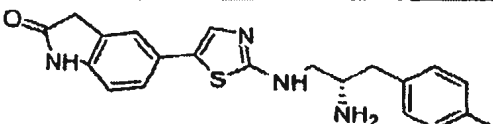
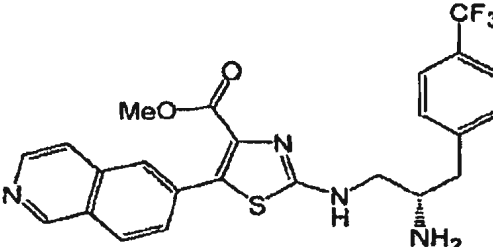
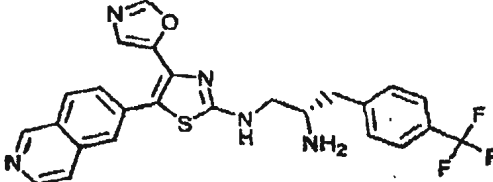
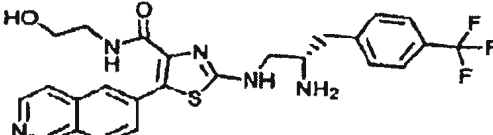
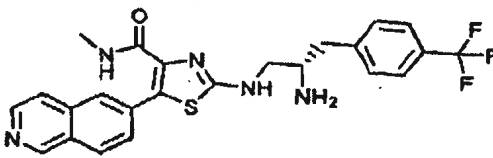
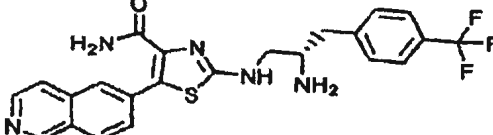
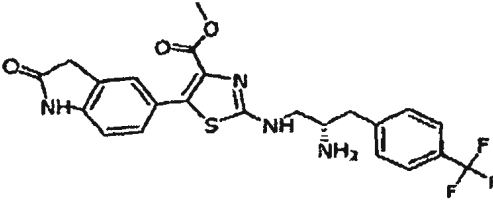
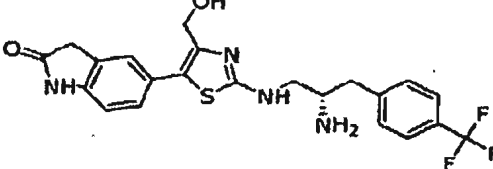
80		+++
81		+++
82		+++
83		++++
84		++++
85		++++
86		++++
87		++++

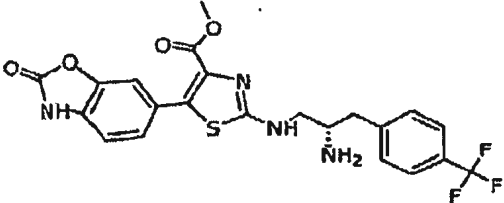
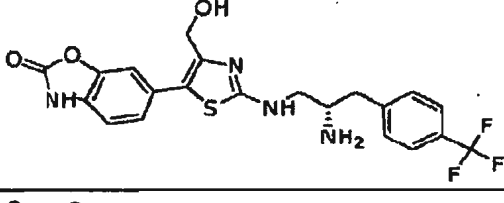
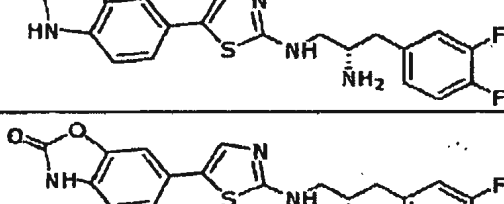
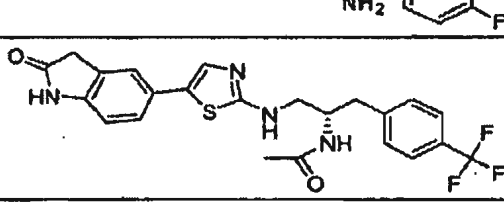
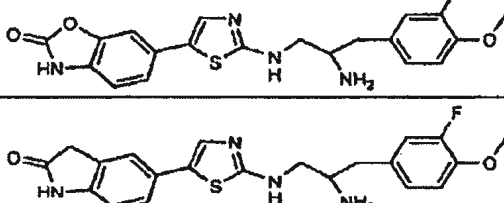
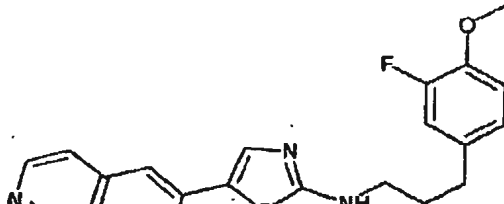
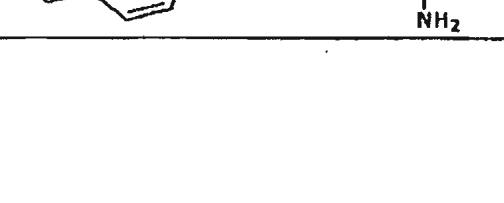
88		++
89		++
90		++
91		+++
92		++++
93		+++
94		++
95		++

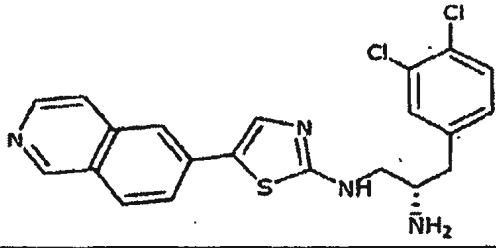
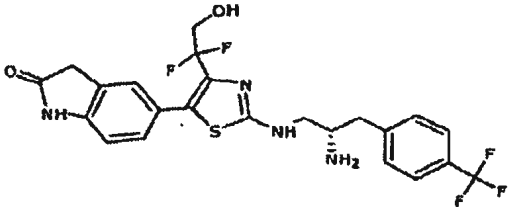
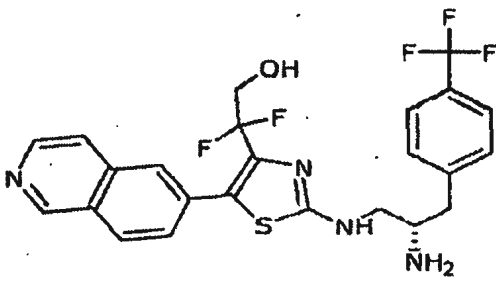
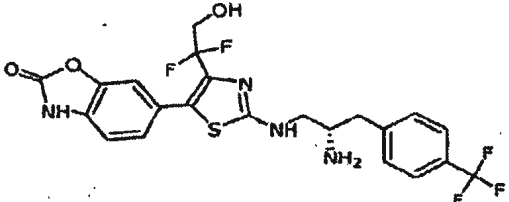
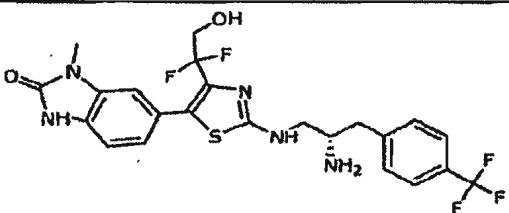
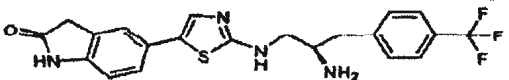
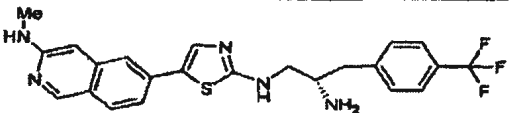
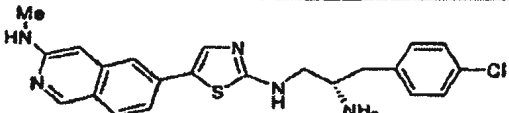
96		++++
97		+++
98		+++
99		++++
100		+++
101		+++
102		+++

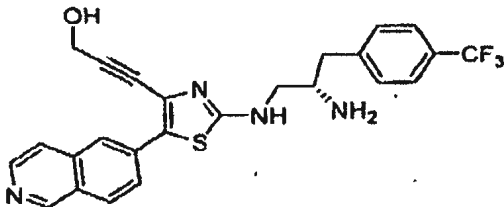
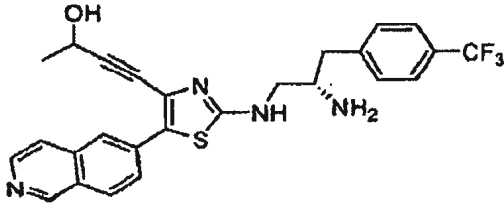
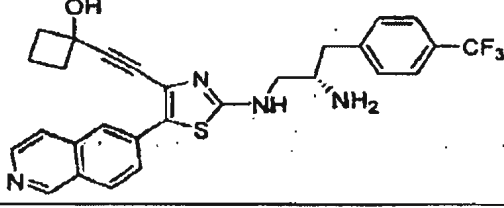
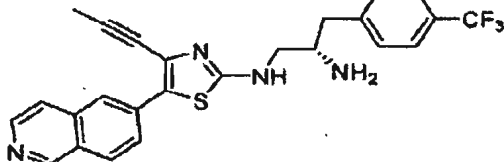
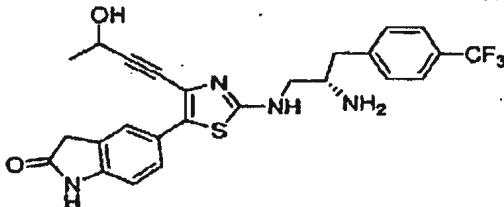
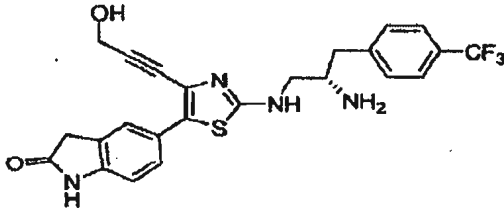
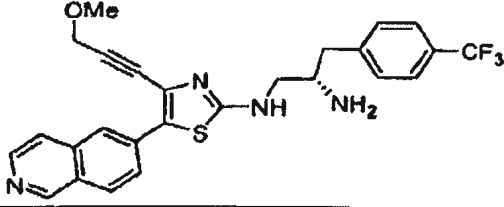
103		+++
104		+++
105		++++
106		+++
107		++

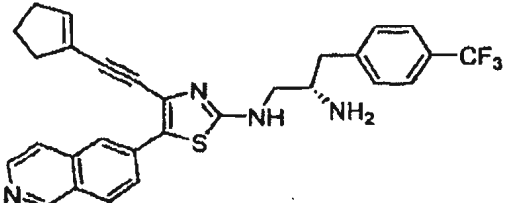
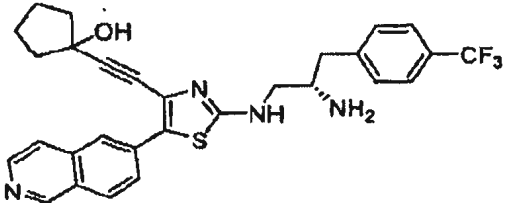
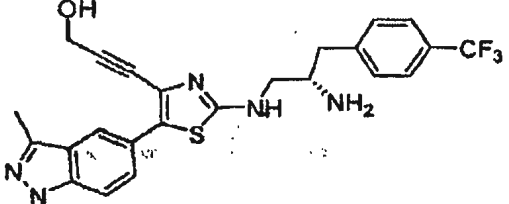
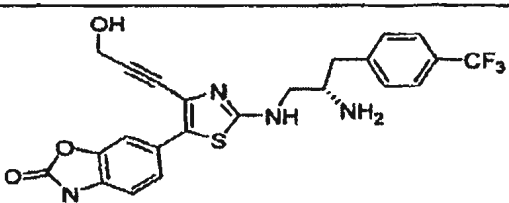
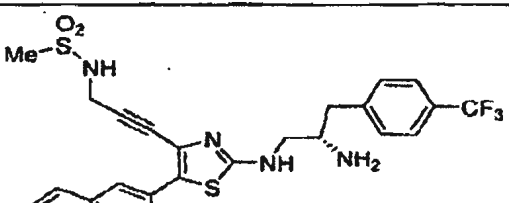
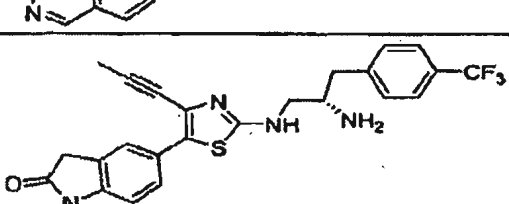
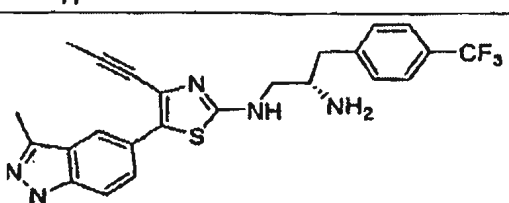
108		++++
109		++++
110		++++
111		+++
112		++++
113		+++
114		++++
115		++++

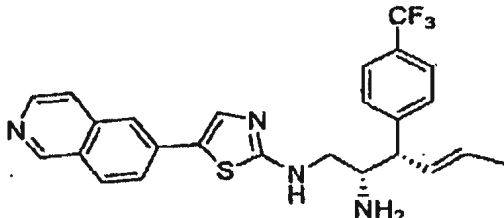
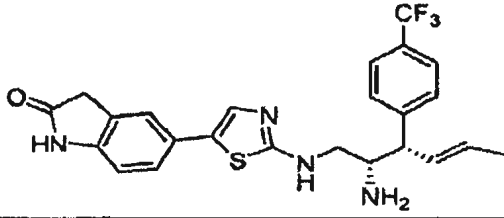
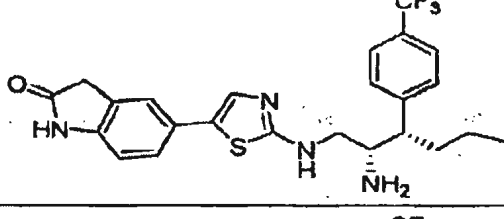
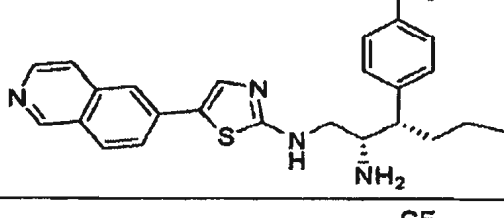
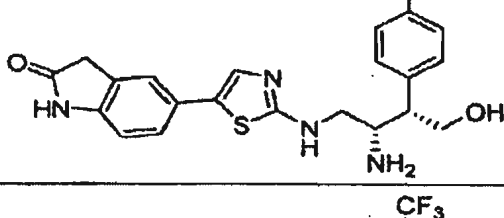
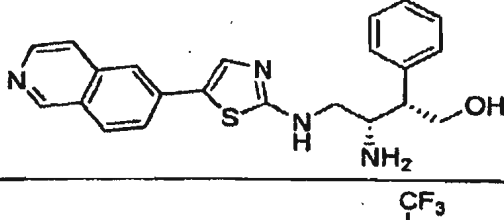
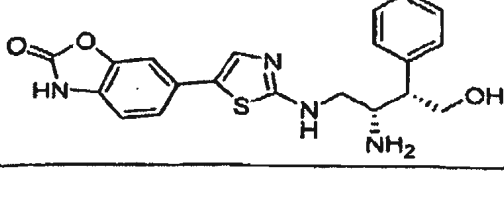
116		+++
117		++++
118		+++
119		++
120		++++
121		++
122		+++
123		++++

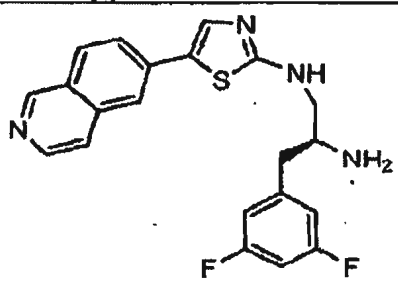
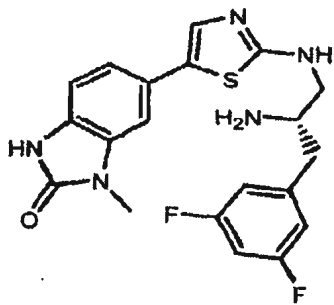
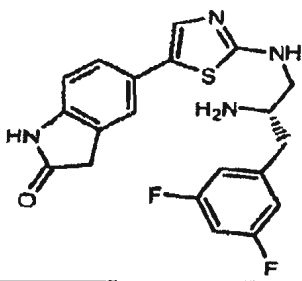
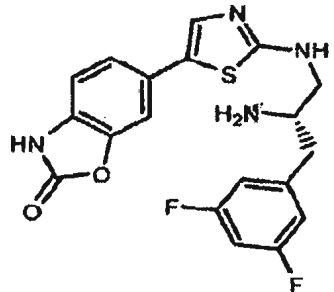
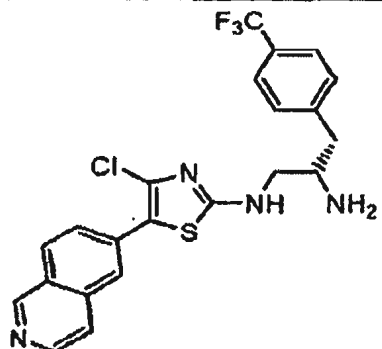
124		++++
125		++++
126		+++
127		+++
128		++
129		+++
130		+++
131		+++

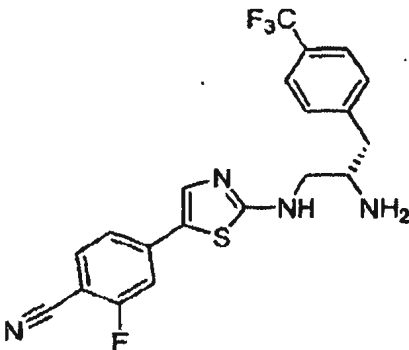
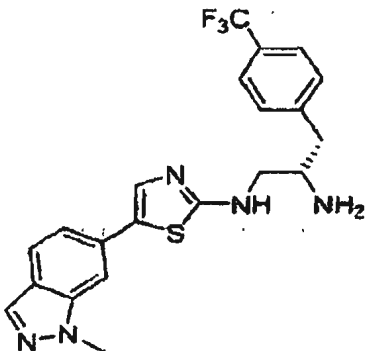
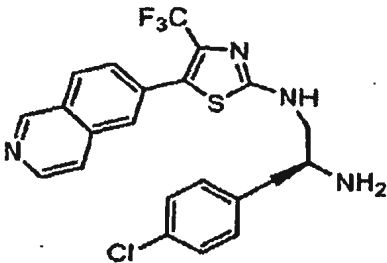
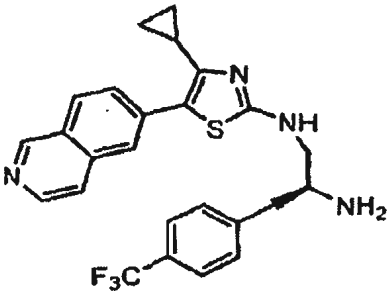
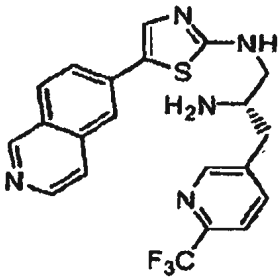
132		++++
133		++
134		+++
135		++
136		++
137		+++
138		++++
139		++++

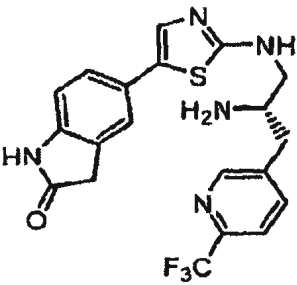
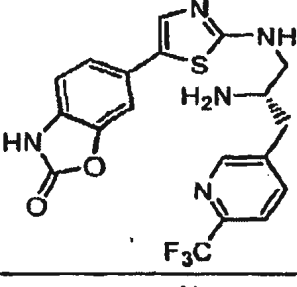
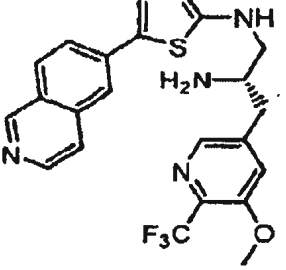
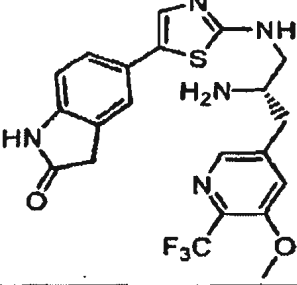
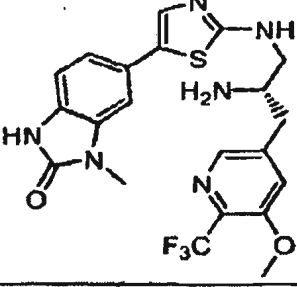
140		++++
141		++++
142		+++
143		++++
144		++++
145		++++
146		+++

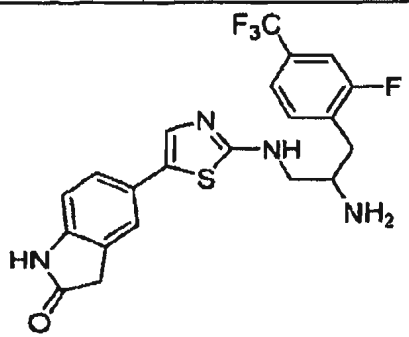
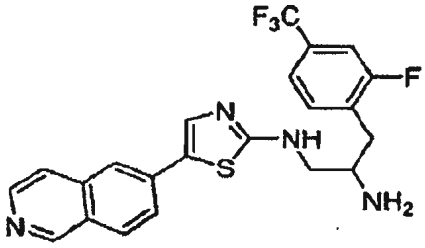
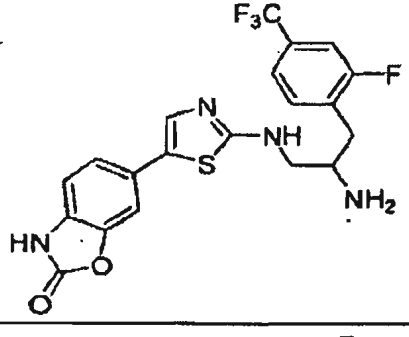
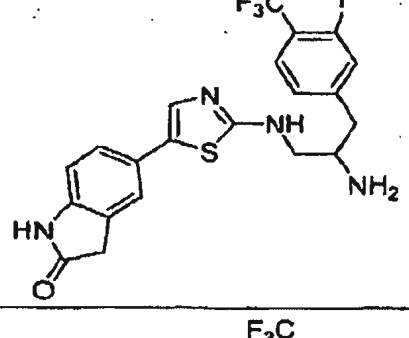
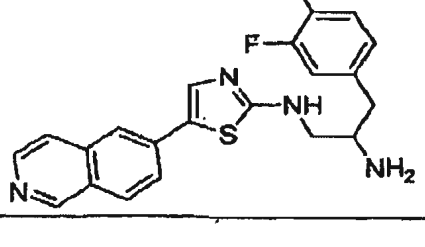
147		++
148		+++
149		++++
150		++++
151		++
152		++++
153		++++

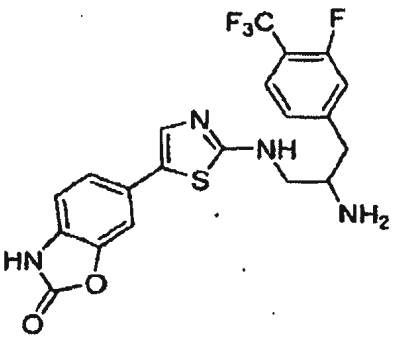
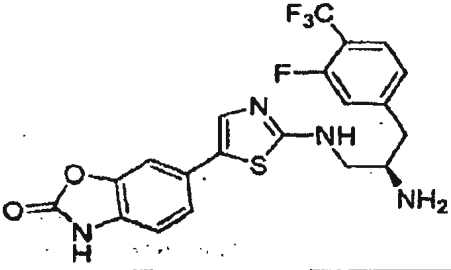
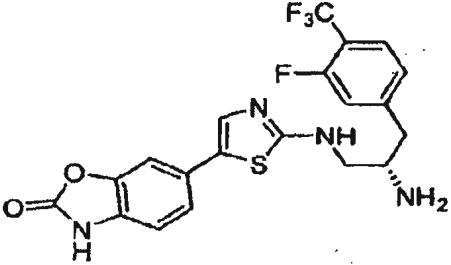
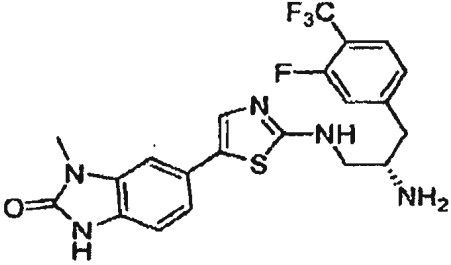
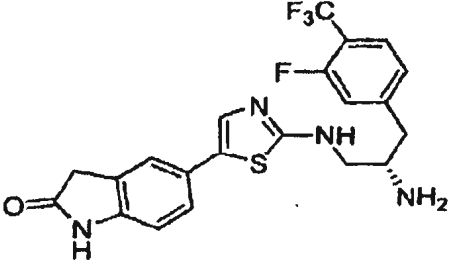
154		++++
155		++++
156		+++
157		++++
158		++++
159		++++
160		++++

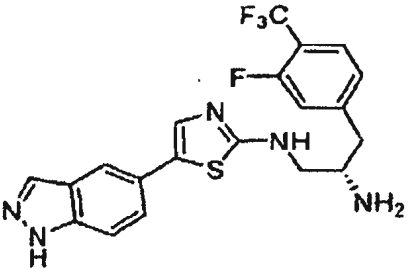
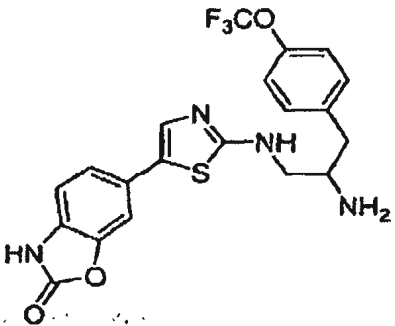
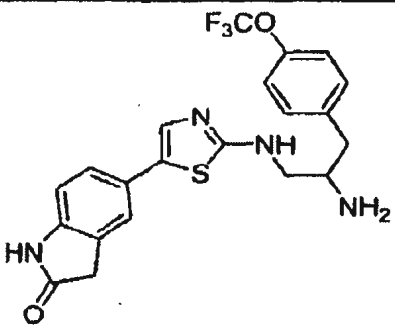
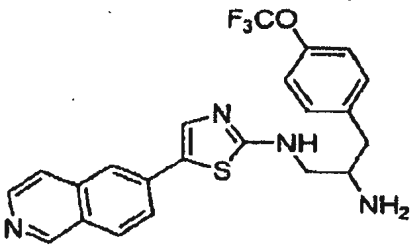
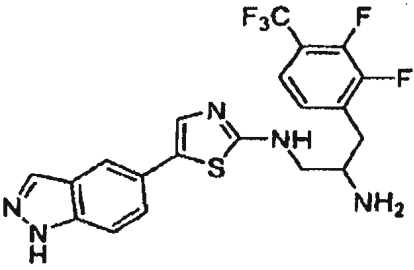
161		+++
162		++
163		++
164		+++
165		+++

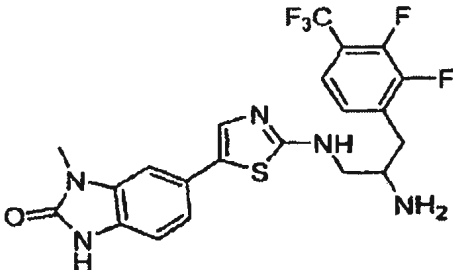
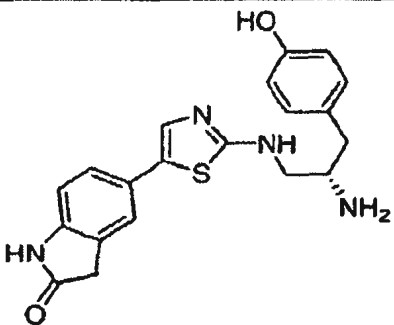
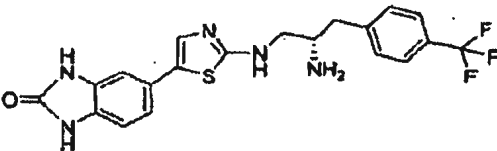
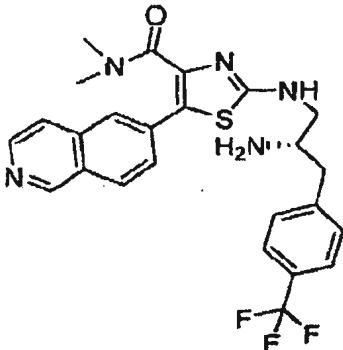
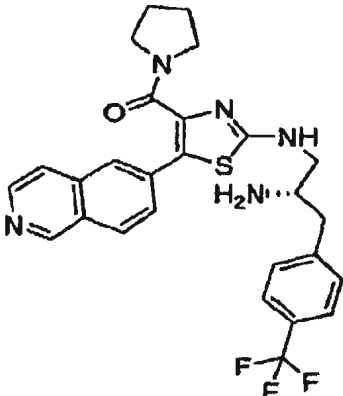
166		+++
167		++
168		+++
169		+++
170		++++

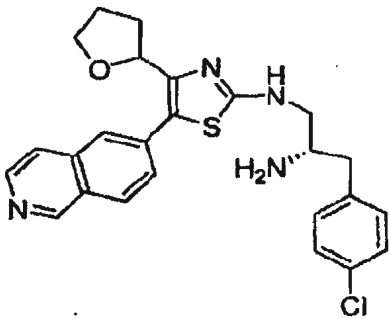
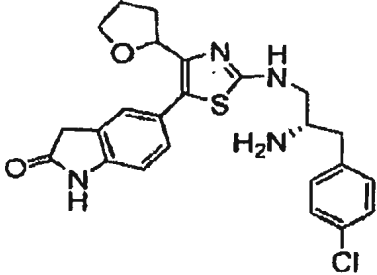
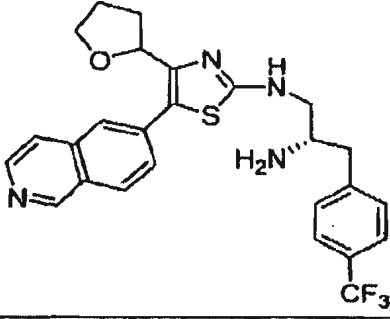
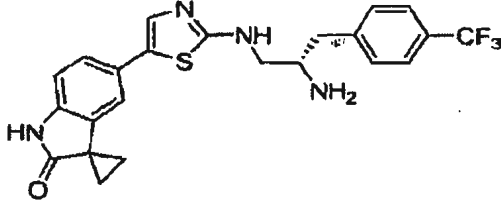
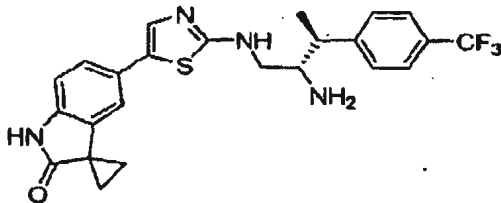
171		++++
172		++++
173		++++
174		+++
175		++++

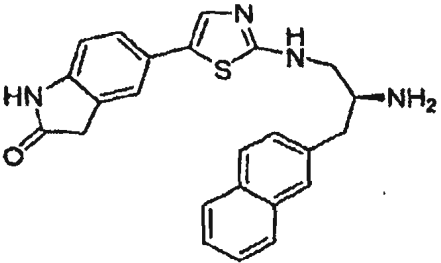
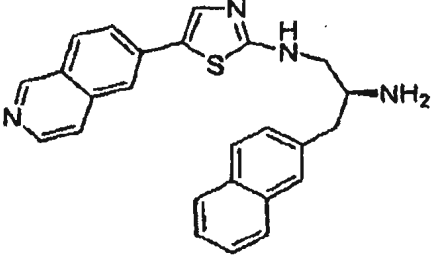
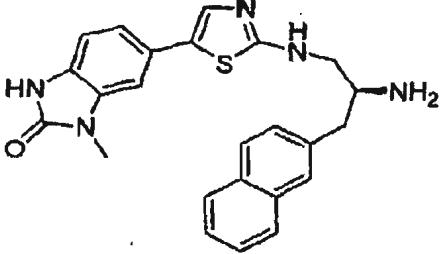
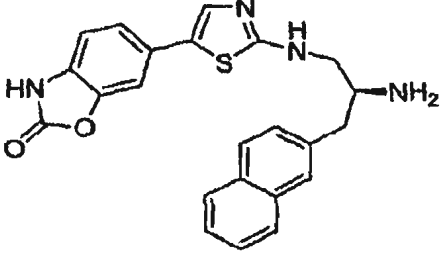
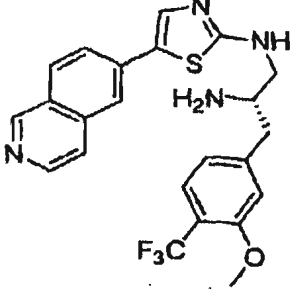
176		+++
177		++++
178		++++
179		++++
180		++++

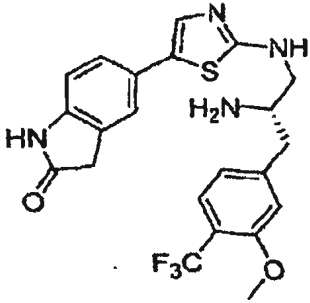
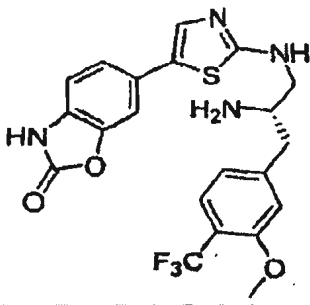
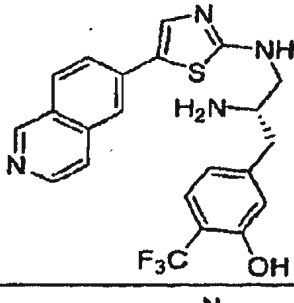
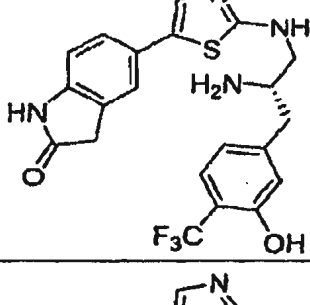
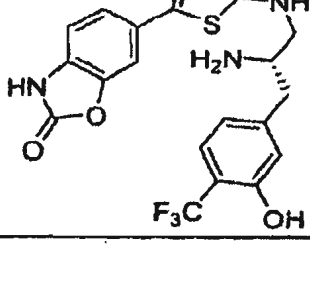
181		++++
182		+++
183		++++
184		++++
185		++++

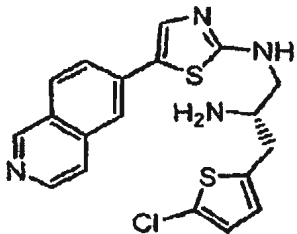
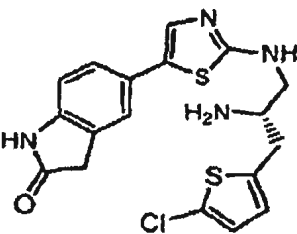
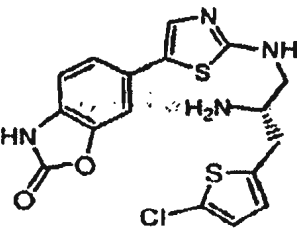
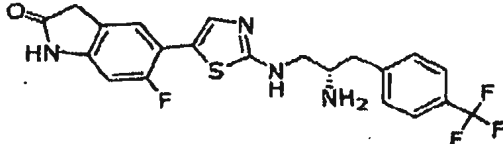
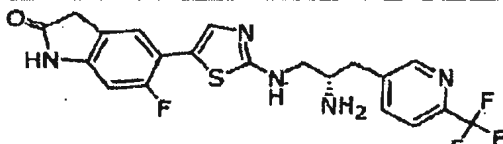
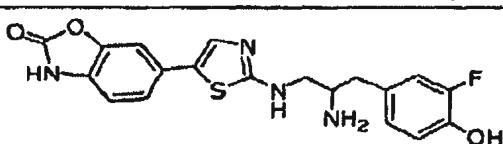
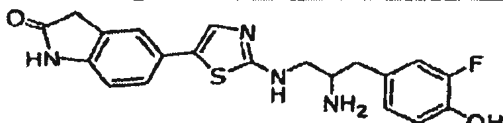
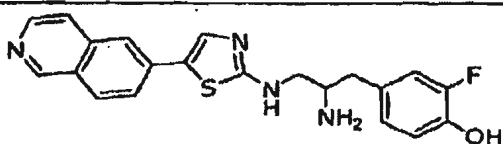
186		++++
187		+++
188		++++
189		++++
190		++++

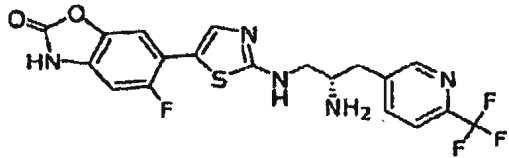
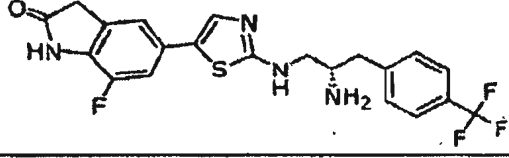
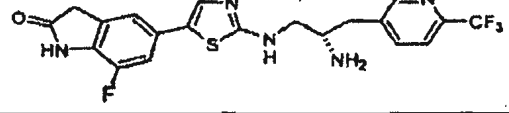
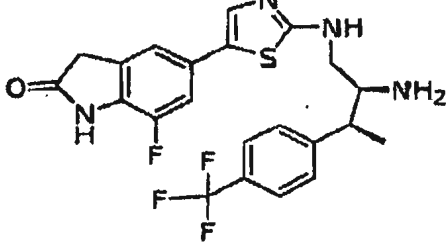
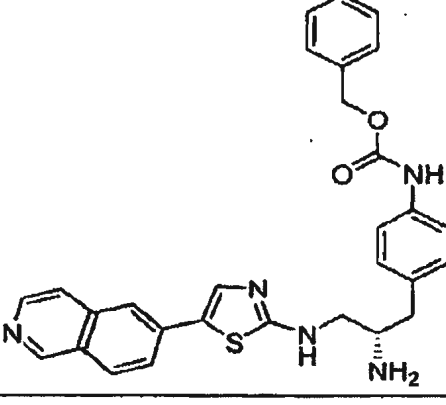
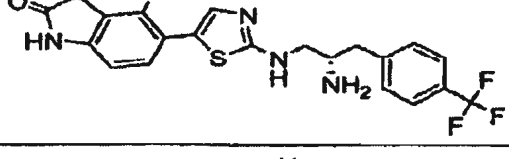
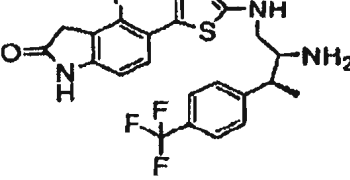
191		+++
192		++
193		+++
194		+++
195		++

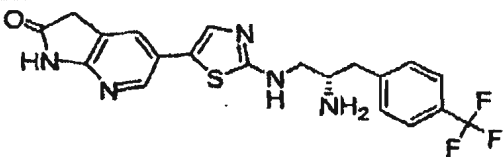
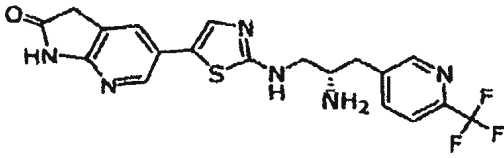
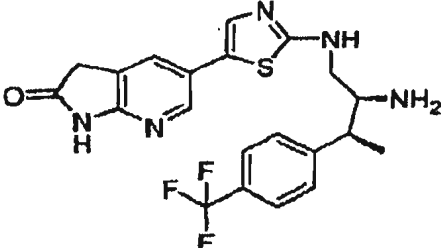
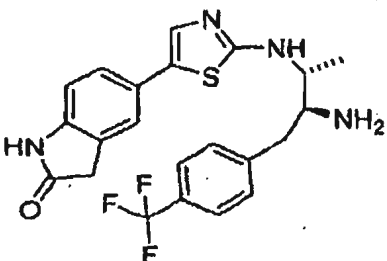
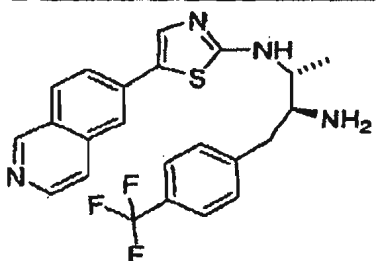
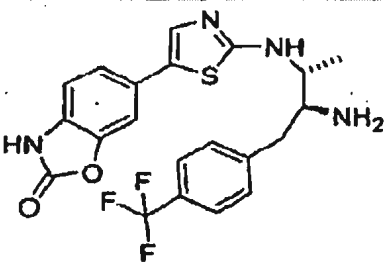
196		+++
197		++
198		++++
199		+++
200		+++

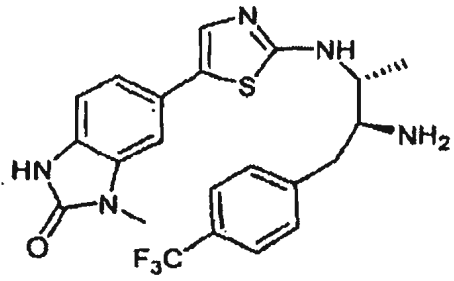
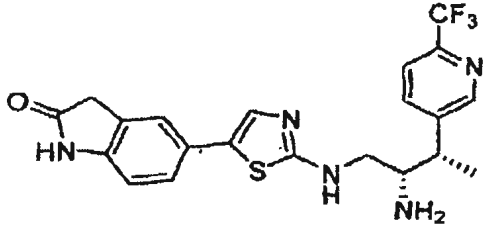
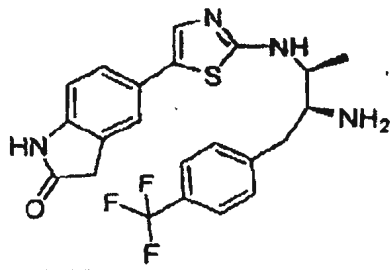
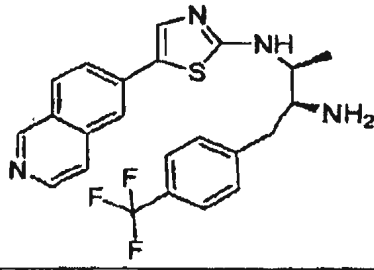
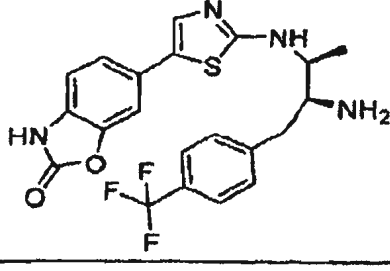
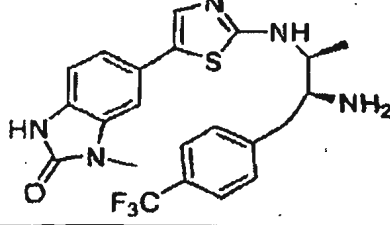
201		+++
202		++++
203		+++
204		++++
205		++++

206		++++
207		++++
208		++++
209		+++
210		++++

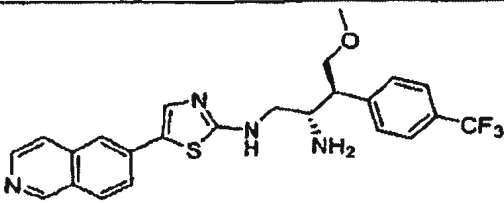
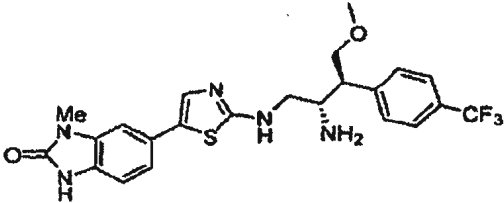
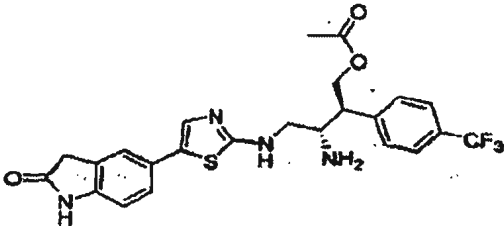
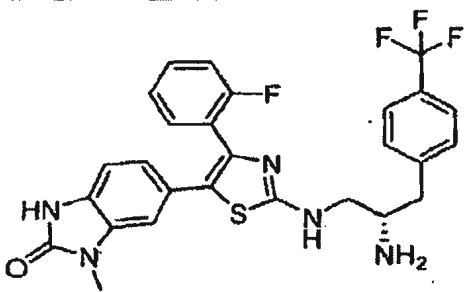
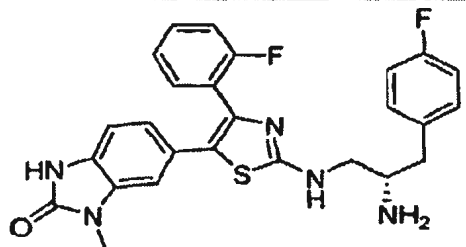
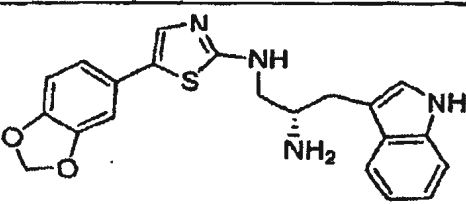
211		++++
212		+++
213		+++
214		++++
215		+++
216		+++
217		+++
218		++++

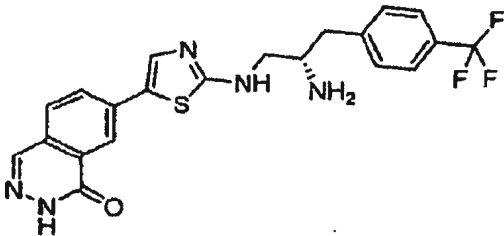
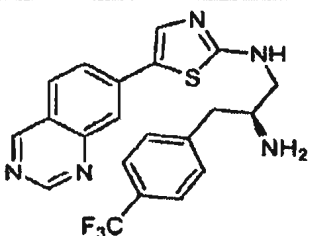
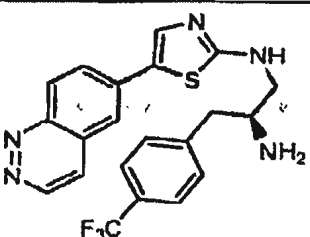
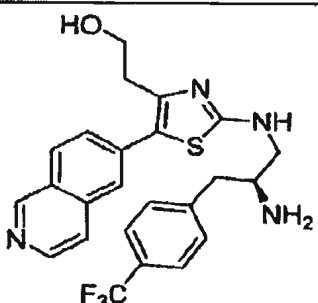
219		+++
220		++++
221		++++
222		+++
223		++
224		++++
225		++++

226		++++
227		+++
228		+++
229		++++
230		++++
231		+++

232		+++
233		++++
234		++
235		+++
236		++
237		++

238		+++
239		++
240		+++
241		++++
242		+++
243		++++
244		++
245		ND ^c

246		ND
247		ND
248		+++
249		++
250		++
251		++

252		++
253		++++
254		+++
255		+++

^a Cuando no está especificada la estereoquímica en un carbono unido a cuatro grupos diferentes, esto indica que hay presenta una mezcla de estereoisómeros.

^b Intervalos de Cl_{50} :

+ $Cl_{50} > 10 \mu M$

++ $1 \mu M \leq Cl_{50} \leq 10 \mu M$

+++ $0,005 \mu M \leq Cl_{50} \leq 1 \mu M$

++++ $Cl_{50} \leq 0,05 \mu M$

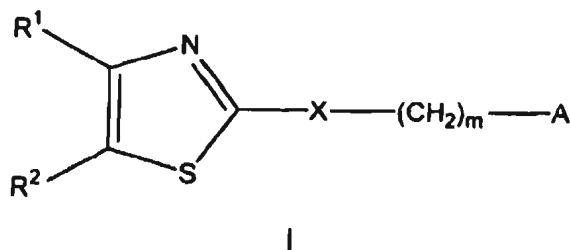
^c El valor de Cl_{50} para este compuesto no se ha determinado.

Cada uno de los compuestos de la tabla anterior y los tautómeros, sales, formas neutras, solvatos incluyendo los hidratos y estereoisómeros de los mismos es preferente, tanto desde el punto de vista individual, y como miembro de un grupo. También se prefiere cada uno de los grupos en estos compuestos que corresponden a cualquiera de las variables en los compuestos de Fórmula I y Fórmula II.

La descripción anterior ha demostrado las características pertinentes e importantes de la presente invención. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de la presente invención sin apartarse de su alcance tal y como se reivindica, como será evidente para los expertos en la técnica. Las realizaciones específicas descritas en el presente documento se ofrecen únicamente a modo de ejemplo, y la invención está limitada únicamente por los términos de las reivindicaciones adjuntas.

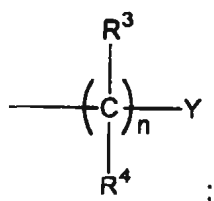
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

5 A es



Y es -N(R⁵)R⁶

X es N(R⁷);

R¹ es R⁸, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, alquinilo C₂-C₆, hidroxialquinilo C₂-C₆ o -C≡N;

10 R² es arilo o heteroarilo;

R³ es -H o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es -(CR⁹R¹⁰)ₜ(arilo) o -(CR⁹R¹⁰)ₜ(heteroarilo);

R⁵ es -H o alquilo C₁-C₈;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de -H o alquilo C₁-C₈;

15 R⁸ es -H, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)arilo, arilo o heteroarilo; y

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de -H, alquilo C₁-C₆ o arilo;

en la que m es 1; n es 1; y t es 1;

en la que cada uno de los restos alquilo, arilo y heteroarilo anteriores está opcional e independientemente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

20 amino,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, pudiendo estar cada uno de los mismos interrumpidos con uno o varios heteroátomos,

ciano,

halo,

25 hidroxilo,

nitro, o

-O-arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo,

30 en el que arilo es un anillo o un sistema anular carbocíclico que contiene de 6 a 14 átomos anulares, en el que al menos un anillo es aromático, y

en el que el heteroarilo es un grupo arilo en el que uno o varios, pero no todos, de los átomos de carbono anulares de cualquier anillo, sea aromático o no, está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es heteroarilo, R^3 es -H, R^5 , R^6 y R^7 son -H, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H o alquilo C_1-C_3 .

5 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^4 es $-(CR^9R^{10})_1$ (arilo monocíclico) o $-(CR^9R^{10})_2$ (heteroarilo bicíclico) y R^9 y R^{10} son -H.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el grupo heteroarilo bicíclico de R^2 es isoquinolinilo, 1H-indazolilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, ftalazinilo, indolin-2-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo o 1,6-naftiridinilo; y el grupo arilo monocíclico de R^4 es fenilo, clorofenilo, (trifluorometil)fenilo o alcoxi (C_1-C_6)-fenilo, o el grupo heteroarilo bicíclico de R^4 es 1H-indolilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el grupo heteroarilo bicíclico de R^2 es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metilamino-1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-hidroxifalazin-6-ilo, ftalazin-6-ilo, indolin-2-on-5-ilo, 3-metilindolin-2-on-5-ilo, 3-(furan-2-ilmetil)indolin-2-on-5-ilo, 3-(1H-imidazol-5-ilmetil)indolin-2-on-5-ilo, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-6-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ilo o 1,6-naftiridin-2-ilo; y el grupo arilo monocíclico de R^4 es fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 4-(trifluorometil)fenilo, o el grupo heteroarilo bicíclico de R^4 es 1H-indol-3-ilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es un heteroarilo bicíclico, R^3 es -H, R^4 es $-(CR^9R^{10})_1$ (arilo monocíclico), R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son -H, el grupo heteroarilo de R^2 es isoquinolin-6-ilo, 3-aminoisoquinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ilo o 1,6-naftiridin-2-ilo, y el grupo arilo monocíclico de R^4 es 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 4-(trifluorometil)fenilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^1 es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2N(H)CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, furanilo, fenilo, piridilo o $-C\equiv N$.

8. El compuesto de una cualquiera de la reivindicación 7, en el que R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2N(H)CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, furanilo, fenilo, piridilo o $-C\equiv N$.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^1 es $-(alquilo C_1-C_6)$, $-(alquil C_1-C_6)arilo$, arilo, heteroarilo, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$ o $-C\equiv N$.

10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

35 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-metil-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3(4(trifluorometil)fenil)propil)-4-(furan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,

40 N-((S)-2-amino-3(4(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-feniltiazol-2-amina,

(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)metanol,

(2-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol,

(2-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol,

- N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(1H-indazol-5-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(1-metoxietil)tiazol-2-amina,
 5 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 10 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-etil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-metil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-4-etil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 15 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona.
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.
 20 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,3-difluoroindolin-2-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona.
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 25 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-6-il)tiazol-2-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina,
 30 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-amina,

- 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indoln-2-ona,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-((metilamino)metil)tiazol-2-amina,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
- 5 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
- 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-carbonitrilo,
- 10 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tiazol-4-carbonitrilo,
- 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carbonitrilo,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)tiazol-2-amina,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)ftalazin-1-ol,
- N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,
- 15 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
- 5-(2-((S)-2-amino-3-fenilpropilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- 20 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, or
- 4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol,
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o estereoisómero del mismo.
11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, que además comprende al menos un agente terapéutico adicional.
- 30 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por cinasas en un mamífero.
14. El compuesto para uso de la reivindicación 13, en el que el trastorno está mediado por IGF-1R, receptor de insulina, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 o un complejo CDK.

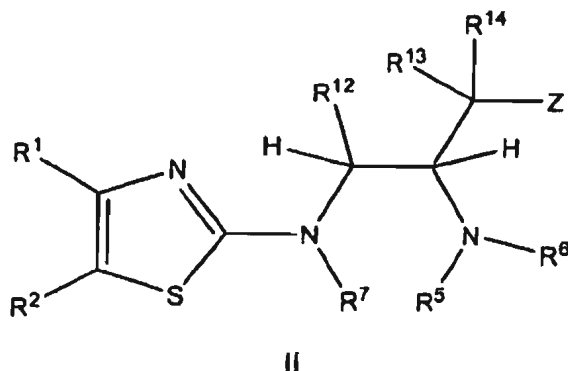
15. El compuesto para su uso de la reivindicación 13, en el que el trastorno está mediado por PKB.

16. El compuesto para su uso de la reivindicación 13, en el que el trastorno es cáncer.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la proliferación en un mamífero.

5 18. El compuesto para su uso de la reivindicación 17, en el que el trastorno es cáncer.

19. Un compuesto de Fórmula II



en la que:

10 R^1 es -H, halo, $-OR^8$, alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, $-(haloalquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-O-R^8$, $-(alquil\ C_1-C_6)N(R^7)_2$, $-(alquil\ C_1-C_6)arilo$, $-C(O)R^8$, $-C(O)O-R^8$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, alquinilo C_2-C_6 , $(alquinil\ C_2-C_6)-O-R^8$, $-CN$, $-(alquinil\ C_2-C_6)(cicloalquilo\ C_3-C_8)$, $-(alquinil\ C_2-C_6)(cicloalquenilo\ C_5-C_8)$, $-(alquinil\ C_2-C_6)N(R^7)S(O)_2-R^8$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R^2 es un sistema anular carbocíclico o es un sistema anular heterocíclico;

R^5 es -H o alquilo C_1-C_6 ;

15 R^6 y R^7 , en cada aparición, se seleccionan independientemente de -H o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 se selecciona de -H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)arilo$, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo C_1-C_6 o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, cicloalquilo o heterociclilo;

R^9 y R^{10} , en cada aparición, y R^{11} , se seleccionan independientemente de -H, alquilo C_1-C_6 o arilo;

20 R^{12} es -H, $-OR^8$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;

R^{13} es -H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{14} es -H, $-OR^8$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;

cada t se selecciona independientemente de 0, 1, 2 ó 3; y

25 Z es arilo o heteroarilo;

en la que cada uno de los restos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo y anillos heterocíclicos y carbocíclicos anteriores están opcional e independientemente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

amino,

30 alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -amino, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , en la que cada uno de los mismos puede estar interrumpido con uno o

varios heteroátomos,

ciano,

halo,

hidroxilo,

5 nitro,

oxo,

-NH(CO)-O-(alquil C₁-C₆)arilo, -NH(CO)-O-(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(CO)-O-(alquil C₁-C₆)arilo, -N(alquil C₁-C₆)(CO)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -(alquenil C₂-C₄)heterociclilo o -(alquenil C₂-C₄)cicloalquilo o

10 -O-arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, estereoisómero o mezcla de los mismos,

en la que el arilo es un anillo o sistema anular carbocíclico que contiene de 6 a 14 átomos,

15 en la que al menos un anillo es aromático, en los que heteroarilo es un grupo arilo en el que uno o varios, pero no todos, los átomos de carbono anulares de cualquier anillo, sea aromático o no, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

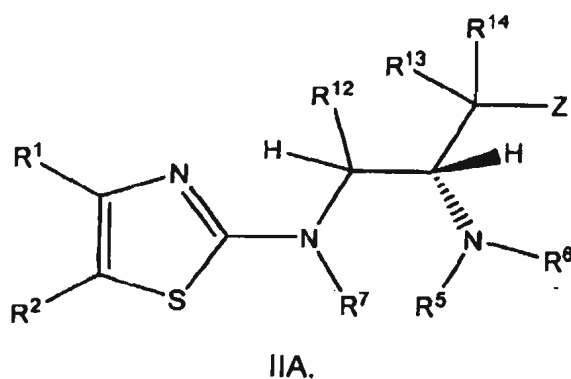
en la que cicloalquilo es un hidrocarburo no aromático insaturado o saturado que forma al menos un anillo que comprende de 3 a 10 átomos de carbono,

en la que el sistema anular carbocíclico es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que todos los átomos anulares son átomos de carbono,

20 en la que el sistema anular heterocíclico es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que 1 a 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O o S, y

en la que el heterociclilo es un sistema anular aromático o no aromático que comprende de 3 a 14 átomos anulares en el que 1 a 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados de N, O o S.

25 20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula IIA

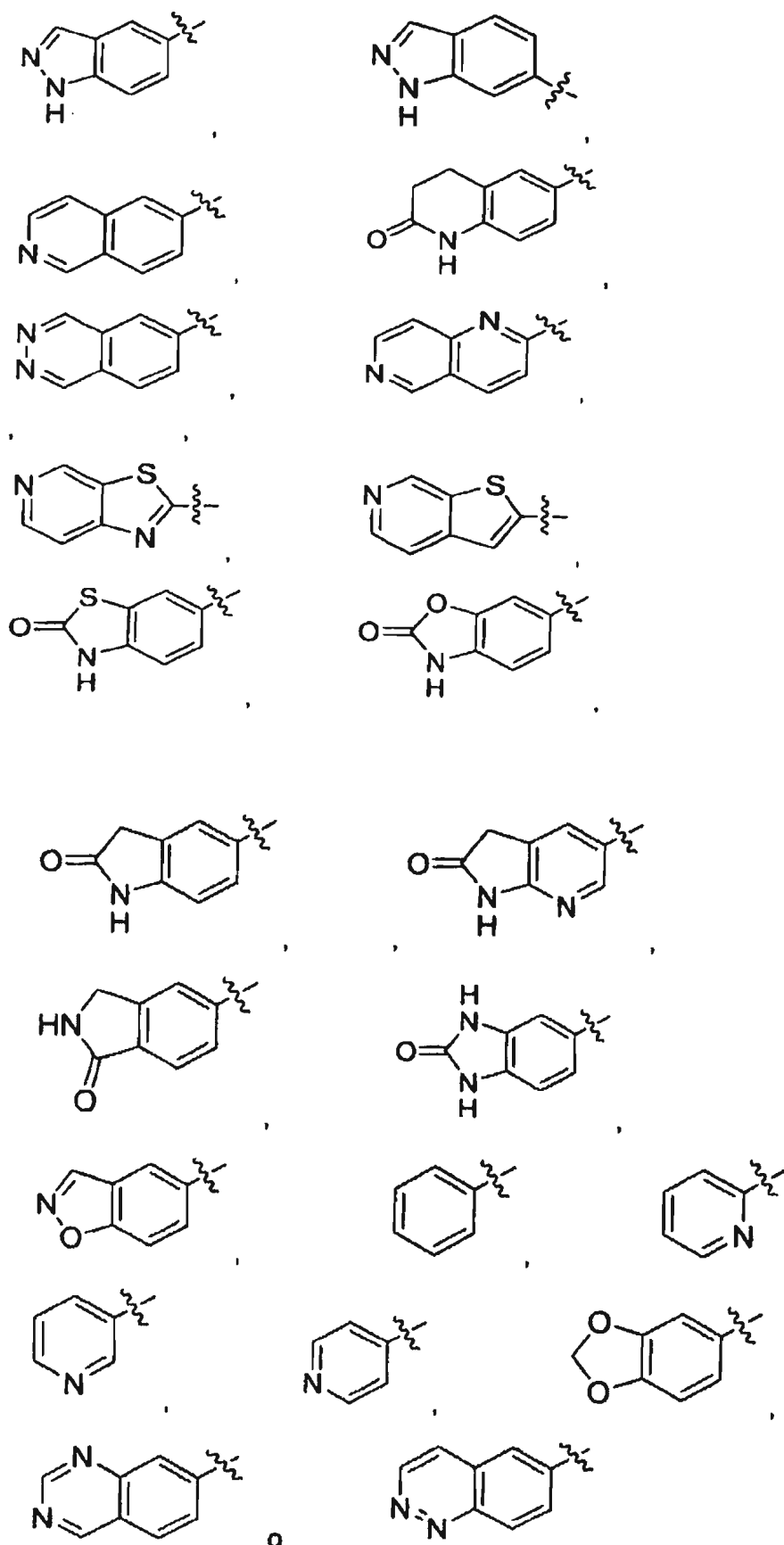


21. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R¹ es -H.

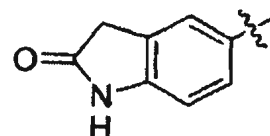
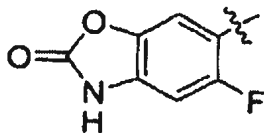
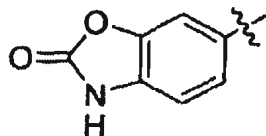
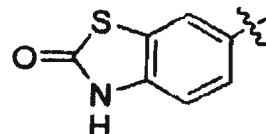
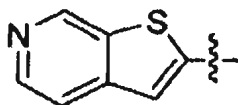
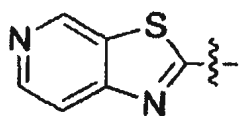
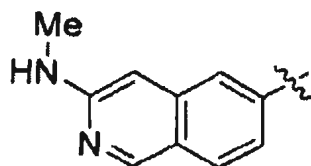
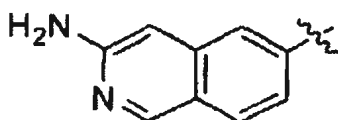
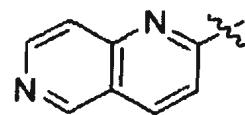
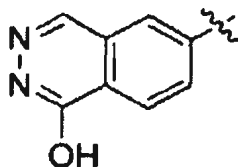
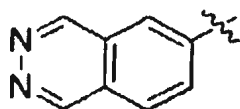
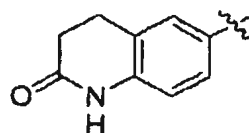
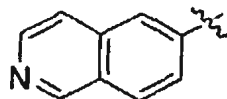
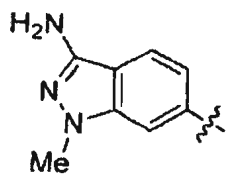
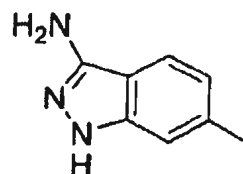
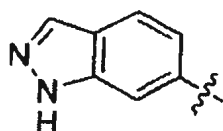
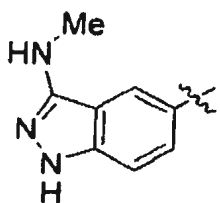
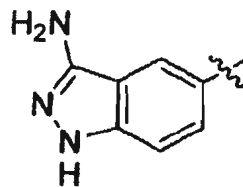
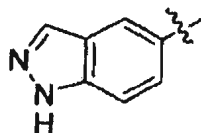
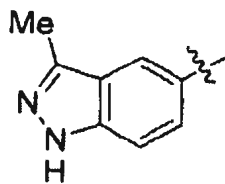
22. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R¹² es -H o alquilo (C₁-C₆).

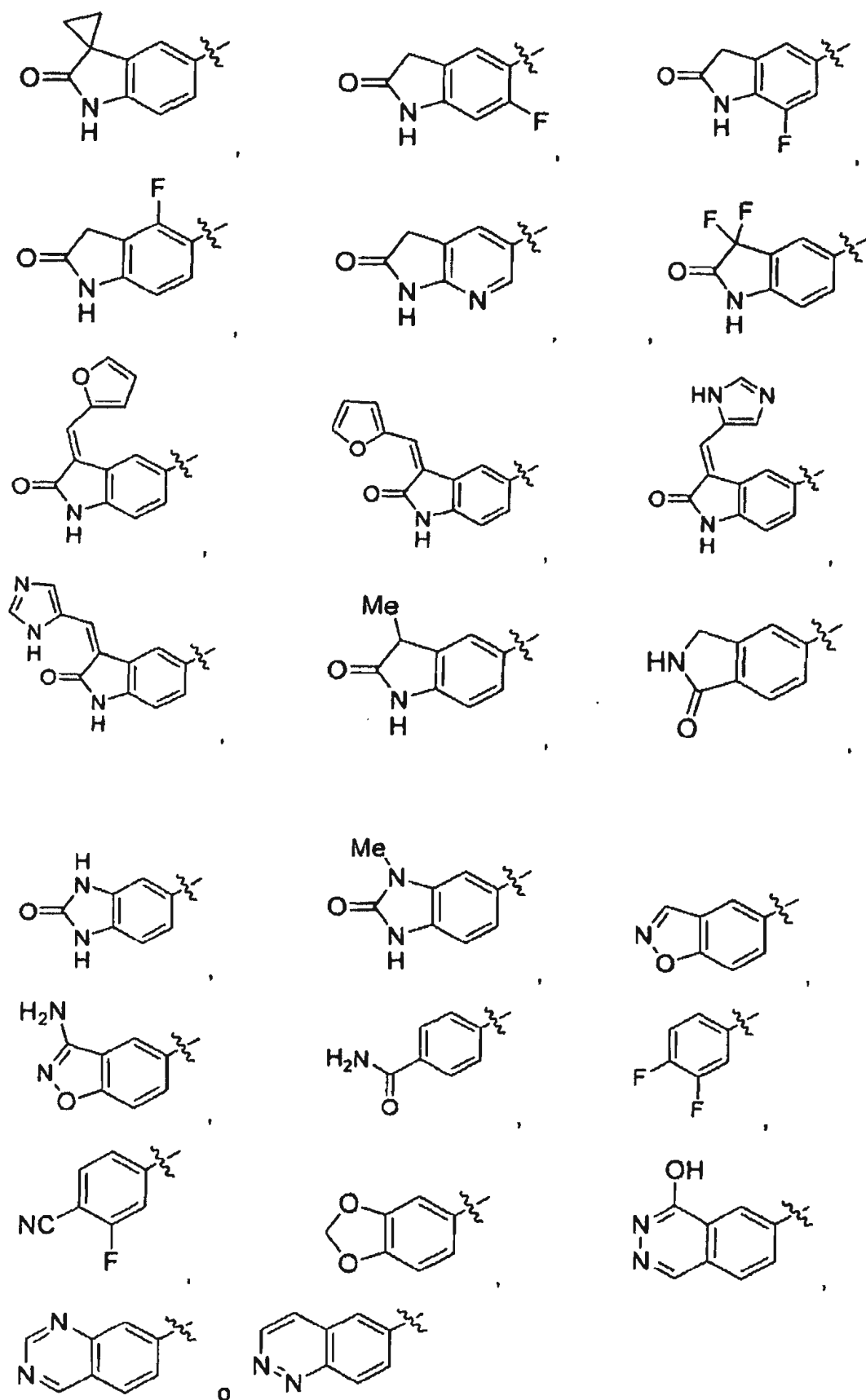
23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que R¹² es -H o metilo.

24. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^{13} es -H.
25. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^{14} es -H.
26. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^{14} es $-OR^8$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$ o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;
- 5 27. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^{14} se selecciona de -H, metilo, etilo, propilo, etenilo, propenilo, hidroximetilo, metoximetilo, $-CH_2-O-C(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, 1-hidroxietilo o metoximetoxi.
28. El compuesto de la reivindicación 19, en el que Z se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o tiofenilo opcionalmente sustituido.
- 10 29. El compuesto de la reivindicación 28, en el que Z se selecciona de fenilo, indolilo, naftilo, piridilo o tiofenilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de -Cl, -F, $-CF_3$, -OH, $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-Cl$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-OH$, $-alquilo\ C_1-C_6$, $-OCF_3$, $-NH(CO)-O-(alquil\ C_1-C_6)arilo$ o $-NH(CO)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$.
- 15 30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que Z se selecciona de fenilo, indolilo, naftilo, piridilo, tiofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-(3-cloropropoxi)fenilo, 4-(3-hidroxipropoxi)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3, 5-difluorofenilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 5-metoxi-6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxi-4-trifluorometilfenilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo o un fenilo sustituido en la posición 4 con $-NH-C(O)-O-CH_2$ -fenilo.
- 20 31. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^7 es H.
32. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R^5 y R^6 son cada uno H.
33. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^{12} es -H o alquilo C_1-C_6 , R^{14} es -H, $-OR^8$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$ o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;
- 25 34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que R^{14} es $-OR^8$, $-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-R^8$ o $-(alquil\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;
35. El compuesto de la reivindicación 34, en el que R^5 , R^6 y R^7 son todos H.
36. El compuesto de la reivindicación 19, en el que el sistema anular carbocíclico o el sistema anular heterocíclico de R^2 comprende al menos un anillo aromático.
- 30 37. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^2 se selecciona de fenilo, piridilo, indazolilo, isoquinolinilo, tiazolopiridinilo, benzotiazolonilo, dihidroquinolinonilo, benzoisoxazolilo, benzooxazonilo, indolinonilo, benzoimidazonilo, ftalazinilo, naftiridinilo, tienopiridinilo, benzodioxolilo, isoindolinonilo, quinazolinilo o cinolinilo opcionalmente sustituidos.
- 35 38. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^2 se selecciona de uno de los grupos siguientes que pueden estar opcionalmente sustituidos y en los que la línea ondulada indica el punto de unión del tiazol:



39. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^2 se selecciona de uno de los grupos siguientes, en los que la línea ondulada indica el punto de unión del tiazol:

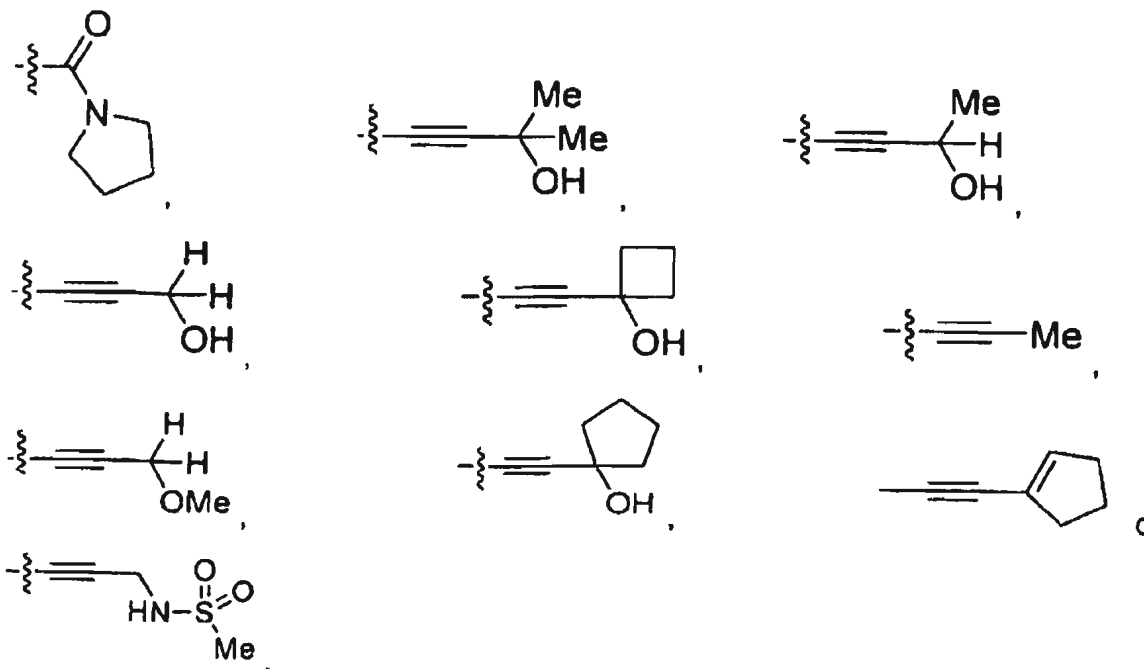




40. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R¹ se selecciona de -H, -C≡N, -Br, -Cl, -OH, -CH₂CH₃, -

CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₂CH₂OH, ciclopropilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, fenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, piridilo, oxazolilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, -C(O)OMe, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, o un grupo seleccionado de uno de los grupos siguientes en los que línea ondulada indica el punto de unión al tiazol:

5



41. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-40.

10

42. La composición de acuerdo con la reivindicación 41, que además comprende al menos un agente terapéutico adicional.

43. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-40 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por cinasas en un mamífero.

15

44. El compuesto para uso de la reivindicación 43, en el que el trastorno está mediado por IGF-1R, receptor de insulina, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 o un complejo CDK.

45. El compuesto para uso de la reivindicación 43, en el que el trastorno está mediado por PKB.

46. El compuesto para uso de la reivindicación 43, en el que el trastorno es cáncer.

47. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-40 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la proliferación en un mamífero.

20

48. El compuesto para uso de la reivindicación 47, en el que el trastorno es crecimiento celular anormal.

49. El compuesto para uso de la reivindicación 47, en el que el trastorno es cáncer.

50. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por PKB.

51. El uso de la reivindicación 50 en el que la enfermedad es cáncer.

25

52. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-40 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por PKB.

53. El uso de la reivindicación 52, en el que la enfermedad es cáncer.
54. El uso de la reivindicación 53, en el que la enfermedad es un tumor sólido.