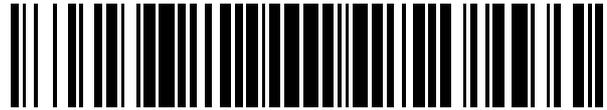


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 774**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2008 E 08832932 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2207781**

54 Título: **Compuestos de tiazolopirimidina inhibidores de PI3K y métodos de uso**

30 Prioridad:

24.09.2007 US 974708 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2013

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (50.0%)
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, US y
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CASTANEDO, GEORGETTE, M.;
GUNZNER, JANET, L.;
MALESKY, KIMBERLY;
MATHIEU, SIMON;
OLIVERO, ALAN, G.;
SUTHERLIN, DANIEL, P.;
WANG, SHUMEI;
ZHU, BING-YAN;
CHUCKOWREE, IRINA;
FOLKES, ADRIAN;
OXENFORD, SALLY y
WAN, NAN CHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 774 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tiazolopirimidina inhibidores de PI3K y métodos de uso.

Campo de la invención

5 La invención se refiere, de manera general, a compuestos con actividad anticáncer, y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de la cinasa PI3. La invención también se refiere al uso de los compuestos para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

10 El fosfatidilinositol es uno de varios fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años ha quedado claro que el fosfatidilinositol (PI, por sus siglas en inglés) juega un papel importante en la transducción de señales intracelulares. La señalización celular por medio de fosfoinositidas fosforiladas en 3' ha sido implicada en diversos procesos celulares, p.ej., transformación maligna, señalización de factores de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh et al (1999) J. Biol. Chem., 274:8347-8350). La enzima responsable de generar estos productos de señalización fosforilados, fosfatidilinositol 3-cinasa (denominada también cinasa PI 3 o PI3K) fue identificada originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina cinasas de receptores de factores de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el hidroxilo 3' del anillo de inositol (Panayotou et al (1992) Trends Cell Biol 2:358-60). Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) son lípido cinasas que fosforilan lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo de inositol (Whitman et al (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos fosforilados en 3 (PIP3s) generados por las PI3-cinasas actúan como segundos mensajeros que reclutan cinasas con dominios de unión a lípidos (que incluyen regiones de homología de plekstrina (PH)), tales como Akt y cinasa-1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a PIP3s de la membrana causa la translocación de la Akt a la membrana plasmática, llevando a la Akt al contacto con la PDK1, que es responsable de activar la Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila el PIP3 y actúa por lo tanto como un regulador negativo de la activación de la Akt. Las cinasas PI-3 Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares, que incluyen la regulación del ciclo celular, proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad, y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inmunoinflamación (Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Philips et al (1998) Cancer 83:41).

15 La familia de las cinasas PI3 comprende al menos 15 enzimas diferentes subclasificadas por homología estructural, y se dividen en 3 clases en base a la homología de secuencias y al producto formado por la catálisis enzimática. Las cinasas PI3 de clase I están compuestas de 2 subunidades: una subunidad catalítica de 110 kd y una subunidad reguladora de 85 kd. Las subunidades regulatorias contienen dominios SH2, y se unen a residuos de tirosina fosforilados por receptores de factores de crecimiento con una actividad de tirosina cinasa o productos oncogénicos, induciendo de este modo la actividad de PI3K de la subunidad catalítica p110, que fosforila a su sustrato lípido. Las cinasas PI3 de clase I están implicadas en importantes eventos de transducción de señales corriente debajo de citocinas, integrinas, factores de crecimiento e inmunorreceptores, lo que sugiere que el control de esta ruta puede conducir a importantes efectos terapéuticos, tales como modular la proliferación celular y la carcinogénesis. Las PI3Ks de clase I pueden fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato, y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP2) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, respectivamente. Las PI3Ks de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato. Las PI3Ks de clase III sólo pueden fosforilar PI.

20 La purificación inicial y clonación molecular de la cinasa PI3 reveló que era un heterodímero que consistía en subunidades p85 y p110 (Otsu et al (1991) Cell 65:91-104; Hiles et al (1992) Cell 70:419-29). Desde entonces, se han identificado cuatro PI3Ks de clase I distintas, designadas como PI3K α (alfa), β (beta), δ (delta) y ω (gamma), consistiendo cada una en una subunidad catalítica de 110 kDa distinta y una subunidad reguladora. Más específicamente, tres de las subunidades catalíticas, es decir, p110 alfa, p110 beta y p110 delta, interactúan cada una con la misma subunidad reguladora, p85; mientras que la p110 gamma interactúa con una subunidad reguladora distinta, p101. Los patrones de expresión de cada una de estas PI3Ks en células y tejidos humanos también son distintos.

25 La principal isoforma de la cinasa PI3 en el cáncer es la cinasa PI3 de Clase I, p110a (alfa)(patente de EE.UU. 5.824.492; patente de EE.UU. 5.846.824; patente de EE.UU. 6.274.327). Otras isoformas están implicadas en enfermedades cardiovasculares e inmuno-inflamatorias (Workman P (2004) "Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase activity pathway for cancer treatment" Biochem Soc Trans 32:393-396; Patel et al (2004) "Identification of potent selective inhibitors of PI3K as candidate anticancer drugs" Proceedings of the American Association of Cancer Research (Abstract LB-247) 95th Annual Meeting, March 27-31, Orlando, Florida, EE.UU.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) "Phosphoinositide 3-kinase: Function and Mechanisms" Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press).

30 La ruta cinasa PI3/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, dado que se esperaría que tales agentes inhibieran la proliferación, revirtieran la represión de la apoptosis y vencieran la resistencia a agentes citotóxicos en las células cancerosas. Se han reportado inhibidores de la PI3 cinasa (Yaguchi

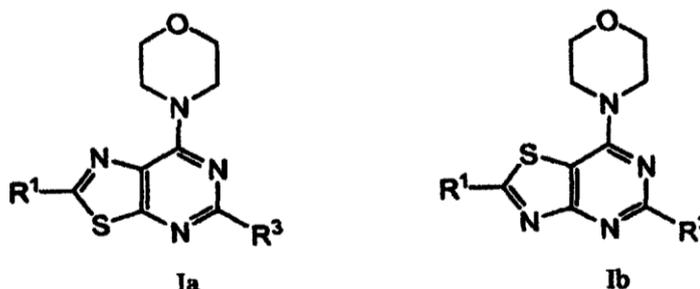
et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; patentes de EE.UU. 7.173.029; 7.037.915; 6.608.056; 6.608.053; 6.838.457; 6.770.641; 6.653.320; 6.403.588; solicitud de patente internacional WO 2004/017950; solicitud de patente de EE.UU. 2004/092561; solicitudes de patente internacional WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; solicitud de patente de EE.UU. 2003/149074; solicitudes de patente internacional WO 2003/035618; WO 2003/034997; solicitud de patente de EE.UU. 2003/158212; patente europea EP 1417976; solicitud de patente de EE.UU. 2004/053946; solicitud de patente japonesa JP 2001247477; patentes japonesas JP 08175990; JP 08176070).

La solicitud de patente internacional WO-A-2006 114606 describe una serie de derivados de tiazol condensados que son inhibidores selectivos de la cinasa PD y por tanto son útiles en el tratamiento de diversas afecciones clínicas, que incluyen afecciones inflamatorias y oncológicas. La solicitud de patente internacional WO-A-2007 185139 describe compuestos de tiazolopirimidina que son inhibidores de la proteína cinasa. La solicitud de patente de EE.UU. US-A-3.850.917 describe tiazolopirimidinas diaminosudtituidas que son útiles como hipotensivos y antitrombóticos.

Compendio de la invención

La invención se refiere, de manera general, a compuestos de tiazolopirimidina con actividad anticáncer, y más específicamente con actividad inhibitoria de la cinasa PI3. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de la cinasa PI3, por ejemplo por mutaciones o sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos, y pueden ser útiles para tratar pacientes humanos de cáncer.

Más específicamente, un aspecto de la invención proporciona compuestos de 4-morfolino 4-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina de Fórmula Ia y compuestos de 4-(tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina de Fórmula Ib:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹ y R³ son como se definen en la presente memoria.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas Ia o Ib y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la enfermedad del hígado, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de esta invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección modulada por cinasa PI3 en un mamífero, particularmente cáncer.

Otro aspecto de la invención incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de compuestos de la Fórmula Ia y Ib.

Las ventajas adicionales y rasgos nuevos de esta invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte se harán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la siguiente memoria descriptiva, o pueden ser aprendidos mediante la práctica de esta invención. Las ventajas de la invención se pueden realizar y alcanzar por medio de las instrumentalidades, combinaciones, composiciones y métodos señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de la cual se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes.

Definiciones

El término "alquilo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en donde el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o, alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en donde el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, monovalente, que tiene 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, diclododecilo, y similares.

"Ariño" se refiere a un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos ariño se representan en las siguientes estructuras como "Ar". Ariño incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o anillo carbocíclico aromático o heterocíclico. Los grupos ariño típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos ariño están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable en la presente memoria, y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a 20 o más átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los restantes átomos del anillo C, donde uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3 a 7 miembros del anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene 7 a 10 miembros del anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales donde están fusionados radicales heterociclo con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico aromático o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioaxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilindiazolinilo, imidazolidinilo, 3-

azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilquinolizínulo y N-piridilureas. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolínulo. Los grupos heterocíclico de la presente memoria están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 ó 7 miembros, e incluye sistemas anulares condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (que incluye, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (que incluye, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínulo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

Los grupos heterocíclico o heteroarilo pueden estar unidos por carbono (enlazados por carbono), nitrógeno (enlazados por nitrógeno) u oxígeno (enlazados por oxígeno) donde tal es posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterocíclicos o heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterocíclicos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

El término "heteroarilo monocíclico" se refiere a un radical heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, no sustituido o sustituido, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S. El heteroarilo monocíclico está unido a la posición C-2 del anillo de pirimidina según las Fórmulas Ia y Ib en cualquier átomo de carbono (enlazado por carbono) del heteroarilo monocíclico del grupo R³. Los radicales heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo y 2-tetrazolilo. Los heteroarilos monocíclicos están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

"Heterociclilo C₃-C₂₀ bicíclico condensado" y "heteroarilo C₁-C₂₀ bicíclico condensado", que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, difieren sólo por su carácter aromático, y tienen dos anillos condensados entre sí, es decir, comparten un enlace común. Los radicales heterociclilo y heteroarilo bicíclicos condensados están unidos a la posición C-2 del anillo de pirimidina según las Fórmulas Ia y Ib en cualquier átomo de carbono (enlazado a carbono) del heterociclilo C₃-C₂₀ bicíclico condensado o heteroarilo C₁-C₂₀ bicíclico condensado del grupo R³. Los radicales heterociclilo y heteroarilo condensados incluyen, pero no se limitan a: 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina, y pirido[3,2b]pirazina. Los heterocíclicos bicíclicos condensados y heteroarilos bicíclicos condensados están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

Los grupos sustituyentes con los que el alquilo, alqueniilo, alquiniilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo C₃-C₂₀ bicíclico condensado y heteroarilo C₁-C₂₀ bicíclico condensado están opcionalmente sustituidos incluyen F, Cl, Br, I, CN, CF₃, -NO₂, oxo, R¹⁰, -C(=Y)R¹⁰, -C(=Y)OR¹⁰, -C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=Y)R¹⁰, -NR¹²C(=Y)OR¹¹, -NR¹²C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂R¹⁰, =NR¹², OR¹⁰, -OC(=Y)R¹⁰, -OC(=Y)OR¹⁰, -OC(=Y)NR¹⁰R¹¹, -OS(O)₂(OR¹⁰), -OP(=Y)(OR¹⁰)(OR¹¹), -OP(OR¹⁰)(OR¹¹), SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -S(O)(OR¹⁰), -S(O)₂(OR¹⁰), -SC(=Y)R¹⁰, -SC(=Y)OR¹⁰, -SC(=Y)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueniilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquiniilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, carbociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₂₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, -(CR¹⁴R¹⁵)_t-NR¹²C(=O)(CR¹⁴R¹⁵)NR¹⁰R¹¹, y (CR⁴R⁵)_t-NR¹⁰R¹¹.

Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto al tratamiento terapéutico como profiláctico o medidas preventivas, en donde el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio fisiológico o trastorno no deseado, tal como el desarrollo o extensión de cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejoría o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los necesitados de tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como aquellos proclives a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se quiere prevenir la afección o trastorno.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la Fórmula Ia o Ib que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) impide o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno hiperproliferativo descrito en la presente memoria. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede impedir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo para la progresión de la enfermedad y/o determinando la tasa de respuesta (RR, por sus siglas en inglés).

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o malignidades linfoides. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (p.ej., cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (“NSCLC”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer vulval, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millenium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG 1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes de alquilación tales como tiotepa y CIOTOXAN® ciclofosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona), una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; callistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiina; espongiatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (p.ej. calicheamicina, calicheamicina gamma 1), calicheamicina omega 1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enediínicos cromoproteicos relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterin, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de la purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de la pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiflueridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, dromostanolona propionato, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido

frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinan; lodinainina; maytansinoides tales como maytansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; 5 losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina), urethan; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, p.ej., paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (exento 10 de Cremophor), formulaciones en nanopartículas manipuladas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y doxetaxel (TAXOTERE®, Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, 15 ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasas, que inhiben la enzima aromatasas, la cual regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestaina, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido 25 citosina); (iv) inhibidores de la proteína cinasa; (v) inhibidores de la lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p.ej., ANGIOZYME® e inhibidores de la expresión de HER2); (viii) vacunas tales como vacunas de terapia 30 génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® Y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Un "metabolito" es un producto producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en la 35 técnica, y sus actividades se pueden determinar usando ensayos tales como los descritos en la presente memoria. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un 40 periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo.

El término "inserto del envase" se usa para hacer referencia a instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, utilización, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relacionadas con el uso de tales productos terapéuticos.

45 El término "quirales" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su pareja de imagen especular, mientras que el término "aquirales" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su pareja de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

50 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas son vivas imágenes especulares unas de otras. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p.ej. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

55 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles una en la otra.

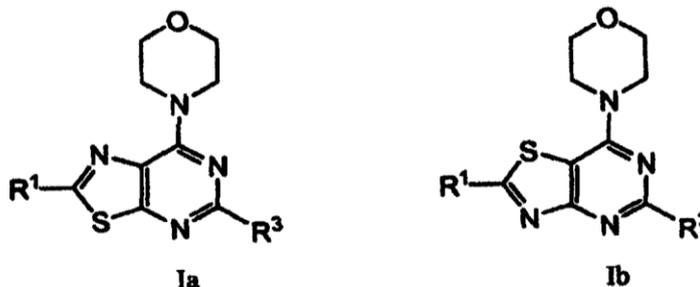
Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en la presente memoria se atienen generalmente a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas

- estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas del compuesto de la Fórmula Ia o Ib, incluyendo, pero no limitado a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser denominado enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se llama a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carente de actividad óptica.
- El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones enlazantes.
- La frase “sal farmacéuticamente aceptable”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, “mesilato”, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato, u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más que un átomo cargado en su estructura. Los casos donde átomos cargados de manera múltiple son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por ello, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.
- Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, 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 cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.
- Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la técnica, 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 hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.
- La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.
- Los términos “compuesto de esta invención” y “compuestos de la presente invención” y “compuestos de Fórmulas Ia y Ib” incluyen compuestos de las Fórmulas Ia y Ib y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- El término “mamífero” incluye, pero no se limita a, seres humanos, ratones, ratas, conejillos de indias, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas, y aves de corral.
- Compuestos de tiazolopirimidina inhibidores de la cinasa PI3

La presente invención proporciona compuestos de tiazolopirimidina, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por cinasas PI3. Los compuestos pueden inhibir las isoformas p110, que incluyen alfa, beta, gamma y delta como

paninhibidores. Los compuestos pueden ser inhibidores selectivos a las isoformas p110 mediante inhibición selectiva de una o más de las isoformas p110.

Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos 4-morfolino 4-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina de Fórmula la y 4-(tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina de Fórmula lb:



5

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

10 R^1 se selecciona de H, F, Cl, Br, I, CN, $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_mOR^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNS(O)_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(OR^{10})R^{11}R^{14}$, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)NR^{12}OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-NR^{11}SO_2NR^{10}R^{11}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_3-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, 15 tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilquinolizínilo y N-piridilureas, arilo seleccionado de radicales derivados de benceno (fenilo y bifenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (que incluye, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo;

25 R^3 es un heteroarilo monocíclico enlazado por carbono seleccionado de piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo y tetrazolilo, o un grupo bicíclico condensado enlazado por carbono seleccionado de 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina, y pirido[3,2b]pirazina, donde el heteroarilo monocíclico y el grupo bicíclico condensado enlazado por carbono están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-N(C(O)R^{11})_2$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, alquilo C_1-C_{12} y (alquilo C_1-C_{12})- OR^{10} ;

35 R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo como se define anteriormente, arilo como se define anteriormente o heteroarilo como se define anteriormente,

40 o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo como se define anteriormente que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, $(CH_2)_mOR^{12}$, $NR^{12}R^{12}$, CF_3 , F, Cl, Br, I, SO_2R^{12} , $C(=O)R^{12}$, $NR^{12}C(=Y)R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $C(=Y)NR^{12}R^{12}$, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo como se define anteriormente, arilo como se define anteriormente y heteroarilo como se define anteriormente;

45 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_{12} , o $(CH_2)_n$ -arilo, en donde el resto arilo es como se define anteriormente,

o R^{14} y R^{15} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{12} saturado o parcialmente insaturado donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $-NO_2$, oxo, R^{10} , -

$C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10} , $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10} , $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo como se define anteriormente, arilo como se define anteriormente y heteroarilo como se define anteriormente;

Y es O, S o NR¹²;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

10 a condición de que, cuando R¹ es $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, en el que R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆, m es 0, 1 o 2, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo que contiene nitrógeno como se define anteriormente, estando el anillo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, entonces R³ no es un grupo indol que está no sustituido o sustituido.

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₁₂, o $-(CH_2)_n$ -arilo,

15 o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado;

donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, CF₃, -NO₂, oxo, R¹⁰, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10} , $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10} , $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀;

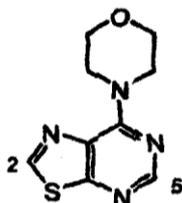
Y es O, S o NR¹²;

25 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

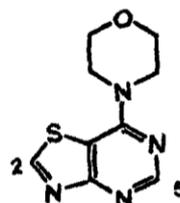
n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

30 a condición de que, cuando R es $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, en el que R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆, m es 0, 1 o 2, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene 3 a 20 átomos en el anillo, estando el anillo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, entonces R³ no es un grupo indol que está no sustituido o sustituido.

Los compuestos de Fórmula la y Ib son regioisómeros, es decir, difieren por la situación del azufre y nitrógeno en el sistema anular del tiazol. Las moléculas parentales de compuestos de Fórmula Ia y Ib son:



4-(tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina



4-(tiazol[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina

35 El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, donde m es 1, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C₂-C₂₀ seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo. El anillo heterocíclico C₂-C₂₀ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de NR¹²R¹², CF₃, F, Cl, Br, I, SO₂R¹², C(=O)R¹², NR¹²C(=Y)R¹², NR¹²S(O)₂R¹², C(=Y)NR¹²R¹² y alquilo C₁-C₁₂.

40 En ciertas realizaciones, R¹ es $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, donde n es 1 o 2; R¹², R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂; y R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₂ o arilo C₆-C₂₀.

En ciertas realizaciones, R¹ es $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, donde n es 1 o 2 y R¹⁰, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂.

En ciertas realizaciones, R¹ es $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{10}$, donde n es 1 o 2 y R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno H. R¹⁰ puede ser alquilo C₁-C₁₂ o arilo C₆-C₂₀.

En ciertas realizaciones, R^1 es $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, donde n es 1 o 2 y R^{14} y R^{15} son H.

En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, donde Y es O, y R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman el anillo heterocíclico C_2-C_{20} . R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico C_2-C_{20} seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

- 5 En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, donde Y es O, y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_{12} .

En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, donde Y es O, y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20} .

- 10 En ciertas realizaciones, R^1 es $-NHR^{12}$, donde R^{12} es carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} . R^{12} puede ser fenilo o 4-piridilo.

En ciertas realizaciones, R^1 es $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, donde Y es O, R^{12} es H o alquilo C_1-C_{12} , y R^{11} es alquilo C_1-C_{12} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} . R^{11} incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo y terc-butilo. R^{11} también incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 15 En ciertas realizaciones, R^1 es $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, donde R^{12} es H o alquilo C_1-C_{12} , y R^{10} es alquilo C_1-C_{12} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} .

En ciertas realizaciones, R^1 es $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C_2-C_{20} seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

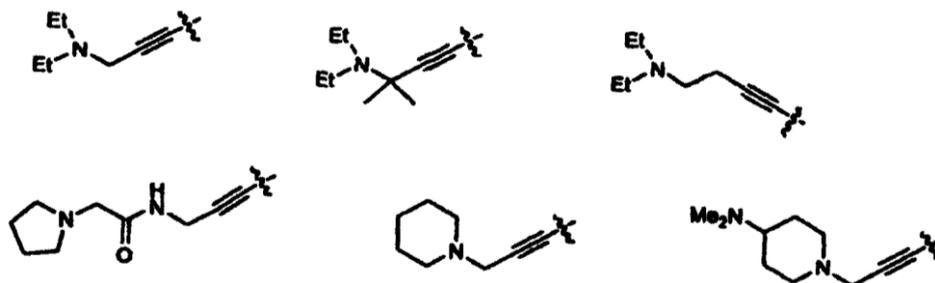
- 20 En ciertas realizaciones, R^1 es $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_{12} . R^{10} y R^{11} se pueden seleccionar independientemente de H, etilo sustituido, y propilo sustituido.

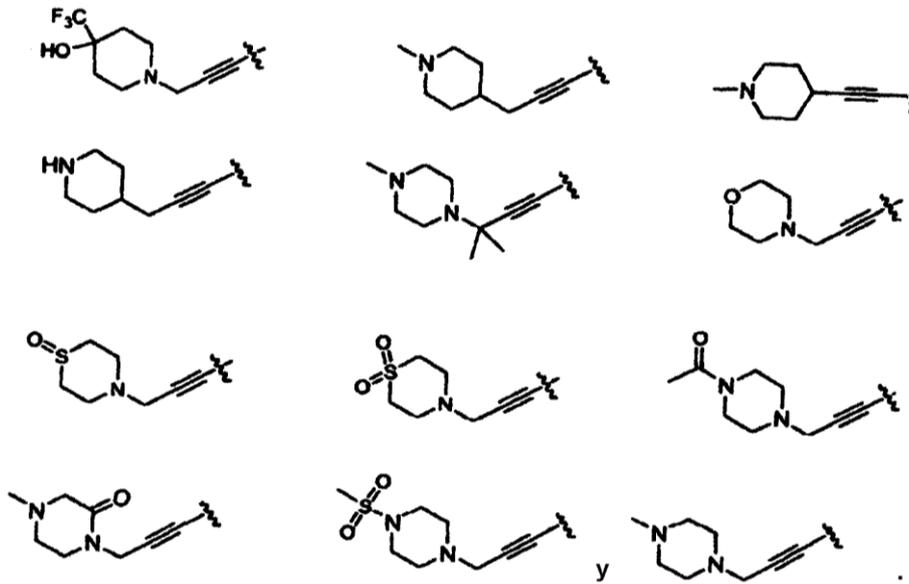
En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_2-C_{12} .

En ciertas realizaciones, R^1 es alqueno C_2-C_8 .

En ciertas realizaciones, R^1 es alquino C_2-C_8 . El alquino C_2-C_8 puede estar sustituido con heterociclilo C_2-C_{20} , que incluye, pero no se limita a, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

- 25 En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona de los grupos:





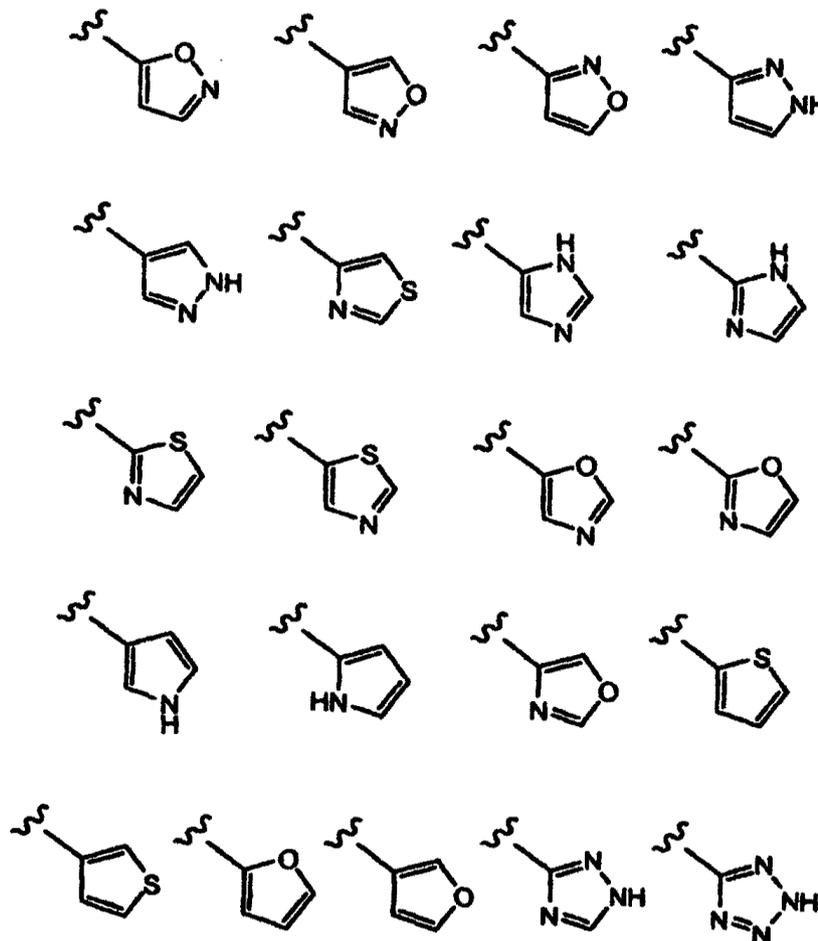
En ciertas realizaciones, R^1 es arilo C_6-C_{20} , tal como fenilo.

En ciertas realizaciones, R^1 es carbociclilo C_3-C_{12} .

En ciertas realizaciones, R^1 es heterociclilo C_2-C_{20} .

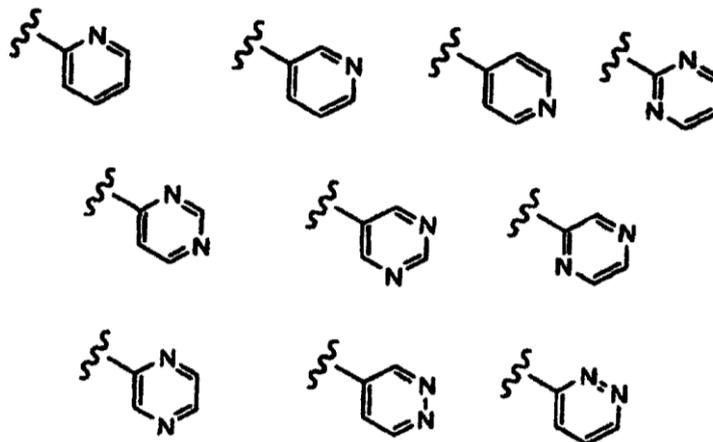
5 En ciertas realizaciones, R^1 es heteroarilo C_1-C_{20} , tal como 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, o 5-pirimidinilo.

En ciertas realizaciones, R^3 es un heteroarilo monocíclico enlazado por carbono seleccionado de las estructuras:

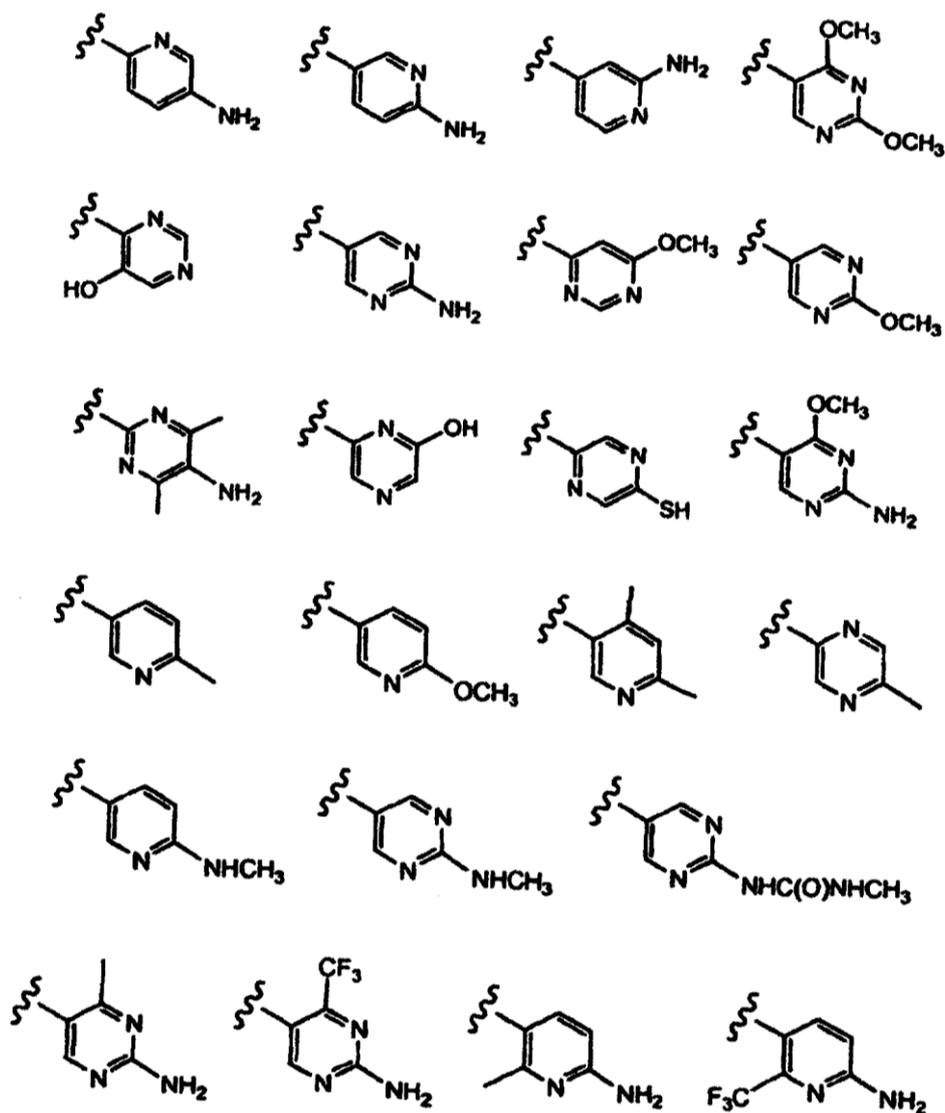


donde el grupo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, Cl, Br, I, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^1C(O)R^{11}$, $-N(C(O)R^{11})_2$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ y alquilo C₁-C₁₂.

En ciertas realizaciones, R³ es un heteroarilo monocíclico enlazado por carbono seleccionado de las estructuras:



5 En ciertas realizaciones, R³ se selecciona de las estructuras:

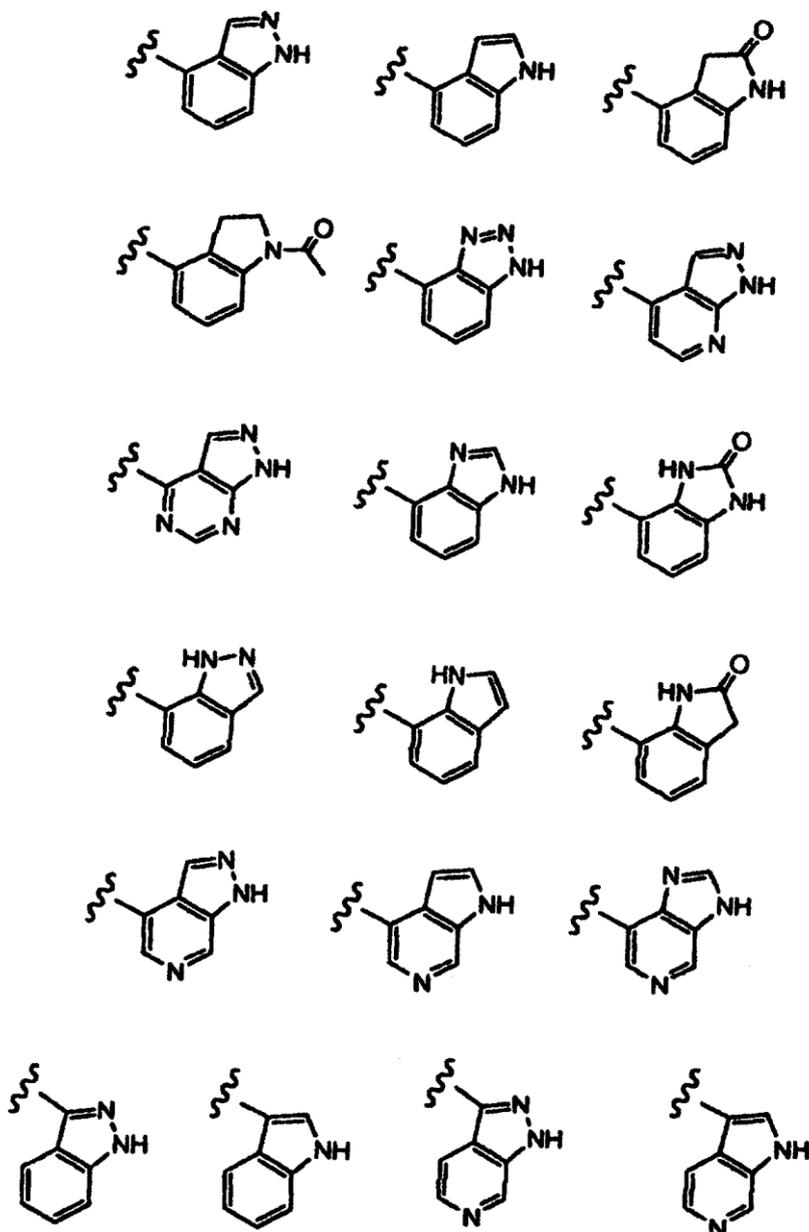


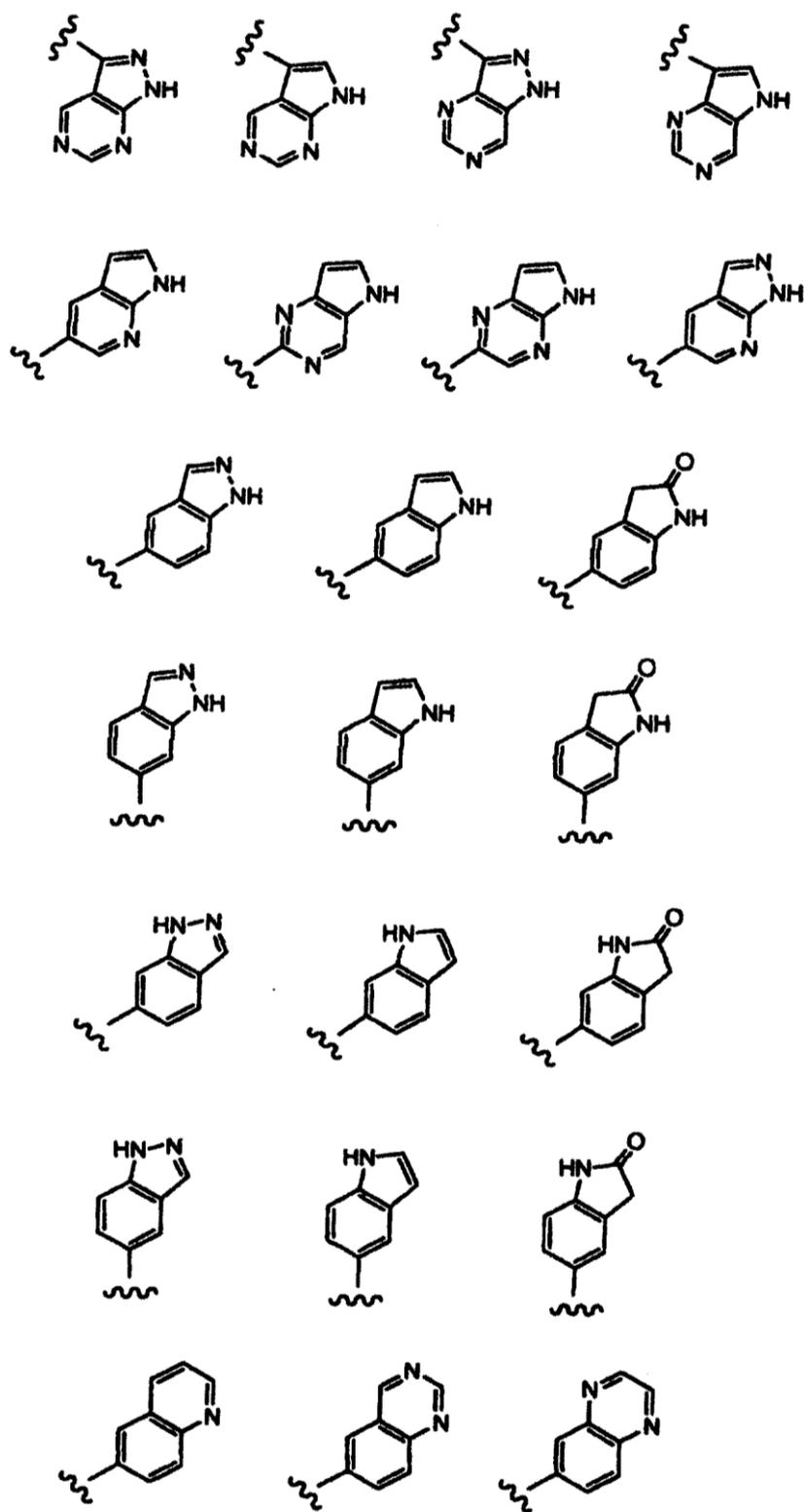
En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo monocíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, -CF₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -C(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -N(C(O)CH₃)₂, -NHC(O)NH₂, -CO₂H, -CHO, -CH₂OH, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂ y -CH₃.

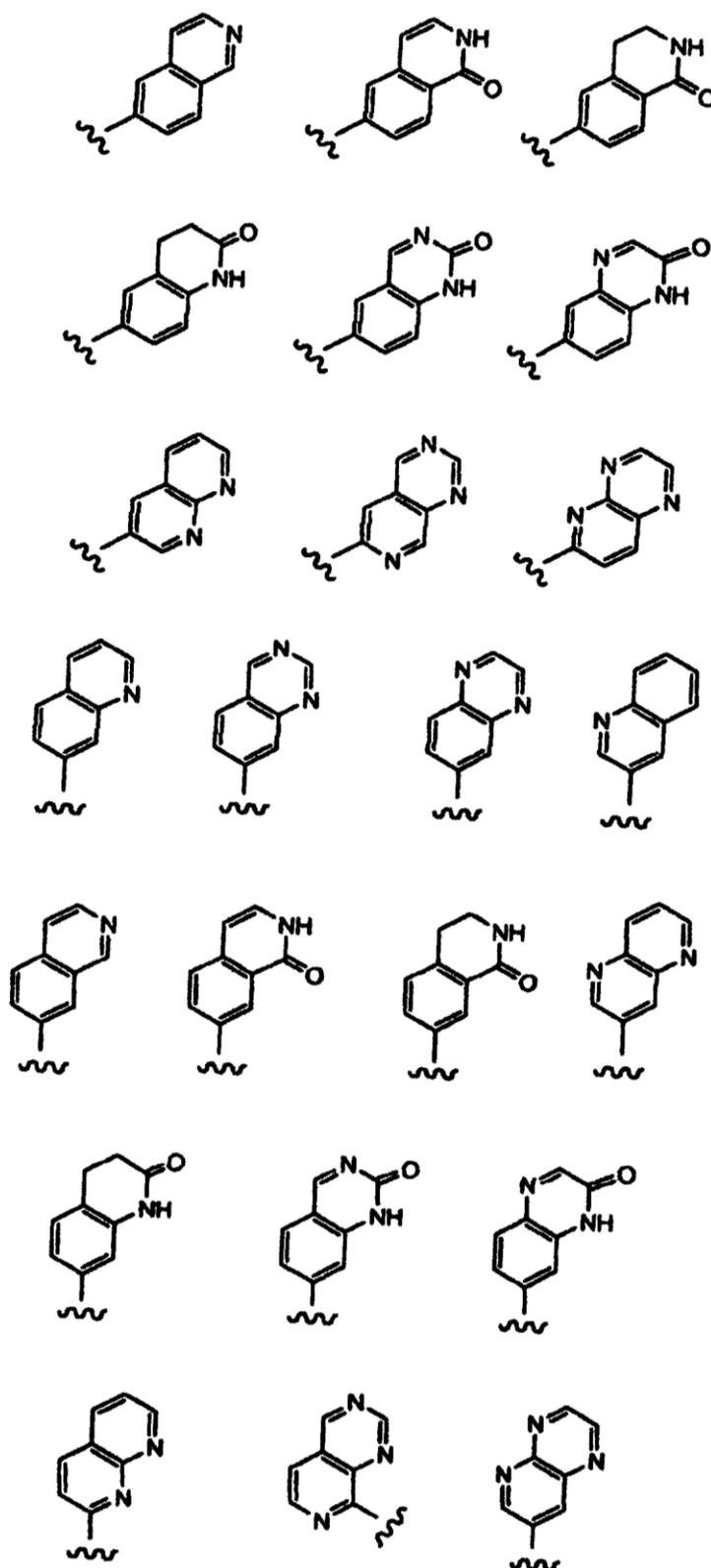
5 Las realizaciones ilustrativas de R³ incluyen, pero no se limitan a: 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina, y pirido[3,2b]pirazina.

El sitio de unión del grupo R³ a la posición C-2 del anillo de pirimidina según las Fórmulas la y Ib puede ser en cualquier átomo de carbono (enlazado por carbono) del grupo heterocíclico C₃-C₂₀ bicíclico condensado o del grupo heteroarilo C₁-C₂₀ bicíclico condensado del grupo R³.

15 Las realizaciones ilustrativas de R³ incluyen los siguientes grupos, donde la línea ondulada indica el sitio de unión al anillo de pirimidina:







donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

Las realizaciones ilustrativas de R^3 incluyen heterociclilo C_3 - C_{20} bicíclico condensado y heteroarilo C_1 - C_{20} bicíclico condensado, incluyendo los ilustrados anteriormente, sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10} , $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10} , -

5

$S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, alquilo C_1-C_{12} , alquenido C_2-C_8 , alquínido C_2-C_8 , carbocíclico C_3-C_{12} , heterocíclico C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} , heteroarilo C_1-C_{20} , $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$, y $(CR^4R^5)_t-NR^{10}R^{11}$.

En ciertas realizaciones, R^3 no es un grupo indol que está no sustituido o sustituido.

5 Los compuestos de Fórmula la y Ib pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin estar limitados a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención.

10 Además, los compuestos de Fórmula la y Ib abarcan todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula la y Ib incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como las mezclas de las mismas, están englobadas dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros posicionales solos como la mezcla de isómeros posicionales están también dentro del alcance de la presente invención.

15 En las estructuras mostradas en la presente memoria, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no esté especificada, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como compuestos de la invención. Donde se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua, que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero es especificado y definido así.

Los compuestos de Fórmula la y Ib pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

20 Los compuestos de Fórmula la y Ib también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas las formas tales están englobadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención también abarca compuestos de Fórmula la y Ib marcados isotópicamente que son idénticos a los citados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado usualmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos de Fórmula la o Ib marcados isotópicamente (p.ej., los marcados con 3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejidos de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, 2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (p.ej., semi-vida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y por ello pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación sustrato-receptor. Los compuestos de Fórmula la o Ib marcados isotópicamente se pueden preparar, de manera general, siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de la presente memoria más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Preparación de compuestos de Fórmula la y Ib

45 Los compuestos de Fórmula la y Ib se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están disponibles generalmente en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (p.ej., preparados por métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N. Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles por medio de la base de datos on-line de Beilstein).

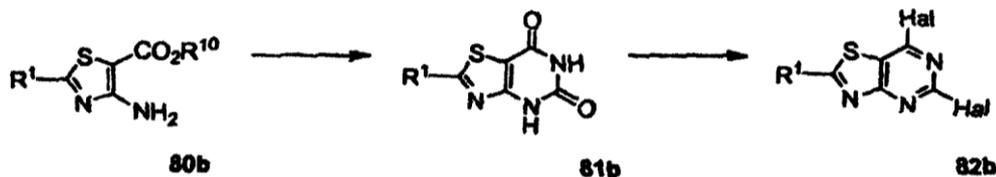
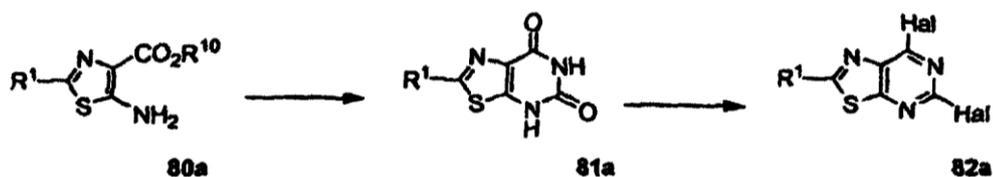
50 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula la o Ib se pueden preparar fácilmente usando procedimientos bien conocidos para preparar tiazoles, pirimidinas y tiazolopirimidinas (patentes de EE.UU. 6.608.053; 6.232.320; 6.187.777; 3.763.156; 3.661.908; 3.475.429; 5.075.305; solicitud de patente de EE.UU. 2003/220.365; patentes británicas GB 1390658; GB 1393161; solicitud de patente internacional WO 93/13664); y otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984.

Los compuestos de Fórmula la y Ib se pueden preparar en solitario o como colecciones de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Se pueden preparar

colecciones de compuestos de Fórmula la o lb por un método de "división y mezcla" combinatorio o por síntesis paralelas múltiples usando química en fase de disolución o bien en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una colección de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Para fines ilustrativos, los Esquemas 1-7 muestran métodos generales para preparar compuestos de Fórmula la y lb, así como compuestos intermedios claves. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en los Esquemas y se discuten más adelante, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta descripción usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

15 En la preparación de compuestos de Fórmula la y lb, puede ser necesaria la protección de funcionalidad remota (p.ej., amina primaria o secundaria) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos aminoprotectores adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección es determinada fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

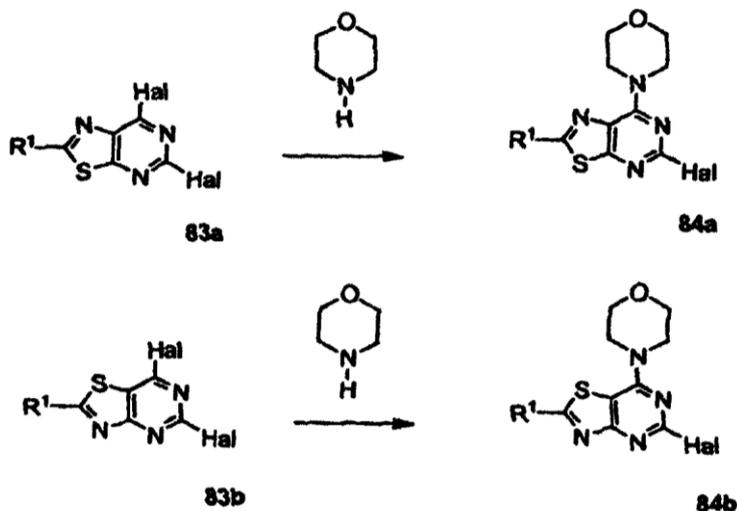


20

Esquema 1

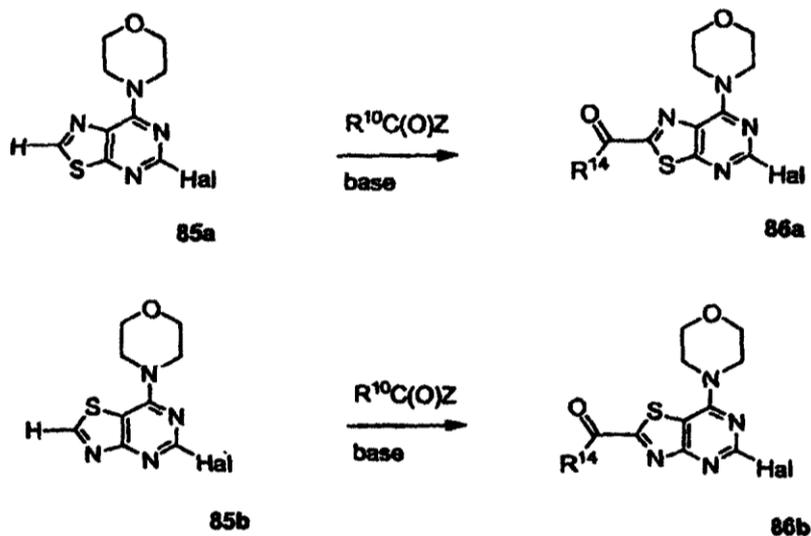
El Esquema 1 muestra un método general para la preparación de los compuestos intermedios tiazolo[5,4-*d*]pirimidina **82a** y tiazolo[4,5-*d*]pirimidina **82b** a partir de los 3-carboxiéster, 2-aminothiazoles **80a**, y 3-amino, 2-carboxiéster thiazoles **80b**, en donde Hal es Cl, Br o I; y R¹ y R¹⁰ son como se define para los compuestos de Fórmula la y lb, o precursores o profármacos de los mismos.

25



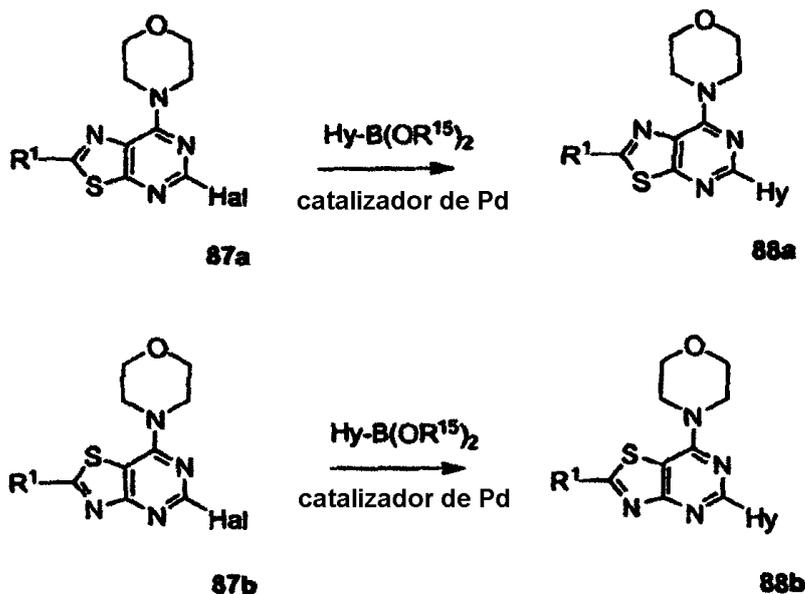
Esquema 2

El Esquema 2 muestra un método general para desplazar selectivamente un 5-haluro de los compuestos intermedios de 2,5-bis-halotiazolopirimidina **83a** y **83b** con morfolina bajo condiciones básicas en un disolvente orgánico para preparar los compuestos 2-halo, 4-morfolinotiazolopirimidina **84a** y **84b** respectivamente, en donde Hal es Cl, Br o I; y R¹ es como se define para los compuestos de Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos.



Esquema 3

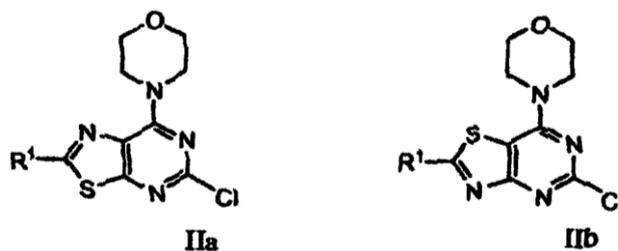
El Esquema 3 muestra un método general para derivatizar la posición 2 de 5-halo, 7-morfolino, donde los compuestos son las 2-hidrógeno tiazolopirimidinas **85a** y **85b** (R¹ es H). Tratando **85a** o **85b** con un reactivo de litación para retirar el protón de la posición 2, seguido de añadir un reactivo de acilación R¹⁰C(O)Z, donde Z es un grupo saliente, tal como haluro, éster NHS, carboxilato o dialquilamino, da los compuestos 5-halo, 7-morfolino, 2-aciltiazolopirimidina **86a** y **86b**, en donde Hal es Cl, Br o I; y R¹⁰ es como se define para los compuestos de Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos. Un ejemplo de R¹⁰C(O)Z para preparar compuestos 2-formilo (R¹⁰ = H) es N,N'-dimetilformamida (DMF).



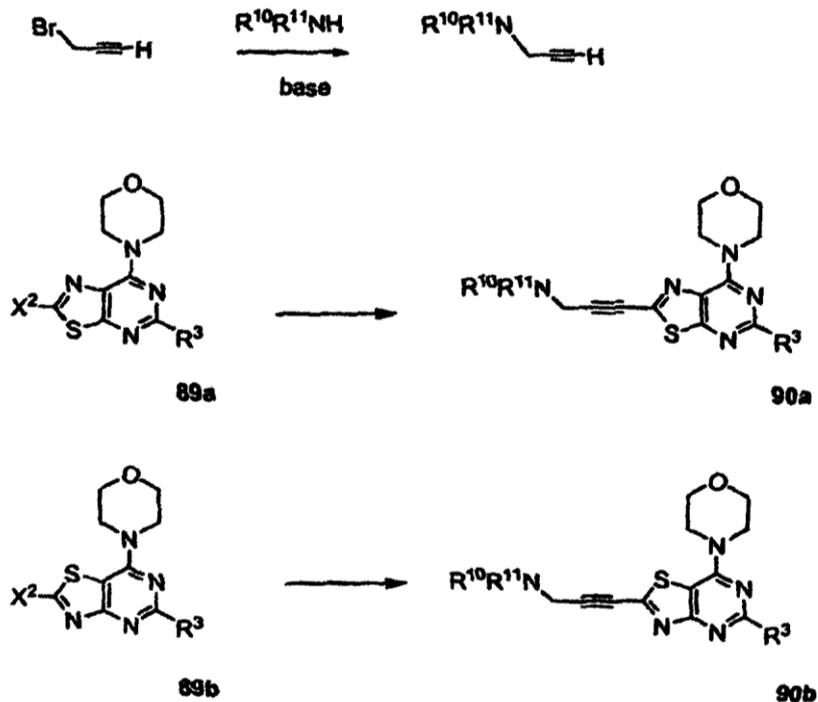
Esquema 4

El Esquema 4 muestra un método general para el acoplamiento de tipo Suzuki de compuestos intermedios de 5-halo tiazolopirimidina (**87a** y **87b**) con un reactivo ácido (R¹⁵ = H) o éster (R¹⁵ = alquilo) de boronato de heteroarilo monocíclico, heterociclo bicíclico condensado o heteroarilo bicíclico condensado (Hy-B(OR¹⁵)₂) para preparar los

- compuestos 5-heteroarilo monocíclico, 5-heterociclo bicíclico condensado o 5-heteroarilo bicíclico condensado (Hy), 7-morfolino tiazolopirimidina (**88a** y **88b**) de Fórmulas Ia y Ib en donde Hal es Cl, Br o I; y R¹ es como se define para los compuestos de Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos. Para revisiones de la reacción de Suzuki, véase: Miyaura et al. (1995) Chem. Rev. 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168; Suzuki, A. en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Diederich, F., Stang, P.J. Eds., VCH, Weinheim, DE (1998), pp 49-97. El catalizador de paladio puede ser cualquiera que se use típicamente para acoplamiento cruzado de tipo Suzuki, tales como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf)-DCM, Pd₂(dba)₃/Pt-Bu₃ (Owens et al (2003) Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145; Molander et al (2002) Organic Letters 4(11):1867-1870; patente de EE.UU. 6.448.433).
- 10 De manera general, un compuesto de Fórmula Ia o Ib se puede preparar por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa o IIb:

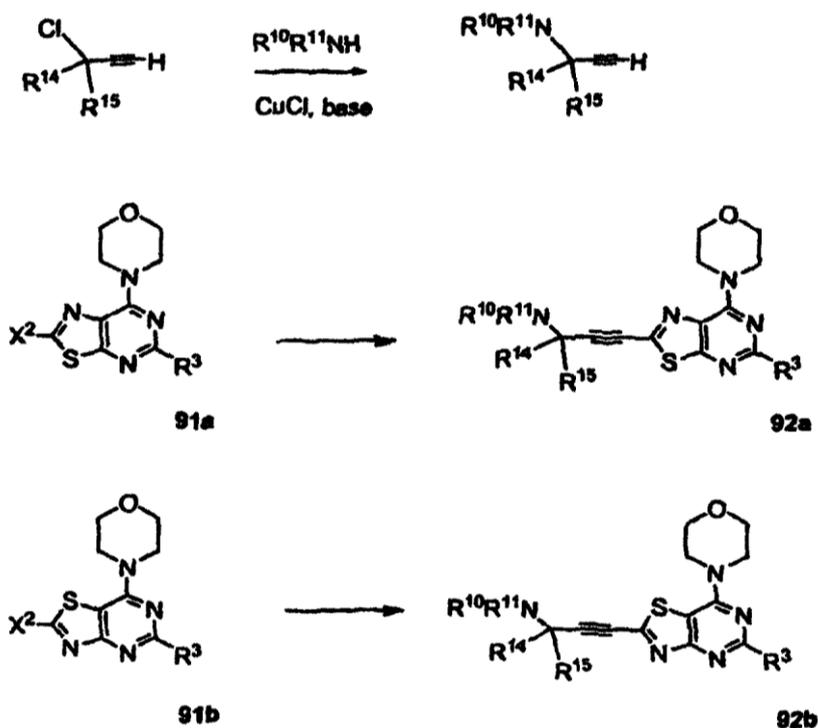


con un compuesto de boronato que comprende un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico condensado, o un heteroarilo bicíclico condensado, por lo cual se forma un compuesto de Fórmula Ia o Ib.



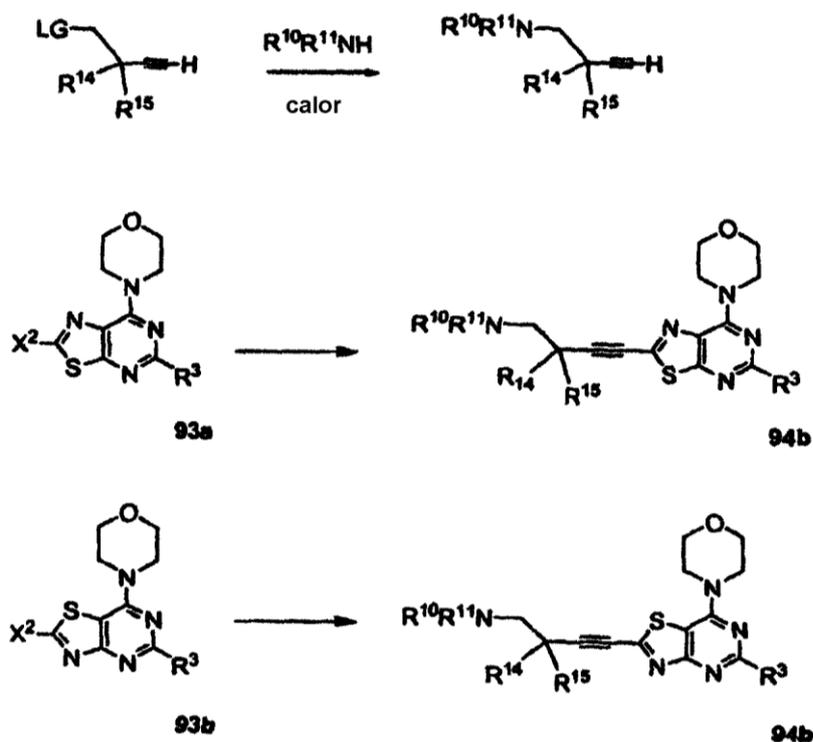
15 Esquema 5

- El Esquema 5 muestra un método general para preparar los compuestos alquilados **90a** y **90b**. Se pueden preparar aminas propargílicas por reacción de bromuro de propargilo con una amina de la fórmula R¹⁰R¹¹NH (en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo y heteroarilo, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico) en presencia de una base apropiada (Cs₂CO₃ o similar). Para revisiones de alquilaminas y síntesis relacionadas véase Booker-Milburn, K.I., Comprehensive Organic Functional Group Transformations (1995), 2:1039-1074; y Viehe, H.G., (1967) Angew. Chem., Int. Ed. Eng., 6(9):767-778. Los alquinos se pueden hacer reaccionar posteriormente con los compuestos intermedios **89a** o **89b** (X² = bromo o yodo) por medio de acoplamiento de Sonogashira, para proporcionar los compuestos alquilados **90a** y **90b**, respectivamente, en donde R³ es como se define para los compuestos de Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos.
- 20
- 25



Esquema 6

El Esquema 6 muestra un método general para la síntesis de los compuestos alquilados **92a** y **92b**. Se pueden preparar aminas Gem-dialquilpropargílicas usando métodos descritos en Zaragoza et al. (2004) J. Med. Chem. 47:2833. Los cloruros de Gem-dialquilo (R^{14} y R^{15} son independientemente metilo, etilo u otro grupo alquilo) se pueden hacer reaccionar con una amina de la fórmula $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ (en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo y heteroarilo, o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico) en presencia de CuCl y una base apropiada (p.ej. TEA o similar) para proporcionar el alquino propargílico. El alquino propargílico se puede hacer reaccionar con los compuestos intermedios **91a** o **91b** por medio de acoplamiento de Sonogashira para proporcionar los compuestos **92a** y **92b**, respectivamente, en donde R^3 es como se define para los compuestos de Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos.



Esquema 7

El Esquema 7 muestra un esquema general para preparar los compuestos butinilados **94a** y **94b**. Se pueden preparar but-3-in-1-aminas (en donde R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente H, alquilo, arilo y heteroarilo, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico) a partir de la reacción de alquinos (LG = tosilato u otro grupo saliente) con una amina de la fórmula R¹⁰R¹¹NH (en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo y heteroarilo, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico) usando el protocolo descrito por Olomucki M. et al (1960) Ann. Chim. 5:845. Las but-3-in-1-aminas se pueden hacer reaccionar posteriormente con los compuestos intermedios **93a** o **93b** por medio de acoplamiento de Sonogashira, según las descripciones proporcionadas para los Esquemas 5 y 6, para proporcionar los compuestos **94a** y **94b**, respectivamente, en donde R³ es como se define para los compuestos de Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos.

Métodos de separación

En los métodos de preparación de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas son separados y/o purificados (en adelante, separados) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos, que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaños; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de capa fina de pequeña escala y cromatografía instantánea.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o hacer separable de otra manera, un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción, o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más favorables para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p.ej. un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (p.ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Se puede obtener un único estereoisómero, p.ej., un enantiómero, sustancialmente exento de su estereoisómero, por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas, iónicas, con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos quirales de derivatización, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

Bajo el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de aminocompuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, por el método (2), el sustrato a ser resuelto se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos reactivos quirales de derivatización enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un método de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, p.ej., (-) cloroformiato de mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III (1982) J. Org. Chem. 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de ^1H NMR en cuanto a la presencia de los dos enantiómeros atropisoméricos o diastereómeros. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden ser separados y aislados por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de líneas naftilo-isoquino atropisoméricas (solicitud de patente internacional WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden ser distinguidos por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Evaluación biológica

La determinación de la actividad sobre la actividad de la cinasa PI3 de un compuesto de Fórmula Ia o Ib es posible mediante varios métodos de detección directa o indirecta. Ciertos compuestos ilustrativos descritos en la presente memoria fueron preparados, caracterizados y ensayados en cuanto a su actividad de unión a PI3K (Ejemplos 73 y 74) y actividad *in vitro* contra células tumorales (Ejemplo 75). El intervalo de actividades de unión a PI3K fue de menos que 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10 μM (micromolar). Ciertos compuestos ilustrativos de la invención tuvieron valores IC_{50} de actividad de unión a PI3K menores que 10 nM. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores IC_{50} de actividad basados en células tumorales menores que 100 nM.

Los compuestos de Fórmula Ia y Ib pueden inhibir las isoformas de subunidad catalítica p110, incluyendo alfa, beta, gamma y delta, como paninhibidores. Ciertos compuestos de Fórmula Ia y Ib pueden ser inhibidores selectivos de isoformas p110 inhibiendo selectivamente una de las isoformas p110; alfa, beta, gamma o delta. Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula Ia o Ib que es un inhibidor selectivo de la p110 alfa. Un inhibidor selectivo de la p110 puede mitigar el riesgo de toxicidad debido a toxicidades potenciales asociadas con la inhibición de las otras isoformas p110. Ciertos compuestos de Fórmula Ia y Ib pueden ser paninhibidores de las isoformas p110 por poseer una unión significativa a dos o más de las isoformas p110. Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula Ia o Ib que es un paninhibidor de PI3K.

La unión de los compuestos de Fórmula Ia y Ib de la Tabla 1 a preparaciones purificadas de las isoformas p110 alfa, beta, delta y gamma se midió mediante un Ensayo de Proximidad por Escintilación (SPA, por sus siglas en inglés) para determinar la actividad de unión (IC_{50} μMol) y la selectividad de unión a las isoformas beta, delta y gamma en relación a alfa (Ejemplo 74).

La actividad citotóxica o citostática de compuestos ilustrativos de Fórmula Ia y Ib se midió: estableciendo una línea celular tumoral proliferante de mamífero en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto de Fórmula Ia o Ib, cultivando las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y midiendo la viabilidad celular (Ejemplo 75). Se usaron ensayos *in vitro* basados en células para medir la viabilidad, es decir, proliferación (IC₅₀), citotoxicidad (EC₅₀), e inducción de apoptosis (activación de caspasas).

La potencia *in vitro* de compuestos ilustrativos de Fórmula Ia y Ib se midió mediante el ensayo de proliferación celular CellTiter-Glo[®] Luminiscent Cell Viability Assay, disponible en el mercado en Promega Corp., Madison, WI (Ejemplo 75) contra varias líneas celulares tumorales, incluyendo PC3, Detroit 562 y MDAMB361.1. Los valores EC₅₀ fueron establecidos para los compuestos ensayados. El intervalo de actividades de potencia celular *in vitro* fue aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 µM. Este método de ensayo homogéneo está basado en la expresión recombinante de luciferasa de *Coleoptera* (patentes de EE.UU. 5.583.024; 5.674.713; 5.700.670) y determina el número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; patente de EE.UU. 6.602.677). El Ensayo CellTiter-Glo[®] se realizó en formato de 96 o 384 pocillos, haciéndolo adecuado para cribado de alto rendimiento automatizado (HTS) (Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento homogéneo de ensayo implica añadir el reactivo único (Reactivo CellTiter-Glo[®]) directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requiere lavado celular, retirada del medio ni múltiples etapas de pipeteado. El sistema puede detectar tan poco como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de añadir el reactivo y mezclar.

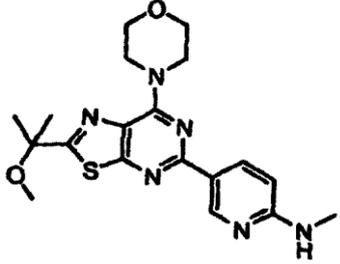
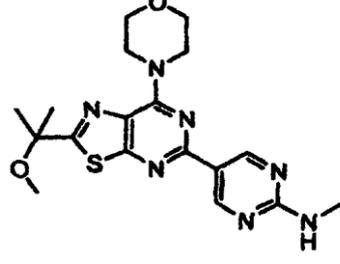
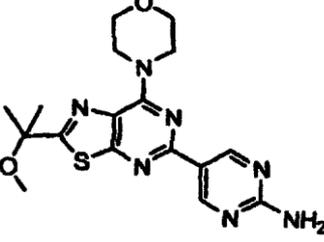
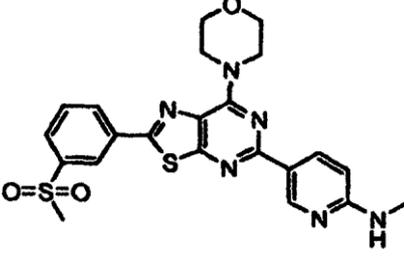
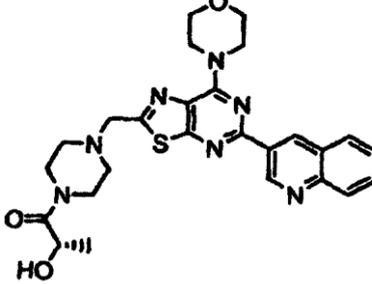
El formato "añadir-mezclar-medir" homogéneo da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El Ensayo CellTiter-Glo[®] genera una señal luminiscente "de tipo brillo", producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una semi-vida generalmente mayor que cinco horas, dependiendo del tipo de célula y del medio usado. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativas (RLU). El sustrato, Luciferina de Escarabajo, es descarboxilado oxidativamente por luciferasa de luciérnaga recombinante, con la conversión concomitante de ATP a AMP y generación de fotones. La semi-vida extendida elimina la necesidad de usar inyectores de reactivo y proporciona flexibilidad para un procesamiento en modo continuo o discontinuo de placas múltiples. Este ensayo de proliferación celular se puede usar con diversos formatos multipocillo, p.ej., formato de 96 o 384 pocillos. los datos pueden ser registrados por un luminómetro o dispositivo de captación de imágenes por cámara CCD. La salida de luminiscencia se presenta como unidades de luz relativas (RLU, por sus siglas en inglés), medidas con el tiempo.

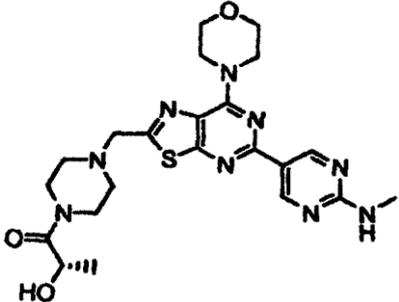
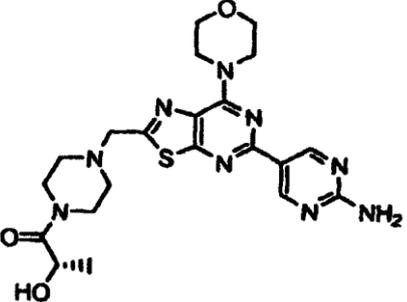
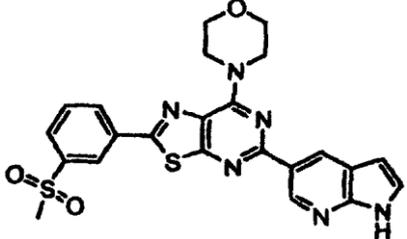
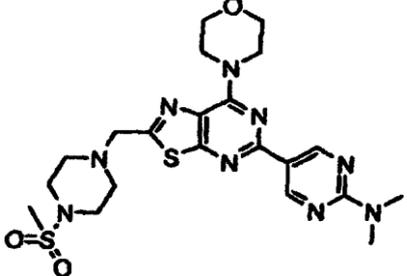
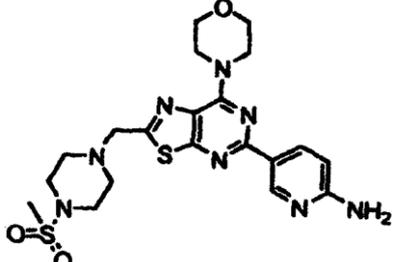
Se midieron ciertas propiedades de ADME (adsorción, distribución, metabolismo y excreción) para ciertos compuestos ilustrativos mediante ensayos que incluían: Permeabilidad de Caco-2 (Ejemplo 76), Aclaramiento de Hepatocitos (Ejemplo 77), Inhibición del Citocromo P450 (Ejemplo 78), Inducción del Citocromo P450 (Ejemplo 79), Unión a Proteínas del Plasma (Ejemplo 80) y bloqueo del canal hERG (Ejemplo 81).

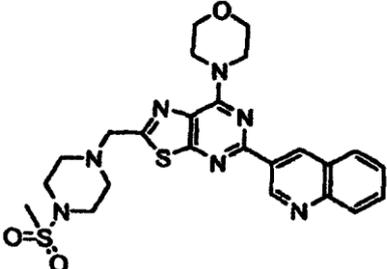
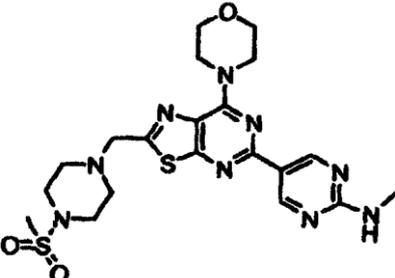
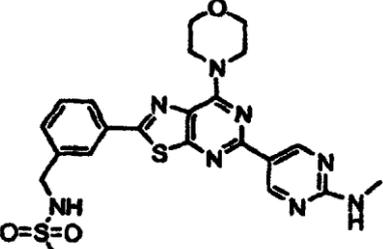
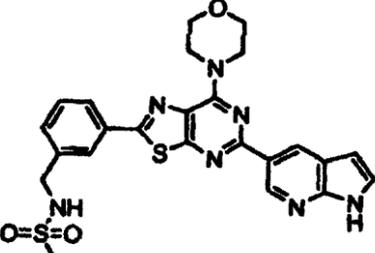
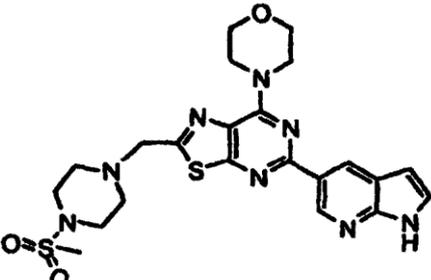
Los compuestos ilustrativos de Fórmula Ia y Ib N^o 101-147, que fueron preparados según los métodos de esta invención, incluyen las siguientes estructuras y sus correspondientes nombres (ChemDraw Ultra, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) en la Tabla 1.

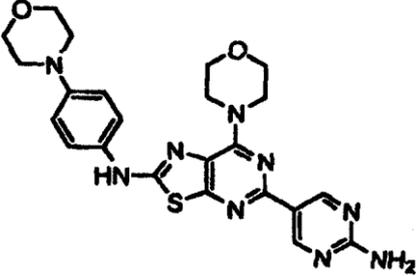
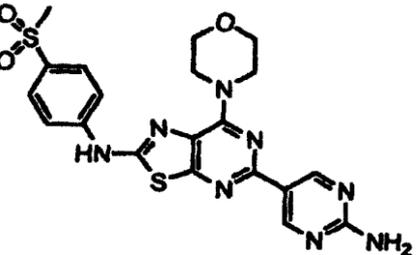
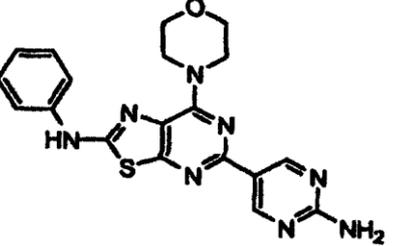
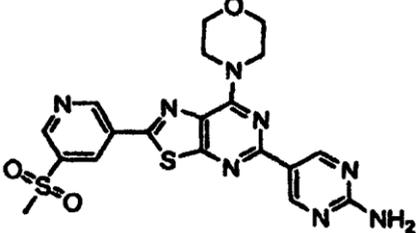
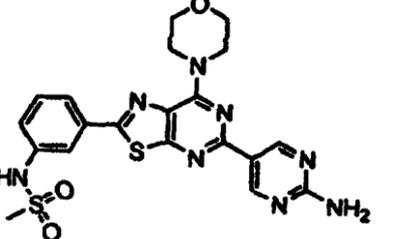
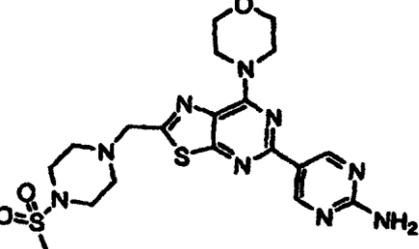
Tabla 1

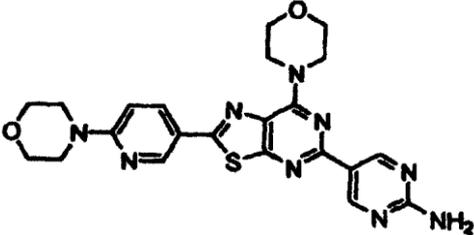
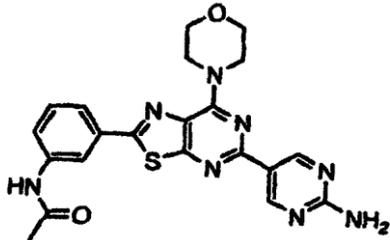
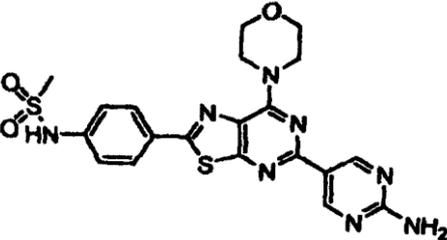
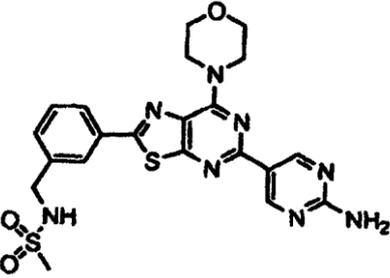
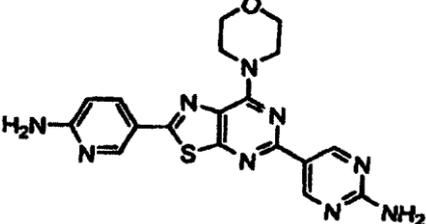
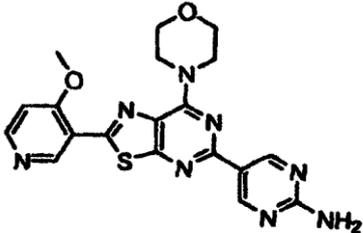
N ^o	Estructura	Nombre
101.		N-metil-5-(2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina

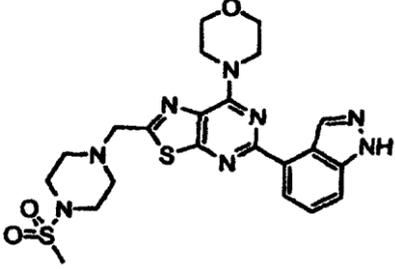
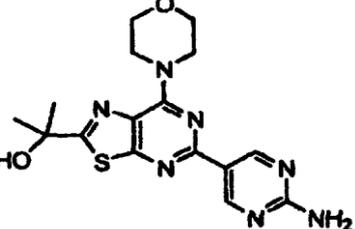
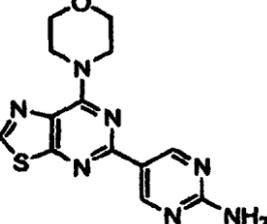
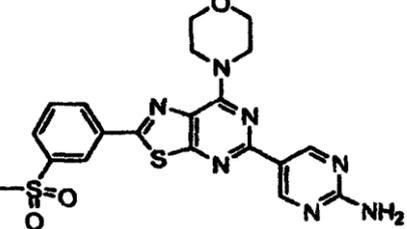
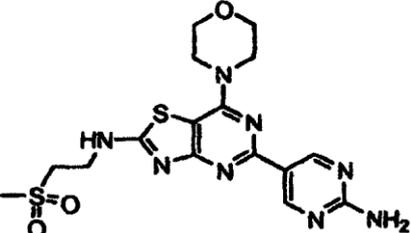
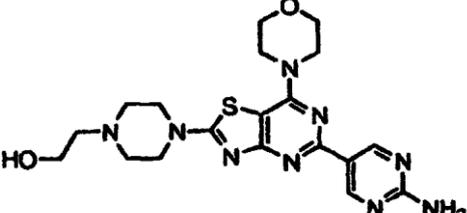
Nº	Estructura	Nombre
102.		5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-metilpiridin-2-amina
103.		5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-metilpirimidin-2-amina
104.		5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
105.		N-metil-5-(2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina
106.		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-morfolino-5-(quinolin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona

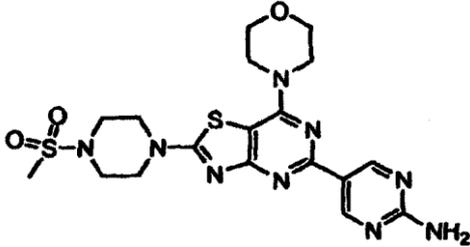
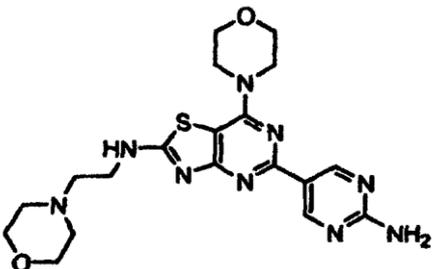
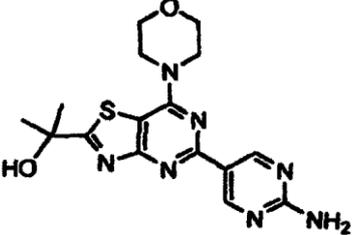
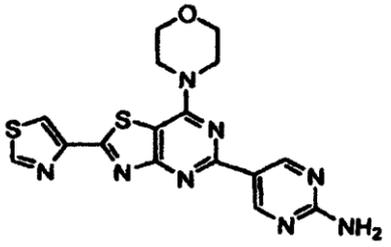
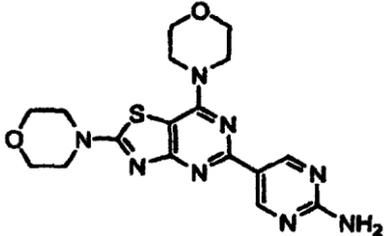
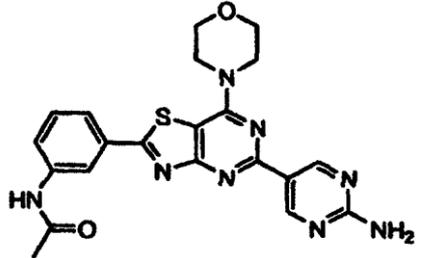
Nº	Estructura	Nombre
107.		(S)-2-hidroxi-1-(4-((5-(2-metilamino)pirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
108.		(S)-1-(4-((5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
109.		4-(2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina
110.		N,N-dimetil-5-(2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
111.		5-(2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina

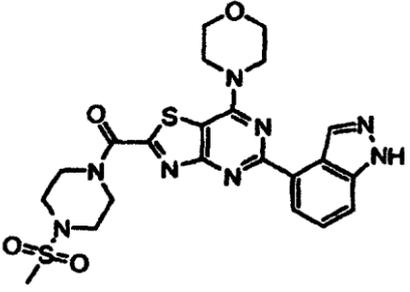
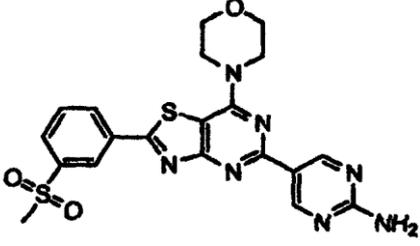
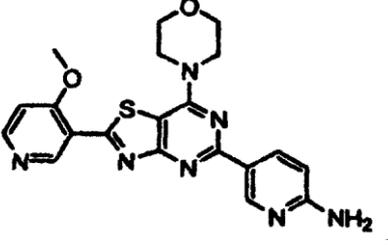
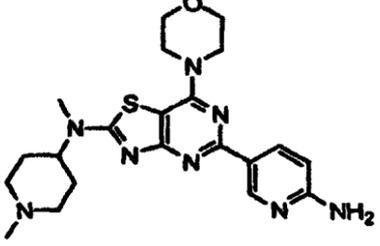
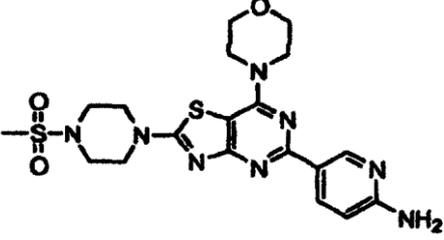
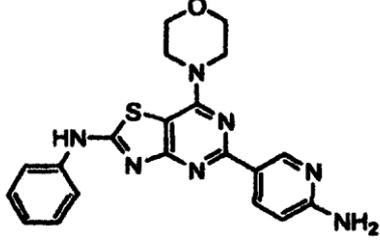
Nº	Estructura	Nombre
112.		4-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-(quinolin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina
113.		N-metil-5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
114.		N-(3-(5-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)encil)metanosulfonamida
115.		N-(3-(7-morfolino-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)encil)metanosulfonamida
116.		4-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina

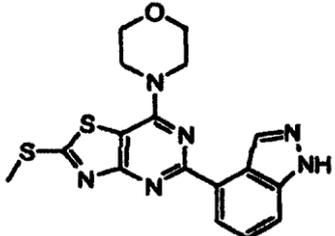
Nº	Estructura	Nombre
117.		5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-(4-morfolinofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina
118.		5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(4-(metilsulfonil)fenil)--7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina
119.		5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina
120.		5-(2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
121.		N-(3-(5-(2-(aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida
122.		5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina

Nº	Estructura	Nombre
123.		5-(7-morfolino-2-(6-morfolinopiridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
124.		N-(3-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
125.		N-(4-(5-(2-(aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida
126.		N-(3-(5-(2-(aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)benzil)metanosulfonamida
127.		5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
128.		5-(2-(4-metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina

Nº	Estructura	Nombre
129.		4-(5-(1H-indazol-4-il)-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina
130.		2-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol
131.		5-(7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
132.		5-(2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
133.		5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina
134.		2-(4-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol

Nº	Estructura	Nombre
135.		5-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
136.		5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina
137.		2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol
138.		5-(7-morfolino-2-(tiazol-4-il)tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
139.		5-(2,7-dimorfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
140.		N-(3-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida

Nº	Estructura	Nombre
141.		(5-(1H-indazol-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metanona
142.		5-(2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
143.		5-(2-(4-(metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina
144.		5-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina
145.		5-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina
146.		5-(6-aminopiridin-3-il)-7-morfolino-N-feniltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

Nº	Estructura	Nombre
147.		4-(5-(1H-indazol-4-yl)-2-(metiltio)thiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina

Administración de compuestos de Fórmula Ia y Ib

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta apropiada a la afección a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para tratamiento inmunosupresivo local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, que incluye perfundir o poner en contacto de otra manera el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Donde el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Donde el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria inyectable, como se detalla más adelante.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede oscilar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg del compuesto de Fórmula Ia o Ib. Una dosis típica puede ser aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (QID), dos veces por día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen adsorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido puede ser ingerida diariamente o menos frecuentemente durante un periodo de tiempo especificado. El régimen puede ser repetido para un número de ciclos de terapia.

Métodos de tratamiento con los compuestos de Fórmula Ia y Ib

Los compuestos de Fórmula Ia y Ib son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, los caracterizados por sobreexpresión de lípido cinasas, p.ej. cinasa PI3. Por consiguiente, se puede usar un compuesto de la invención como los definidos anteriormente en métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden ser tratadas o prevenidas inhibiendo las lípido cinasas, incluyendo PI3. Tales métodos pueden comprender administrar a un mamífero necesitado de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o Ib, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de Fórmula Ia y Ib se pueden emplear para el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, que incluye tumores, cánceres y tejido neoplásico, junto con trastornos hiperproliferativos premalignos y no neoplásicos o no malignos. Un paciente humano puede ser tratado con un compuesto de Fórmula Ia o Ib y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto de Fórmula Ia o Ib está presente en una cantidad para inhibir de manera detectable la actividad de la cinasa PI3.

Los cánceres que pueden ser tratados con los compuestos de la invención incluyen mama, ovario, cérvix, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia.

Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para uso en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece tal enfermedad o afección. Además, se puede usar un compuesto de la invención como los definidos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece tal trastorno.

Formulaciones farmacéuticas

Para usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención, se proporciona una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para las rutas de administración detalladas en la presente memoria. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Se encuentran generalmente técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de llevar a asociación el ingrediente activo con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan llevando a asociación uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de Fórmula Ia o Ib y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el fin para el que se está aplicando el compuesto de Fórmula Ia y Ib. Los disolventes se seleccionan generalmente en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p.ej., PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de Fórmula Ia o Ib o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia fármaco en masa (es decir, compuesto de Fórmula Ia y Ib, o forma estabilizada del compuesto (p.ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de Fórmula Ia o Ib se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede ser envasada de diversas maneras, dependiendo del método usado para administrar el fármaco. De manera general, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para impedir un acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente tiene depositada sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula Ia y Ib se pueden preparar para diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto que tiene el grado deseado de pureza puede ser mezclado opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación puede ser realizada mezclándola a temperatura ambiente, al pH apropiado, y al grado deseado de pureza, con excipientes fisiológicamente aceptables, es decir, excipientes que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. Las formulaciones para ser usadas para administración in vivo deben ser estériles. Tal esterilización se lleva a cabo fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles. Las formulaciones pueden ser almacenadas habitualmente como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir, aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico de compuesto usado 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; n-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos que aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos

tales como glicina, glutamina, asparraguina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, tales como sacarosa, manitol, trehalosa y sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (p.ej., complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden ser atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de entrega de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol. A. Ed. (1980).

- 5 Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de compuestos de Fórmula Ia y Ib. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula Ia o Ib, matrices que están en la forma de artículos conformados, p.ej., películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE.UU. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxitútrico.

- Las formulaciones de un compuesto de Fórmula Ia o Ib adecuadas para administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos (o tabletas), que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula Ia o Ib. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de libre fluidez tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo superficial o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ser opcionalmente revestidos o ranurados, y opcionalmente son formulados para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos. Se pueden preparar para uso oral comprimidos, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p.ej. cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de compuestos de Fórmula Ia y Ib destinadas para uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar una preparación agradable al gusto. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no revestidos o pueden ser revestidos por técnicas conocidas, que incluyen microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

- Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, p.ej., boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica que contiene el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% en peso. Cuando se formula en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o bien miscible con el agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema aceite en agua. La fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihidroxilado, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo, junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto una grasa como un aceite. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de compuestos de Fórmula Ia o Ib contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de

- suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida existente en la naturaleza (p.ej. lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p.ej., poli(estearato de oxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p.ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p.ej., monooleato de polioxietilensorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o b-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 5 Las composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmula Ia o Ib pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida usando los 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 no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceite fijos estériles, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- 10 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material excipiente para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo destinada para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material excipiente, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución, a fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.
- 15 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
- 20 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un excipiente adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, por ejemplo aproximadamente 0,5 a 10% en peso, aproximadamente 1,5% en peso.
- 25 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen píldoras que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y elixires bucales que comprenden el ingrediente activo en un excipiente líquido adecuado.
- 30 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.
- 35 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar según métodos convencionales, y se pueden entregar con otros agentes terapéuticos, tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos como los descritos más adelante.
- 40 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen además del ingrediente activo excipientes tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.
- 45 Las formulaciones pueden ser envasadas en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenados en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Se preparan soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis
- 50
- 55

diaria o subdosis diaria unitaria, citadas en la presente memoria anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

5 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente con un excipiente veterinario para el mismo. Los excipientes veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra ruta deseada.

Terapia de combinación

10 Los compuestos de Fórmulas Ia y Ib se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria, tal como un trastorno hiperproliferativo (p.ej., cáncer). Un compuesto de Fórmulas Ia y Ib se puede combinar en una formulación farmacéutica en combinación o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antihiperproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (p.ej., cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica en combinación o régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias para el compuesto de Fórmula Ia o Ib, de tal modo que no se afectan de manera adversa el uno al otro. Tales compuestos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el fin pretendido. En una realización, una composición de esta invención comprende un compuesto de Fórmula Ia o Ib, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente quimioterapéutico tal como los descritos en la presente memoria.

15 La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, que usa formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferiblemente hay un periodo de tiempo mientras ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

20 Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las usadas actualmente, y pueden ser disminuidas debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

25 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y resultar ser "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando los ingredientes activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta de usar los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) entregados por alternancia o en paralelo como formulaciones independientes; o (3) por algún otro régimen. Cuando se entrega en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o entregan secuencialmente, p.ej., por diferentes inyecciones en jeringuillas independientes. En general, durante la terapia de alternancia, una dosificación eficaz de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

30 En una realización particular de la terapia anticáncer, un compuesto de Fórmula Ia o Ib, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser combinado con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como los descritos en la presente memoria, así como combinado con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden por tanto la administración de al menos un compuesto de Fórmula Ia o Ib, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos un otro método de tratamiento contra el cáncer. Las cantidades del (de los) compuesto(s) de Fórmula Ia o Ib y el (los) otro(s) agente(s) quimioterapéutico(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Metabolitos de compuestos de Fórmulas Ia y Ib

35 También caen dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos de Fórmula Ia y Ib descritos en la presente memoria. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de Fórmulas Ia y Ib, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo.

40 Los productos metabólicos se identifican típicamente preparando un isótopo radiomarcado (p.ej., ^{14}C ó ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo parenteralmente en un dosis detectable (p.ej., mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o al hombre, dejando suficiente tiempo para que tenga lugar el metabolismo (típicamente, aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y

aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente dado que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epitopos que perduran en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de modo convencional, p.ej., por análisis MS, LC/MS o NMR. En general, el análisis de metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos de la técnica. Los productos metabólicos, siempre que no sean encontrados de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

Artículos de fabricación

Un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente puede comprender un recipiente que comprende un compuesto de Fórmula Ia o Ib, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una etiqueta o inserto de envase sobre o asociado con el recipiente. El término "inserto de envase" se usa para hacer referencia a instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, utilización, administración, contraindicaciones y/o advertencias concernientes al uso de tales productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas, blíster, etc. El recipiente puede estar formado de diversos materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de Fórmula Ia o Ib o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa para solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula Ia o Ib. La etiqueta o inserto de envase indica que la composición se usa para tratar la afección de elección, tal como cáncer. Además, la etiqueta o inserto de envase puede indicar que el paciente a ser tratado es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o evento neurotraumático. En una realización, la etiqueta o inserto de envase indica que la composición que comprende un compuesto de Fórmula Ia o Ib se puede usar para tratar un trastorno que resulta de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o inserto de envase también puede indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI, por sus siglas en inglés), suero salino tamponado con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

El kit puede comprender además indicaciones para la administración del compuesto de Fórmula Ia o Ib y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula Ia o Ib y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además indicaciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente necesitado de las mismas.

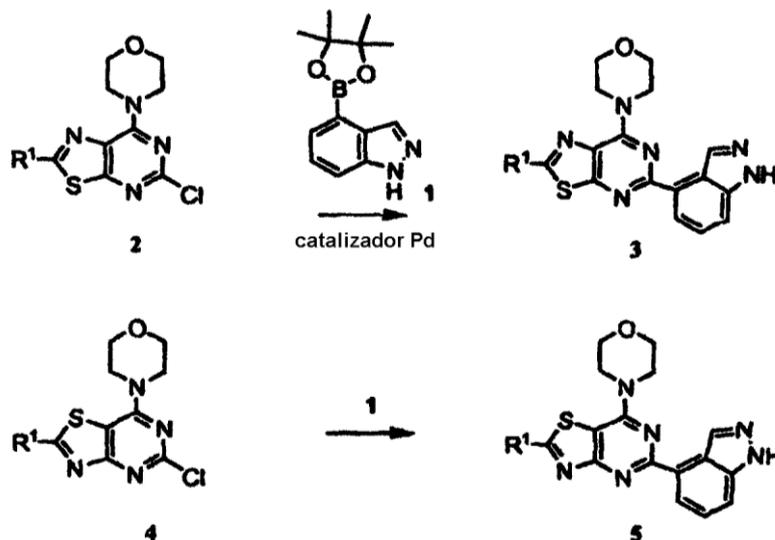
Los kits pueden ser adecuados para la entrega de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula Ia o Ib, tales como comprimidos o cápsulas. Tal kit incluye preferiblemente varias dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de tal kit es un "blíster". Los blísteres son bien conocidos en la industria del envasado, y se usan ampliamente para envasar formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda mnemotécnica, por ejemplo en la forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de calendario, que designa los días en el programa de tratamiento en los que pueden ser administradas las dosificaciones.

Un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de Fórmula Ia o Ib contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), suero salino tamponado con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

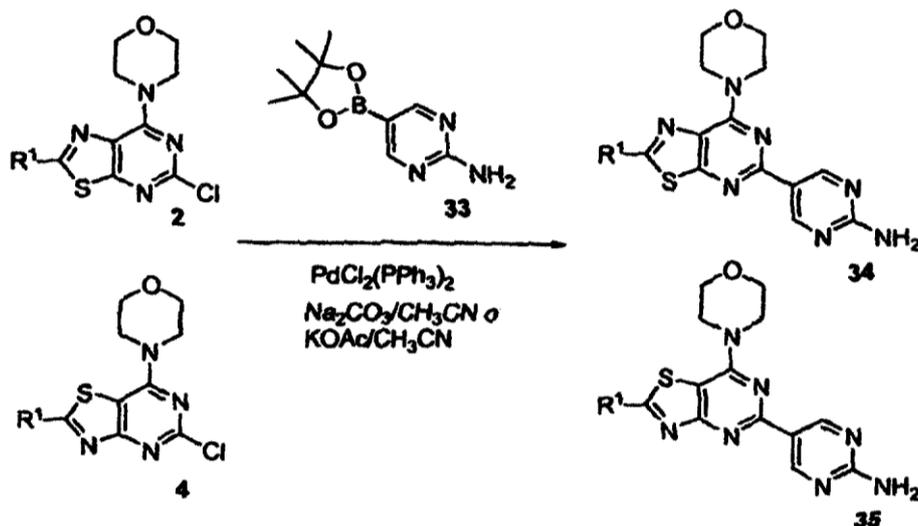
Cuando el kit comprende una composición de Fórmula Ia o Ib y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones independientes, tal como una botella dividida o un paquete de papel dividido; sin embargo, las composiciones independientes también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende indicaciones para la administración de los componentes independientes. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes independientes se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación unitaria (p.ej., oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la valoración de los componentes individuales de las combinaciones.

Procedimientos preparativos generales

Procedimiento General A Acoplamiento de Suzuki:



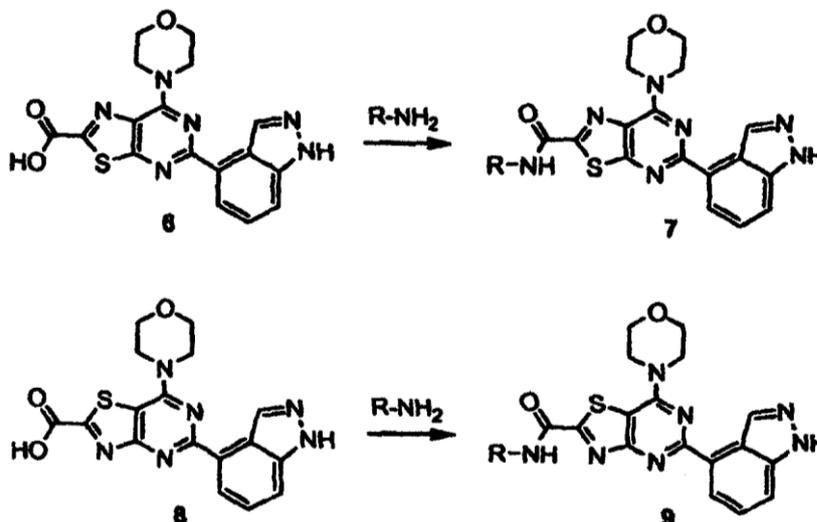
La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para unir un heteroarilo monocíclico, heterociclo bicíclico condensado o un heteroarilo bicíclico condensado en la posición 5 del anillo de pirimidina (véase el Esquema 4). Por ejemplo, se puede combinar 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina sustituida en 2, **2**, o 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina sustituida en 2, **4**, con 1,5 equivalentes de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-indazol **1**, y disolver en 3 equivalentes de carbonato de sodio como una disolución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de valencia baja, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Se pueden usar diversos ácidos borónicos o ésteres borónicos en lugar del éster borónico de indazol indicado. También, alternativamente, el nitrógeno del indazol puede ser protegido, por ejemplo; compuestos **54** y **62**. En algunos casos se usa acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. Después se calentó la reacción a aproximadamente 140-150 °C bajo presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante 10 a 30 minutos. El contenido se extrae con acetato de etilo, u otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la capa orgánica, los productos de la reacción de Suzuki, 4-(5-(1H-indazol-4-il)thiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina, **3**, o 4-(5-(1H-indazol-4-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina, **5**, sustituidas en 5, pueden ser purificados sobre sílice o por HPLC de fase inversa.



Los procedimientos para unir un heteroarilo monocíclico en la posición 5 del anillo de pirimidina incluyen donde se combinó 5-cloro-7-morfolin-4-il-thiazolo[5,4-d]pirimidina **2** o 5-cloro-7-morfolin-4-il-thiazolo[4,5-d]pirimidina **4** con 1,5 equivalentes de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **33** (alternativamente, se pueden usar diversos ácidos borónicos o ésteres borónicos en lugar de **33**), y se disolvió en 3,0 equivalentes de carbonato de sodio como una disolución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. En algunos casos se usa acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. Después se calentó la reacción a entre 140-150 °C bajo presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer durante 10 a 30 minutos. El contenido se

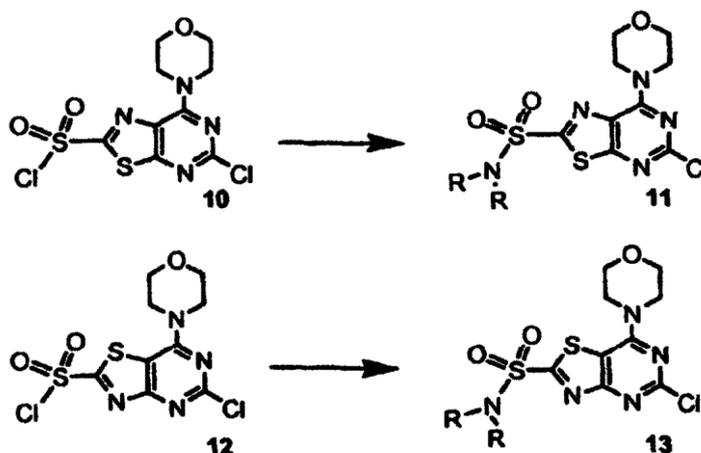
extrajo con acetato de etilo. Después de la evaporación de la capa orgánica, el producto, **34** o **35**, se purificó sobre sílice o por HPLC de fase inversa.

Procedimiento General B Acoplamiento de amida:



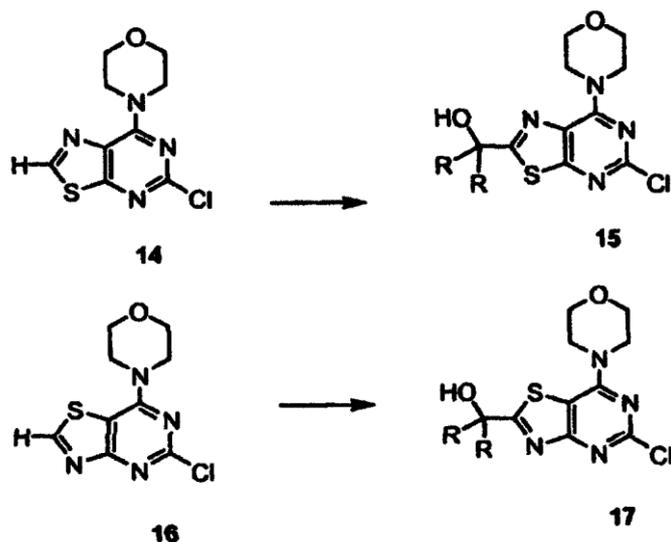
- 5 Se trata ácido 5-(1H-indazol-4-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-carboxílico **6** o ácido 5-(1H-indazol-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carboxílico **8** con 1,5 eq de HATU, 3 eq de amina primaria o secundaria (R_2NH , donde $R = H$, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}) y 3 eq de DIPEA en DMF hasta aproximadamente 0,1 M de concentración. La reacción se agita hasta que está completa y se extrae en acetato de etilo con disolución saturada de bicarbonato una vez. La capa orgánica se seca, filtra y concentra para dar el compuesto intermedio bruto. Este compuesto intermedio se purifica por medio de HPLC de fase inversa para dar los productos de amina **7** o **9**.

Procedimiento General C Formación de sulfonamida:



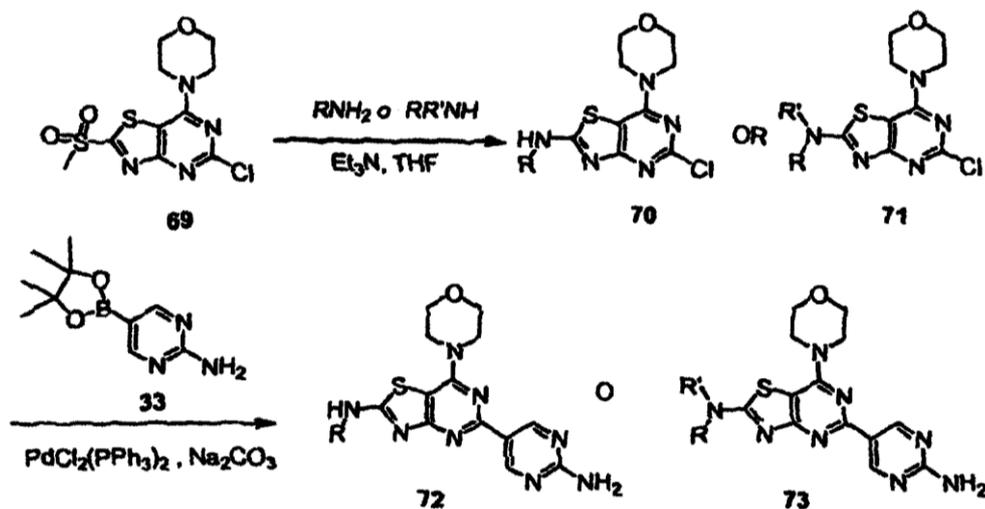
- 15 Se suspende cloruro de 5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-sulfonilo **10** o cloruro de 5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-sulfonilo **12** en un disolvente orgánico tal como DCM antes de la adición de 2 equiv. de una amina primaria o secundaria (R_2NH , donde $R = H$, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}) y 3 eq de una amina terciaria básica tal como diisopropiltilamina (DIPEA). Las reacciones pueden ser seguidas por LCMS hasta que están completas. Las mezclas de reacción brutas se diluyen con acetato de etilo, se extraen con cloruro de amonio saturado y se extraen de nuevo con acetato de etilo. Los compuestos intermedios de sulfonamida brutos **11** y **13** se usan directamente en los acoplamientos de Suzuki posteriores.

Procedimiento General D Síntesis de alcohol



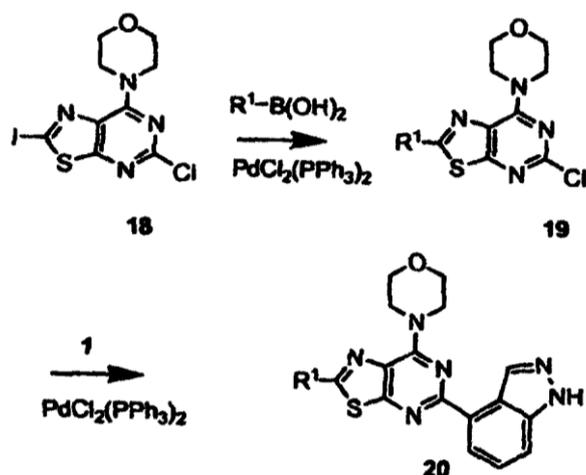
Se disuelve o suspende 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **14** (patente de EE.UU. 3.850.917) o 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16** a una concentración molar de 0,2 en THF y se enfría a aproximadamente -50 °C en un baño de hielo seco/acetonitrilo antes de añadir 2 equivalentes de nBuLi 2,5 M en hexanos. Después de 5 15 minutos, se añadieron a la reacción aproximadamente 3,0 equivalentes molares de un aldehído o cetona (R_2CO , donde $R = H$, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}). La reacción continuó en agitación a -50 °C durante 1 h y después, en la mayoría de los casos, se dejó calentar para llegar a 0 °C. Cuando la reacción estuvo completa por TLC o espectr. de masas se inactivó en una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se usó como mezcla bruta o bien se purificó sobre sílice, para dar el producto **15** o **17**.

Procedimiento General E Sustitución de amina nucleófila / reacción de acoplamiento de Suzuki secuencial

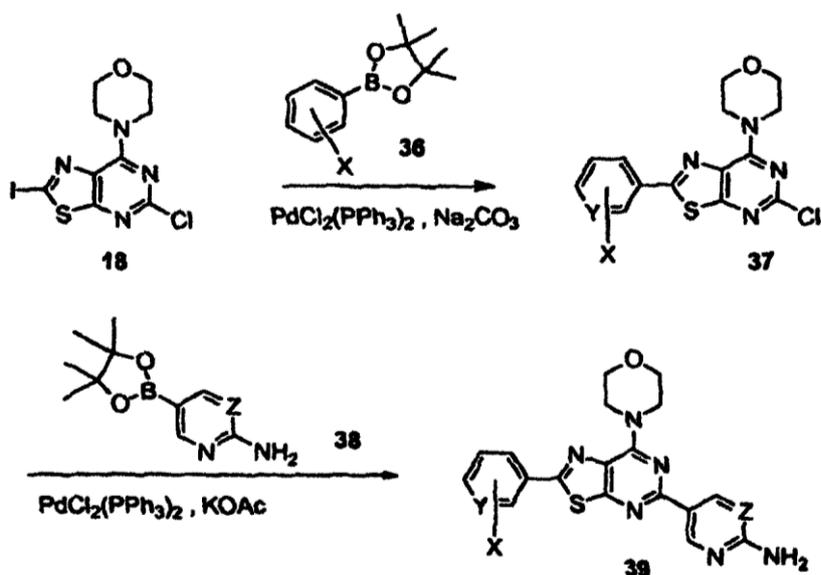


Se disolvió 4-(5-cloro-2-(metilsulfonyl)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **69** (1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,1 M). Se añadió lentamente amina primaria (o secundaria) (1,4 eq) y trietilamina (1,4 eq) para dar **70** o **71**. La disolución se agitó durante 5 minutos a 40 °C y el disolvente se retiró a vacío. Al residuo se le añadieron 1,5 eq de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **33** (o 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-amina, u otro reactivo de boronato similar), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,07 eq) y partes iguales de Na_2CO_3 1M (3,0 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en un microondas a 130 °C durante 10 minutos. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido se filtró para dar **72** o **73** bruto.

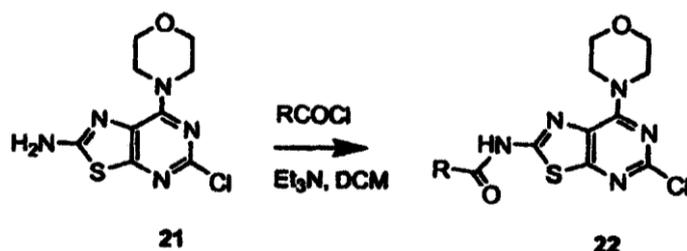
Procedimiento General F Reacciones de acoplamiento de Suzuki en un recipiente



- 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** (1 eq), ácido borónico ($R^1\text{-B(OH)}_2$, 1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en disolución acuosa de Na_2CO_3 1M (3 eq) y acetonitrilo (3 eq) se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 a 40 min para dar **19** sustituido en 2. Tras la compleción, se añadió en el mismo recipiente 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **1** (1,3 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 a 15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar **20** bruto.

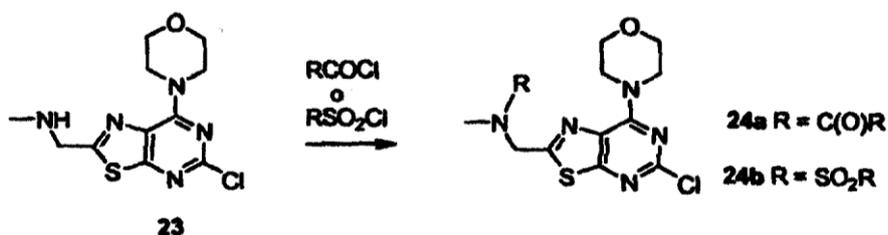


- Alternativamente, el compuesto intermedio 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** (1,0 eq), ácido fenilborónico **36** opcionalmente sustituido o ácido heterocicloborónico (1,05 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en disolución acuosa de Na_2CO_3 1M (3,0 eq) y un volumen igual de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-30 min. Tras la compleción, se añadió agua y se filtró el sólido para dar el compuesto intermedio **37** sustituido en 5, que se hizo reaccionar con un reactivo de boronato de heteroarilo monocíclico **38** (1,5 eq), tal como 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **33**, y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,07 eq) en disolución acuosa de Na_2CO_3 1M (o KOAc 1M) (3,0 eq) y un volumen igual de acetonitrilo a 140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-15 min. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se filtró el sólido para dar el compuesto intermedio **39** sustituido en 2 bruto, donde X = SO_2Me , OMe, NH_2 , $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Me}$, morfolino, NHCONH_3 ; Y = CR, N; y Z = CR, N.
- Procedimiento General G Reacción de acoplamiento de amida



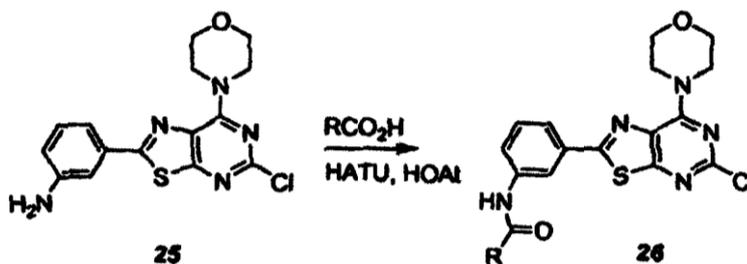
5 Se agita 5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina **21** (1 eq), un cloruro de ácido (1,5~2 eq) en diclorometano, donde R = H, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀). La reacción es seguida por LC/MS hasta que está completa. La mezcla se evapora para dar la amida **22** bruta, que se puede usar directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

Procedimiento General H Preparación de acetamida, benzamidas y sulfonamidas



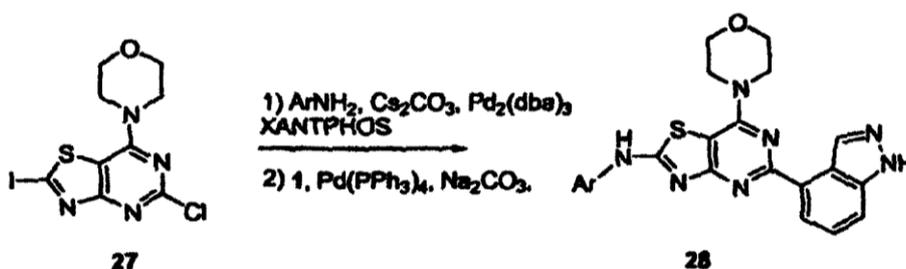
10 A una disolución 0,25 a 0,40 M de 1-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-N-metilmelanamina **23** en DCM enfriada a 0 °C se añaden 1,5 eq. de TEA, seguido de la adición gota a gota de 1,0 a 1,5 eq. de un cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo, diluido en DCM, donde R = H, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀). La reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue su compleción por LCMS. Después de la compleción, el volumen de reacción se aumenta con DCM, y se añade bicarbonato de sodio acuoso diluido a la disolución. Las capas orgánica y acuosa se separan. Finalmente, la capa orgánica se lava con salmuera y se seca (MgSO₄). La disolución orgánica seca se concentra a vacío y se purifica por
15 cromatografía en sílice si se desea hasta el producto amida **24a** o sulfonamida **24b**.

Procedimiento General I Reacción de acoplamiento de amida para bencenamina

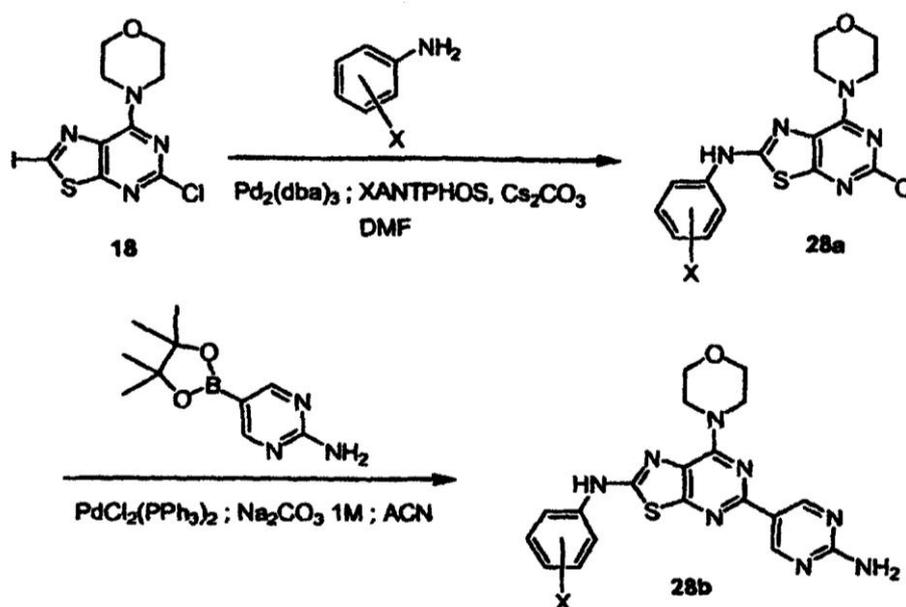


20 Se agitan a temperatura ambiente 3-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)anilina **25** (1 eq), ácido carboxílico (RCO₂H, 1,5 eq), donde R = H, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt, 0,2 eq), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-(N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 1,5 eq), y N,N-diisopropiletilamina (2,5 eq) en DMF. La reacción es seguida por LC/MS hasta que está completa. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora para dar el producto amida **26**.

25 Procedimiento General J Reacción de Buchwald, desplazamiento de yodo en 2 y acoplamiento de Suzuki en 5

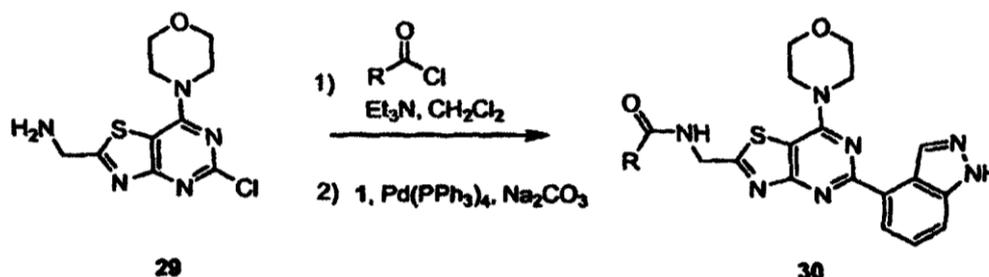


5 A una disolución de 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **27** (0,05 g, 0,13 mmol) en DMF (1,00 ml) se le añadió la anilina apropiada (200% en moles), Cs₂CO₃ (50% en moles), Pd₂(dba)₃ (5% en moles) y XANTPHOS (10% en moles). La reacción se calentó a 110 °C bajo presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer durante 30 min. La disolución resultante se concentró a vacío para dar **28**, después del acoplamiento con el reactivo ácido borónico **1**, siguiendo el Procedimiento General A.



10 Alternativamente, el **18** (1 eq), anilina opcionalmente sustituida (2,0 eq), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,05 eq), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,10 eq) y carbonato de cesio (0,50 eq) en DMF (0,15 M) se calentaron a 100-115 °C en un reactor de microondas sellado durante 15-30 min. Tras la compleción, la mezcla de reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto intermedio **28a**, que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,5 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,07 eq) en disolución acuosa de Na₂CO₃ 1M (3 eq) y un volumen igual de acetonitrilo, y se calentó a 140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras la compleción, se añadió agua a la
15 mezcla de reacción y el sólido se filtró para dar **28b** bruto, donde X es H, SO₂Me o morfolino.

Procedimiento General K Acilación de 2-aminoalquilo y acoplamiento de Suzuki en 5

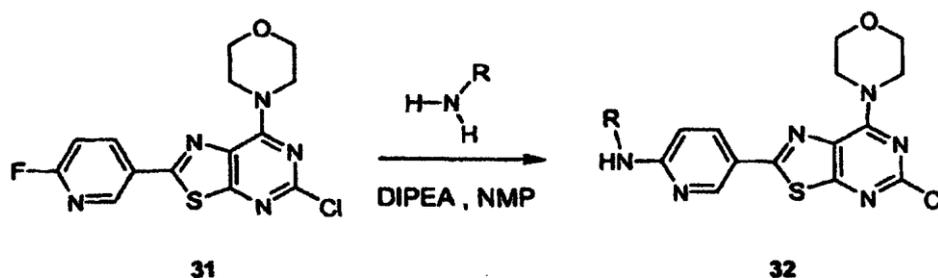


20 A una disolución de (5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metanamina **29** (50 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añade Et₃N (84 µl, 0,6 mmol) y el cloruro de ácido apropiado o sal de HCl del mismo (0,3 mmol), donde R = H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀. La reacción se agita 18-48 h a temperatura ambiente antes de ser inactivada con agua. La capa acuosa se

extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a vacío. El producto bruto 5-cloro se acopló con reactivo de boronato **1** y catalizador de paladio según el Procedimiento General A para dar la amida **30**, que sea purificado por purificación HPLC de fase inversa.

- 5 Alternativamente, a una disolución de (5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metanamina **29** (111 mg, 0,39 mmol) en DMF (5 ml) se añade 2,6-lutidina (48,2 μl , 0,41 mmol) y el cloruro de ácido apropiado o sal de HCl del mismo (0,39 mmol). La reacción se agita 18-72 h a temperatura ambiente antes de ser inactivada con agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y concentran a vacío. El producto bruto 5-cloro se acopla con el reactivo de boronato **7** y catalizador de paladio según el Procedimiento General A para dar 20 mg de la amida **30**, que se purifica por purificación HPLC de fase inversa.

- 10 Procedimiento General L Sustitución de amina en una 2-fluoropiridina



- 15 Una mezcla de 4-(5-cloro-2-(6-fluoropiridin-3-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **31**, aproximadamente cuatro equivalentes de una amina primaria o secundaria ($\text{R} = \text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), y aproximadamente dos eq. de diisopropiletilamina en N-metilpirrolidina (~0,1 M) se calienta a aproximadamente 130-140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-40 min, seguido de la retirada de volátiles a alto vacío. La mezcla bruta se purifica por cromatografía instantánea para dar el producto intermedio 2-piridilaminado **32**, que puede ser acoplado por Suzuki con un reactivo de boronato tal como **1**, siguiendo el Procedimiento General A.

Ejemplo

- 20 A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos.

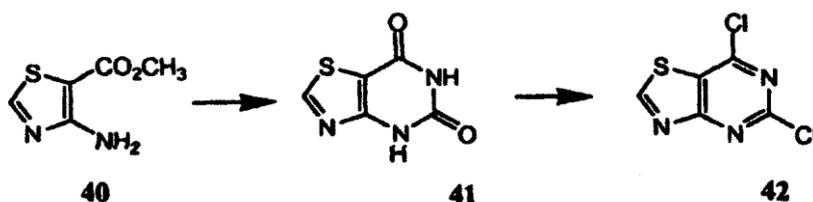
Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar varios otros inhibidores de PI3K de la invención, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrativos según la invención se puede realizar con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, p.ej., protegiendo apropiadamente grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones descritas en la presente memoria o conocidas en la técnica se reconocerán por tener aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

- 30 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C). Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

35 Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secante (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban dotados típicamente de septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos por jeringuilla. El material de vidrio fue secado en estufa y/o secado por calor.

40 La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters). Los espectros de ^1H NMR se registraron en un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Los espectros de ^1H NMR se obtuvieron en CDCl_3 deuterado, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, CH_3OD o disoluciones de $\text{d}_6\text{-acetona}$ (reportados en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se reportan multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se presentan en Hertzios (Hz). Todos los compuestos, productos finales y compuestos intermedios en los siguientes Ejemplos se caracterizaron por LC/MS y se detectó el ión parental.

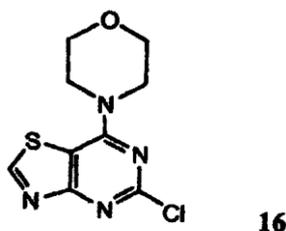
Ejemplo 1 5,7-Diclorotiazolo[4,5-d]pirimidina **42**



Una mezcla de 4-aminotiazol-5-carboxilato de metilo **40** (solicitudes de patente internacional WO 2006/096338; WO 2005/049613) y urea se calienta a 190 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se vierte en una disolución de hidróxido de sodio y cualquier material insoluble se retira por filtración. La mezcla se acidifica (HCl, 2N) para dar tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona **41** (Baker et al (1970) Jour. Of the Chem. Soc. 18:2478-84; patente de EE.UU. 3.277.093; Childress y McKee (1951) J. Am. Chem. Soc. 73:3862-64; Erlenmeyer y Furger (1943) Helv. Chem. Acta 26:366-68) como un precipitado blanco, que se recogió por filtración y se secó al aire.

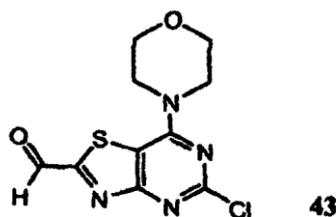
Una mezcla de tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona **41** y oxocloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfría y se vierte en hielo/agua con agitación vigorosa dando un precipitado. Después la mezcla se filtró para dar 5,7-diclorotiazolo[4,5-d]pirimidina **42** como un sólido blanco.

Ejemplo 2 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16**



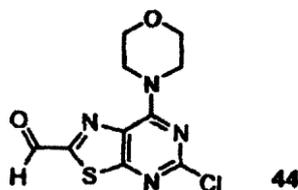
Una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[4,5-d]pirimidina **42**, morfolina (8,11 ml, 2,2 eq.) y MeOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y MeOH, para dar 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16** como un sólido blanco.

Ejemplo 3 5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carbaldehído **43**



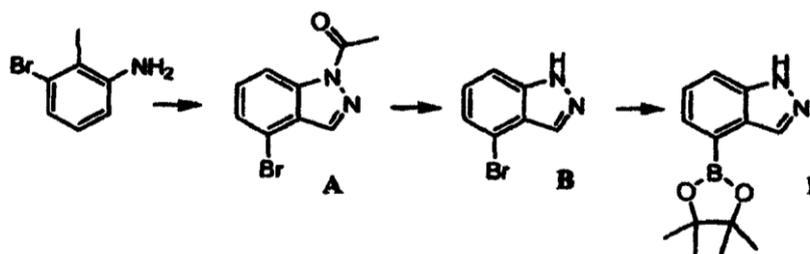
A una suspensión de 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16** (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se añadió una disolución 2,5 M de n-butil-litio (nBuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 eq.). Después de agitar durante 1 h, se añadió THF seco (796 µl, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 2 h adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua dando un precipitado amarillo. Este se recogió por filtración y se secó al aire para dar 5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carbaldehído **43**

Ejemplo 4 5-Cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-carbaldehído **44**



5 A una suspensión de 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **14** (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco a -78 °C se añadió una disolución 2,5 M de n-butil-litio (nBuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 eq.). Después de agitar durante 1 h, se añadió THF seco (796 µl, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 2 h adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua dando un precipitado amarillo. Este se recogió por filtración y se secó al aire para dar 5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-carbaldehído **44**.

Ejemplo 5 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-H-indazol **1** – ruta 1



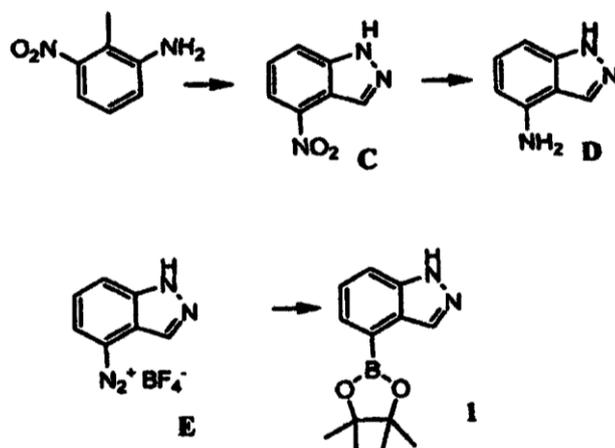
10 Siguiendo los procedimientos de las solicitudes de patente internacional WO 2006/046031 y WO 2006/046040, a una disolución de 3-bromo-2-metil-anilina (5,0 g, 26,9 mmol) en cloroformo (50 ml) se añadió acetato de potasio (1,05 eq., 28,2 mmol, 2,77 g). Se añadió anhídrido acético (2,0 eq., 53,7 mmol, 5,07 ml) a la mezcla enfriando en hielo/agua. Después, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, tiempo después del cual se formó un sólido gelatinoso blanco. Después se añadió 18-Corona-6 (0,2 eq., 5,37 mmol, 1,42 g) seguido de nitrito de isoamilo (2,2 eq., 59,1 mmol, 7,94 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se repartió entre cloroformo (3 x 100 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se separaron y se secaron (MgSO₄).

15 El producto bruto se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía eluyendo con 20%→40% de EtOAc-petróleo para dar 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona **A** (3,14 g, 49%) como un sólido naranja, y 4-bromo-1H-indazol **B** (2,13 g, 40%) como un sólido naranja pálido. **A**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=7,8 Hz). **B**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,25 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,46 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, s a).

20 A una disolución de la 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona **A** (3,09 g, 12,9 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió HCl acuoso 6N (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se evaporó el MeOH y la mezcla se repartió entre EtOAc (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se separaron y secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar 4-bromo-1H-indazol **B** (2,36 g, 93%).

25 A una disolución del 4-bromo-1H-indazol **B** (500 mg, 2,54 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,5 eq., 3,81 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió acetato de potasio (3,0 eq., 7,61 mmol, 747 mg; secado en pistola secadora) y PdCl₂(dppf)₂ (3% en moles, 0,076 mmol, 62 mg). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 80 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua (50 ml) y éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se separaron y secaron (MgSO₄). El material bruto se purificó por cromatografía eluyendo con 30%→40% de EtOAc-petróleo para dar una mezcla 3:1 inseparable del 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-H-indazol **1** (369 mg, 60%) e indazol (60 mg, 20%), aislado como una goma amarilla que se solidificó tras reposar para proporcionar un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, J=8,4 Hz, 6,9 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J=6,9 Hz), 10,00 (1H, s a), e indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,50 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,77 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,09 (1H, s). Impureza a 1,25.

Ejemplo 6 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-H-indazol **1** – ruta 2



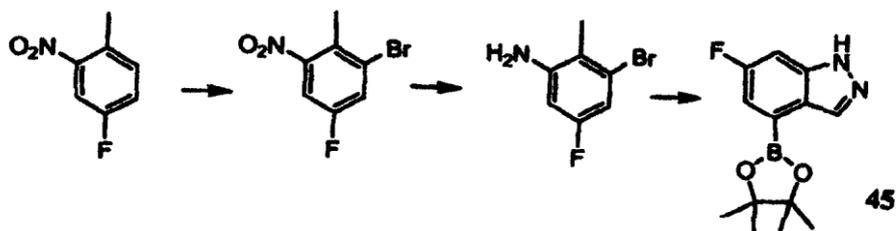
A una disolución de 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmol) en ácido acético (60 ml) se añadió una disolución de nitrito de sodio (1,13 g, 1,1 eq.) en agua (5 ml). Después de 2 h, la disolución rojo intenso se vertió en hielo/agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar 4-nitro-1H-indazol **C** (1,98 g, 81%).

- 5 Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol **C** (760 mg, 4,68 mmol), paladio sobre carbón (10%, cat.) y etanol (30 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se retiró a vacío para dar 1H-indazol-4-ilamina **D** (631 mg, 100%).

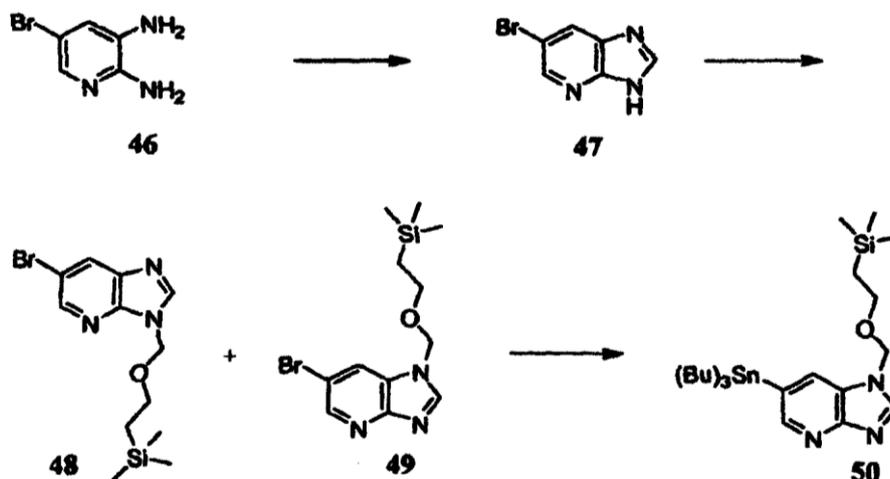
- Se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (337 mg, 4,89 mmol) en agua (2 ml) a una suspensión de 1H-indazol-4-ilamina **D** (631 mg, 4,74 mmol) en ácido clorhídrico 6M (7,2 ml) por debajo de 0 °C.
10 Después de agitar durante 30 minutos, se añadió tetrafluoroborato de sodio (724 mg) a la mezcla de reacción. Resultó una disolución viscosa, que se filtró y lavó brevemente con agua para dar la sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio **E** (69) (218 mg, 20%) como un sólido rojo intenso.

- Se purgó metanol seco (4 ml) con argón durante 5 minutos. A esto se añadió sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio (218 mg, 0,94 mmol), bis-pinacolato-diboro (239 mg, 1,0 eq.) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (20 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y después se filtró a través de celite. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-H-indazol **1** (117 mg).
15

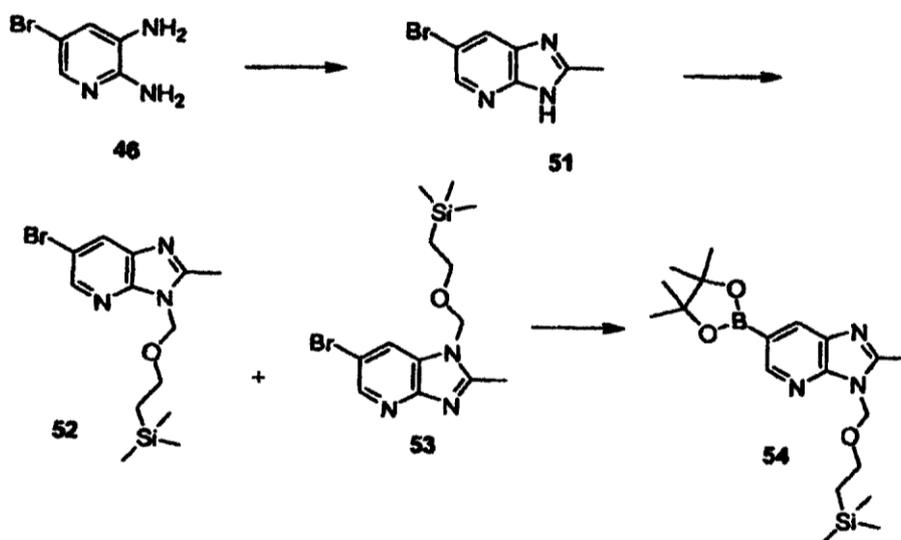
Ejemplo 7 Éster 6-fluoroindazol-4-boronato **45**



- 20 Siguiendo los procedimientos de la solicitud de patente internacional WO 2006/046031, a una disolución de 4-fluoro-2-nitrotolueno (3,44 g) en ácido trifluoroacético (13 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (4 ml) seguido de N-bromosuccinimida (5,92 g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se inactivó con salmuera, se extrajo en acetato de etilo y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzene (5,96 g).
- 25 A una disolución de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzene bruto (5,96 g) en MeOH (90 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (11,7 ml) y hierro (6,1 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 16 h, la mezcla se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con disolución de carbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea para dar 3-bromo-5-fluoro-2-metilfenilamina (1,46 g).
- 30 A una disolución de 3-bromo-5-fluoro-2-metilfenilamina (470 mg) en dioxano (6 ml) se añadió trietilamina (1,28 ml), acetato de paladio (25 mg), 2-diciclohexilfosfinobifenilo (161 mg) y pinacolborano (1,001 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea para dar **45** (466 mg).

Ejemplo 8 6-(Tributilestannil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina **50**

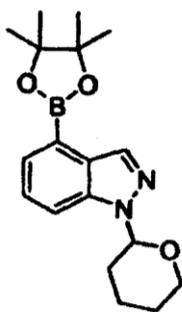
A 3,07 g de 5-bromo-2,3-diaminopiridina **46** se añadieron 20 ml de ácido fórmico en atmósfera de N₂ y la reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y la reacción completa se confirmó por LCMS. La disolución se concentró a vacío y se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para dar 1,64 g de compuesto **47** (51% de rendimiento). El compuesto **47** (1,64 g) en 40 ml de THF se añadió a 0,22 g (1,1 eq.) de NaH en 10 ml de THF en atmósfera de N₂ a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos seguido de la adición de 1,45 g de SEM-Cl (1,05 eq.) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y la reacción completa se confirmó por LCMS. La reacción se inactivó con agua, seguido de la adición de NaCl (no saturado), y los dos productos se extrajeron con EtOAc y se concentraron a vacío. Los dos regioisómeros se separaron por cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) para dar 1,68 g de **48** y 0,5 g de **49** (80% de rendimiento global). El compuesto **49** (0,5 g) se disolvió en 50 ml de dioxano seguido de la adición de 1,76 g (2,0 eq.) de bistribulestaño, 88 mg (0,05 eq.) de Pd(PPh₃)₄, y 0,19 g (3,0 eq.) de LiCl. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 1,5 horas, y la reacción completa se confirmó por LCMS. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de celite (celite lavada con EtOAc), se evaporó en evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/Hexanos) para dar 501 mg de 6-(tributilestannil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina **50** (61% de rendimiento). MS (Q1) 539,2 (M)+

Ejemplo 9 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina **54**

A 5,06 g de 5-bromo-2,3-diaminopiridina **46** (Ryabhuikin et al (2006) Synthesis 21:3715-3726; Oguchi et al (2000) J. Med. Chem. 43(16):3052-3066; Seki et al (1995) J. Hetero. Chem. 32(3):1071-73; Fray et al (1995) J. Med. Chem. 38(18):3524-35) se añadieron 50 ml de ácido acético en atmósfera de N₂, y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción completa se confirmó por LCMS. La disolución se concentró a vacío y se purificó por

5 cromatografía instantánea (DCM/MeOH) para dar 4,68 g de 6-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina **51** (82% de rendimiento), que también se puede preparar por los métodos de Cee et al (2007) J. Med. Chem. 50(4):627-40; Itoh et al (1982) J. Hetero. Chem. 19(3)513-17. Se añadió 6-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (4,68 g) en 150 ml de THF a 0,63 g (1,1 eq.) de NaH en 10 ml de THF en atmósfera de N₂ a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de 3,86 g de SEM-C1 (1,05 eq.) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente 4,5 horas y la reacción completa se confirmó por LCMS. La reacción se inactivó con agua seguido de la adición de NaCl (no saturado), y los dos productos se extrajeron con EtOAc y se concentraron a vacío. Los dos regioisómeros se separaron por cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) para dar 2,84 g de 6-bromo-2-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina **52** y 1,94 g de 6-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina **53** (63% de rendimiento global). El 6-bromo-2-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina **52** (2,08 g) se disolvió en 50 ml de tolueno seguido de la adición de 2,32 g (1,5 eq.) de bis(pinacolato)diboro, 0,24 g (0,05 eq.) de PdCl₂(dppf), y 1,79 g (3,0 eq.) de KOAc. La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C en atmósfera de N₂ y se dejó en agitación durante una noche. La reacción completa se confirmó por LCMS. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó en evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/Hexanos) para dar 1,83 g de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina **54** (77% de rendimiento). MS (Q1) 390,2 (M)⁺

Ejemplo 10 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **62** (Ruta A)

**62**

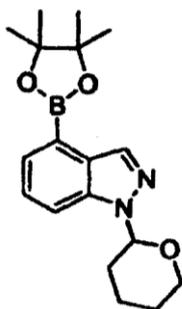
20 Etapa A: Preparación de 4-cloro-1H-indazol: A un matraz de 250 ml con barra de agitación se añadió 2-metil-3-cloroanilina (8,4 ml, 9,95 g, 70,6 mmol), acetato de potasio (8,3 g, 84,7 mmol) y cloroformo (120 ml). Esta mezcla se enfrió a 0 °C con agitación. A la mezcla enfriada se añadió gota a gota anhídrido acético (20,0 ml, 212 mmol) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 hora. En este punto, la reacción se calentó a 60 °C. Se añadió nitrito de isoamilo (18,9 ml, 141 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a 60 °C. Una vez completa, se añadieron agua (75 ml) y THF (150 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió LiOH (20,7 g, 494 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (300 ml, 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar 11,07 g de 4-cloro-1H-indazol (100%) como un sólido naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, J=1 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8 Hz, 1H), 7,31 (t, J=7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=7 Hz, 1 Hz, 1H). LCMS (ESI pos) m/e 153 (M+1)

30 Etapa B: Preparación de 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol: A un matraz de 1 l con agitador mecánico se añadió 4-cloro-1H-indazol (75,0 g, 0,492 mol), p-toluenosulfonato de piridinio (1,24 g, 4,92 mmol), CH₂Cl₂ (500 ml) y 3,4-dihidro-2H-pirano (98,6 ml, 1,08 mol). Con agitación, esta mezcla se calentó a 45 °C durante 16 horas. El análisis de la mezcla de reacción muestra la producción de ambos isómeros del producto. Se enfrió la reacción a 25 °C y se añadió CH₂Cl₂ (200 ml). Se lavó la disolución con agua (300 ml) y NaHCO₃ saturado (250 ml). Se secaron los orgánicos con MgSO₄ y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto bruto disolviéndolo en EtOAc/Hexanos (4:6,1 l) y añadiendo SiO₂ (1,2 l). La mezcla se filtró y la pasta se lavó con EtOAc/Hexanos (4:6,2 l). Los orgánicos se concentraron a vacío para dar 110,2 g de 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (95%) como un sólido naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, J=1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=9 Hz, 1 Hz 1H), 7,29 (dd, J=9 Hz, 8 Hz 1H), 7,15 (dd, J=8 Hz, 1 Hz 1H), 5,71 (dd, J=9 Hz, 3 Hz 1H), 4,02 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,55 (m, 3H). LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1); Isómero 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, J=1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=9 Hz, 1 Hz 1H), 7,20 (dd, J=9 Hz, 8 Hz 1H), 7,06 (dd, J=8 Hz, 1 Hz 1H), 5,69 (dd, J=9 Hz, 3 Hz 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 3H). LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1).

45 Etapa C: Preparación de 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol: A un matraz de 500 ml con barra de agitación se añadió 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10,0 g, 42,2 mmol), DMSO (176 ml), PdCl₂(PPh₃)₂ (6,2 g, 8,86 mmol), triciclohexilfosfina (0,47 g, 1,69 mmol), bis(pinacolato)diboro (16,1 g, 63,4 mmol) y acetato de potasio (21,4 g, 0,127 mol). Con agitación, la mezcla se calentó a 130 °C durante 16 horas. Se enfrió la reacción a 25 °C y se añadió EtOAc (600 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml). Los orgánicos se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío a sequedad. El producto bruto se purificó por tapón de SiO₂ (120 g), eluyendo con 10% de EtOAc/Hexanos (1 l) y 30% de EtOAc/Hexanos (1 l). El filtrado se concentró a vacío para dar 13,9 g de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (100%) de producto **62** como una disolución al 20% (en peso) en acetato de etilo. La ¹H NMR muestra la

presencia de ~20% (en peso) de bis(pinacolato)diboro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, $J=14$ Hz, 2 Hz 1H), 7,60 (dd, $J=7$ Hz, 1 Hz 1H), 7,31 (dd, $J=8$ Hz, 7 Hz 1H), 5,65 (dd, $J=9$ Hz, 3 Hz 1H), 4,05 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS (ESI pos) m/e 245 (M+1).

Ejemplo 11 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **62** (Ruta B)

**62**

5 Etapa A: Preparación de 4-nitro-1H-indazol: Una mezcla de 2-metil-3-nitroanilina (200 g, 1,315 moles), ácido acético (8.000 ml) se enfrió a 15-20 °C y se añadió lentamente una disolución de nitrito de sodio (90,6 g, 1,315 moles) en agua (200 ml) durante 30 min. Después de la adición, la temp. de reacción se aumentó a 25-30 °C y la reacción se agitó a esta temp. durante 2-3 h. El progreso de la reacción fue seguido por TLC, y después de la compleción el producto de reacción se filtró y el residuo se lavó con ácido acético (1.000 ml). El ácido acético se destiló a vacío (0,07 MPa (550 mm de Hg)) por debajo de 80 °C y se añadió agua (8.000 ml), se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con agua (1.000 ml). El producto bruto se secó bajo calentamiento a 70-80 °C durante 2 horas, después se recogió en disolución al 5% de acetato de etilo/n-hexano (100:2000 ml) y se agitó durante 1-1,5 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con mezcla al 5% de acetato de etilo/n-hexano (25:475 ml). El producto obtenido se secó a vacío por debajo de 80 °C durante 10-12 h para dar 4-nitro-1H-indazol como un sólido marrón (150 g, 70%): p.f.: 200-203 °C; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 13,4 (s a, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2-7,95 (dd, 2H), 7,4 (m, 1H). ESMS m/z 164 (M+1). Pureza: 95% (HPLC).

20 Etapa B: Preparación de 4-amino-1H-indazol: Una mezcla de Preparación de 4-nitro-1H-indazol (200 g, 1,22 moles) y paladio en carbón al 10% (20,0 g) en EtOH (3.000 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente (la reacción fue exotérmica y la temperatura aumentó a 50 °C). Después de la compleción de la reacción, el catalizador se retiró por filtración. El disolvente se evaporó a vacío por debajo de 80 °C y se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió n-hexano (1.000 ml) al residuo y se agitó durante 30 min. El sólido aislado se filtró y se lavó con n-hexano (200 ml). El producto se secó a vacío a 70-80 °C durante 10-12 h para dar 4-amino-1H-indazol como un sólido marrón (114 g, 70%), p.f.: 136-143 °C. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 12 (s a, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,1-7,0 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 3,9 (m, 2H). ESMS m/z 134 (M+1). Pureza: 90-95% (HPLC).

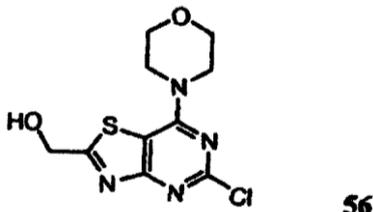
25 Etapa C: Preparación de 4-yodo-1H-indazol: Una mezcla de 4-amino-1H-indazol (50,0 g, 0,375 moles) en agua (100 ml) y ácido clorhídrico conc. (182 ml) se enfrió a -10 °C. A esto se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (51,7 g, 0,75 moles) en agua (75 ml) a -10 °C en aproximadamente 30-60 min (durante la adición se observó formación de espuma). En otro matraz se preparó una mezcla de yoduro de potasio (311 g, 1,87 moles) en agua (3.000 ml) a temperatura ambiente, y a esto enfriado anteriormente se añadió sal de diazonio a 30-40 °C en aproximadamente 30-40 min. La reacción se mantuvo a 30 °C durante 1 h, y después de la compleción de la reacción se añadió acetato de etilo (500 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución hipo al 5% (2 x 500 ml), salmuera (500 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano, 15-20% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-yodo-1H-indazol como un sólido naranja (23,0 g, 25%). p.f.: 151-177 °C; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 12,4 (s a, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (dd, 2H), 7,1 (d, 1H). ESMS m/z 245 (M+1). Pureza: 95-98% (HPLC).

40 Etapa D: Preparación de 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil)indazol: Una mezcla de 4-amino-1H-indazol (250,0 g, 1,024 moles), 3,4-dihidro-2H-pirano (126,0 g, 1,5 moles) y PPTS (2,57 g, 0,01 moles) en CH_2Cl_2 (1.250 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (625 ml), se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (625 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano, 15-20% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil)indazol como un aceite (807,0 g, 60%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H), 2,0-1,8 (m, 4H). ESMS m/z 329 (M+1).

45 Etapa E: Preparación de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol: Una mezcla de 4-yodo-1-(2-tetrahidropiraniil)indazol (100 g, 0,304 moles), bispinacolatodiborano (96,4 g, 0,381 moles), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8,91 g, 0,012 moles) y acetato de potasio (85,97 g, 0,905 moles) en DMSO (500 ml) se calentó a 80 °C durante 2-3 h. Después de la compleción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (1.500 ml).

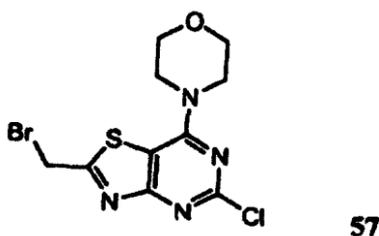
La masa de reacción se extrajo en acetato de etilo (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano, 5-10% acetato de etilo/hexano) para obtener 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **62** como un aceite viscoso marrón (70,0 g, 70%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H), 2,0-1,8 (m, 4H), 1,4-1,2 (s, 12H). ESMS m/z 329 (M+1).

Ejemplo 12 (5-Cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metanol **56**



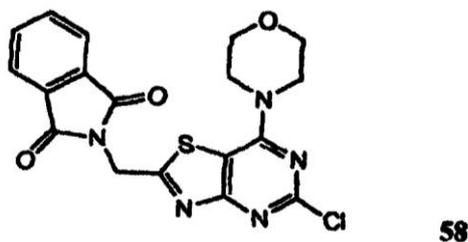
Una disolución de 5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carbaldehído **43** (1,0 g, 3,5 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se trató con NaBH_4 (0,1 g, 3,5 mmol). Se dejó calentar la disolución hasta la temperatura ambiente y se agitó 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y agua (1:1 en volumen). La disolución acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El (5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metanol **56** bruto no requirió purificación adicional.

Ejemplo 13 4-(2-(Bromometil)-5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **57**



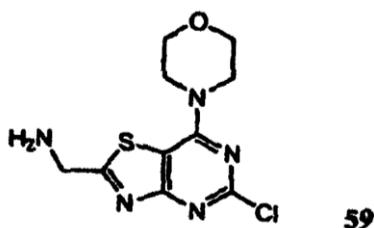
A una disolución de (5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metanol **56** (100 mg, 0,4 mmol) en benceno (3,0 ml) a 0 °C se añadió PBr_3 (30 μl , 0,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se inactivó la reacción por la adición de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El 4-(2-(bromometil)-5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **57** bruto no requirió purificación adicional (x mg, x%). MS (Q1) x (M)+

Ejemplo 14 2-((5-Cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona **58**



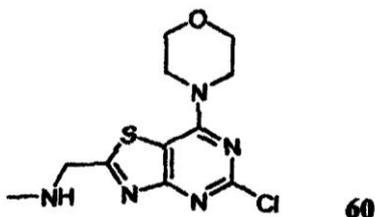
A una disolución de 4-(2-(bromometil)-5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **57** en DMF se añadió K_2CO_3 y ftalimida. La disolución resultante se agitó 20 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla heterogénea se filtró para proporcionar 2-((5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona **58**.

Ejemplo 15 (5-Cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metanamina **59**



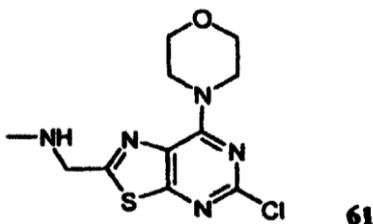
A una disolución de 2-((5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona **58** (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (7 ml) se añadió $\text{H}_2\text{N-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar (5-Cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)metanamina **59**.

Ejemplo 16 1-(5-Cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)-N-metilmetanamina **60**



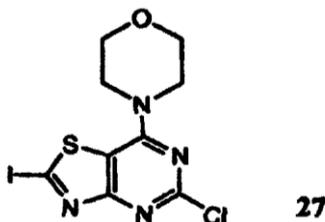
A 5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carbaldehído **43** en 50 ml de tolueno y 50 ml de THF se añadieron 30 ml de NH_2Me (40% en agua) y la mezcla se agitó en atmósfera de N_2 durante dos días. La mezcla se concentró a vacío y se redisolvió en 50 ml de THF y 50 ml de MeOH, seguido de la adición en porciones de 1,6 g (4,0 eq.) de NaBH_4 , y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción completa se confirmó por LCMS, y la mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía instantánea (95/5% de EtOAc/EtOH 20 min, seguido de un gradiente hasta 100% de EtOH durante 30 min más) para dar 1-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)-N-metilmetanamina **60**.

Ejemplo 17 1-(5-Cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-N-metilmetanamina **61**



También, a una disolución de 5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-carbaldehído **44** en 50 ml de THF se añadieron 20 ml de metilamina al 40% en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 24 horas. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de MeOH y 50 ml de THF, y se añadió el NaBH_4 en porciones. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 24 horas, y la reacción completa se confirmó por LCMS. Los disolventes se retiraron a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/EtOH) para dar 1-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-N-metilmetanamina **61**.

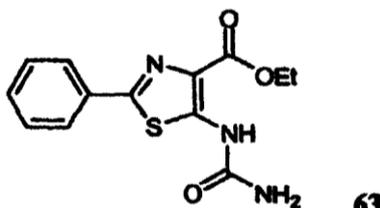
Ejemplo 18 4-(5-Cloro-2-yodotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **27**



Siguiendo los procedimientos en la patente de EE.UU. 6.492.383, se añadieron 2,5 M de n-butil-litio (9,1 ml, 22,48 mmol) en disolución de hexano a una mezcla de 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16** (3,0 g, 11,74 mmol)

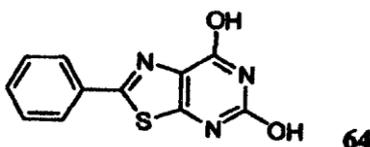
5 en 60 ml de THF a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a -40 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (6,0 g, 23,48 mmol) en 10 ml de THF. Después que la adición se completó, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó diluyendo con diclorometano y extrayendo con H₂O (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ (2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **27**.

Ejemplo 19 2-Fenil-5-ureidotiazol-4-carboxilato de etilo **63**



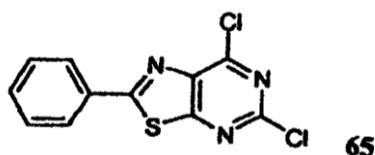
10 A una disolución de 2-fenil-5-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (116 mg, 1,0 eq en diclorometano (3 ml) a -78 °C se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (0,06 ml, 1,3 eq.) (Redman et al (2000) J. Org. Lett. 2:2061-2063). La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. Se concentró la reacción. Al residuo se añadió HCl 6N (2,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado. El sólido se recogió por filtración para dar 2-fenil-5-ureidotiazol-4-carboxilato de etilo **63** como un sólido beige que se usó en la
15 siguiente reacción son purificación adicional.

Ejemplo 20 2-Feniltiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diol **64**



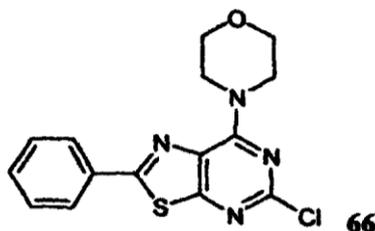
20 Se suspendió 2-fenil-5-ureidotiazol-4-carboxilato de etilo **63** (x mg, x eq) en metanol (5 ml) y se trató con NaOH 1,5 M (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se acidificó con HCl 6N hasta pH 3. El sólido se filtró y se secó a 95 °C a alto vacío durante 24 h para dar 2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diol **64** como un sólido beige que se usó en la siguiente reacción son purificación adicional.

Ejemplo 21 5,7-Dicloro-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina **65**



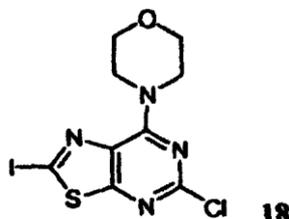
25 Se disolvió 2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diol **64** en POCl₃ (x ml). La mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió lentamente N,N-diisopropilamina. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar 5,7-dicloro-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina **65**, que se usó en la siguiente reacción son purificación adicional.
30

Ejemplo 22 4-(5-Cloro-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **66**



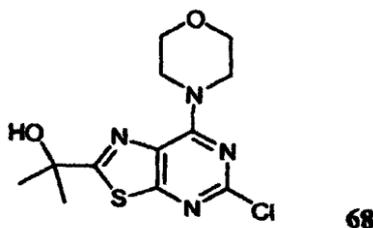
Se suspendió 5,7-dicloro-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina **65** en metanol y se trató con morfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se filtró para dar 4-(5-cloro-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **66** puro como un sólido beige.

Ejemplo 23 4-(5-Cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18**



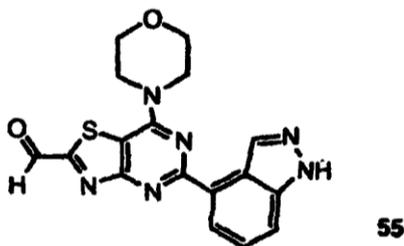
5 A una disolución de 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **14** disuelta en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexanos. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se añadió una disolución de yodo en THF y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La mezcla de reacción
10 bruta se purificó por cromatografía instantánea para dar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18**.

Ejemplo 24 2-(5-Cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol **68**



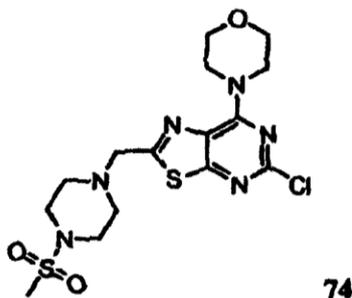
15 Se suspendió 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **14** en tetrahidrofurano y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron lentamente dos equivalentes de diisopropilamida de litio 2M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, y la disolución se agitó durante 30 minutos. Se añadió acetona (6 eq) y la disolución se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora adicional. Se añadió hielo y la disolución se calentó hasta la temperatura ambiente antes de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el sólido amarillo claro de 2-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol **68**.

20 Ejemplo 25 5-(1H-Indazol-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carbaldehído **55**



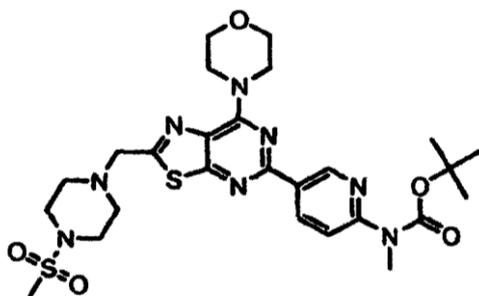
25 Se suspendió una mezcla de 5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carbaldehído **43**, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-indazol **1** y carbonato de sodio en tolueno, etanol y agua. A esto se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y el recipiente de reacción fue inundado con argón. La mezcla de reacción se calentó en microondas a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, y después se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía instantánea para dar 5-(1H-Indazol-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina-2-carbaldehído **55**.

Ejemplo 26 N-metil-5-(2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina **101**



74

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina **74** (90 mg) con 100 mg de éster de boronato de N-Boc-aminometilpiridina por el Procedimiento General A para dar éster terc-butílico del ácido {5-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico **75** bruto (100 mg).



75

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {5-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico **75** bruto (100 mg) en una disolución de 1 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se concentró la mezcla. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 53,8 mg de **101**. MS (Q1) 505,2 (M)⁺.

Ejemplo 27 5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-metilpiridin-2-amina **102**

Se añadieron 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (10 g) y carbonato de cesio (20 g) a 50 ml de DMF. Posteriormente se añadió lentamente yoduro de metilo (4 ml) a la mezcla de reacción en agitación. Después de 30 minutos, la cromatografía en capa fina indica que la reacción está completa. La mayor parte de la DMF se retiró a alto vacío, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por Isco, gradiente 0-30% (H/E), durante 25 min. Los tubos se reunieron y concentraron para obtener 9,85 g de 5-bromopiridin-2-il(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite transparente.

A una disolución de 9,5 g de 5-bromopiridin-2-il(metil)carbamato de terc-butilo en 60 ml de DMSO se añadieron 1,3 g de bispinacolatodiboro, 9,7 g de KOAc y 1,4 g de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano 1:1 y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Al día siguiente, el LC-MS muestra que el material de partida se ha consumido y la reacción es completa. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, filtró y concentró para dar un aceite negro. El material bruto se purificó en 2 lotes por medio de columnas de cromatografía (ISCO). Las fracciones se reunieron y concentraron para dar un sólido blanco cristalino. La NMR muestra 30% de bispinacolatodiboro residual y el resto es el 5-bromopiridin-2-il(metil)carbamato de terc-butilo deseado. La mezcla se usa en acoplamientos de Suzuki posteriores.

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-(2-metoxipropan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina (60 mg) con metil(-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo por el procedimiento general A. Después, este producto bruto se trató con TFA para retirar el grupo protector residual y se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 58,4 mg de **102**. MS (Q1) 401,2 (M)⁺.

Ejemplo 28 5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-metilpirimidin-2-amina **103**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-(2-metoxipropan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina bruta (60 mg) con ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)metilpirimidina-5-borónico por el procedimiento general A. Después, este producto bruto se trató con TFA para retirar el grupo protector residual y se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 43,8 mg de **103**. MS (Q1) 402,2 (M)⁺.

Ejemplo 29 5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **104**

Se enfrió 2-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol **68** (175 mg) en DMF a 0 °C y después se añadió NaH de una vez. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente, y se agitó varios minutos antes de la adición de yoduro de metilo. La reacción se agitó varias horas y fue seguida por LC-MS hasta que estuvo completa. Se añadió acetato de etilo y la disolución se extrajo con disolución saturada de bicarbonato. La capa orgánica se recogió y se secó, filtró y concentró para obtener 4-(5-cloro-2-(2-metoxipropan-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina bruta. Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-(2-metoxipropan-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina bruta (60 mg) con éster de pinacol de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico por el procedimiento general A, para obtener 55 mg de **104** después de purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 388,2 (M)⁺.

Ejemplo 30 N-metil-5-(2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina **105**

10 Una mezcla de 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** (400 mg, 1 mmol), ácido 3-metilsulfonylfenilborónico (230 mg, 1,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (37 mg, 0,052 mmol) en 4 ml de acetonitrilo y 4 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio 1,0 M se calentó a 100 °C en el microondas durante 10 min. Se añadió agua (5 ml) y el sólido resultante se filtró y lavó con agua y acetato de etilo para dar 5-cloro-2-(3-(metanosulfonyl-fenil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (400 mg).

15 Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(3-(metanosulfonyl-fenil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (400 mg) con 98 mg de éster de boronato de N-Boc-aminometilpiridina por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 33 mg de **105**. MS (Q1) 483,2 (M)⁺.

Ejemplo 31 (S)-2-hidroxi-1-(4-((7-morfolino-5-(quinolin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **106**

20 Una mezcla de 5-cloro-7-morfolin-4-il-2-piperazin-1-ilmetil-tiazolo[5,4-d]pirimidina como sal de HCl (1 g, 2,6 mmol), L-(+)-ácido láctico (460 mg, 5,1 mmol), HATU (1,9 g, 5,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,8 mmol) en 8 ml de DMF se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar la 1-[4-(5-cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propan-1-ona bruta (900 mg).

Se hizo reaccionar 1-[4-(5-cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propan-1-ona (100 mg) con 72 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 43,5 mg de **106**. MS (Q1) 520,3 (M)⁺.

30 Ejemplo 32 (S)-2-hidroxi-1-(4-((5-(2-metilamino)pirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **107**

Se añadió yoduro de metilo (390 µl, 6,2 mmol) a una mezcla de éster de pinacol de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidina-5-borónico (1 g, 3 mmol) y carbonato de cesio (2,0 mg, 6,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml, 190 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se neutralizó a pH 7 usando HCl 1N, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para dar ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)metilpirimidina-5-borónico bruto. (560 mg).

Se hizo reaccionar 1-[4-(5-cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propan-1-ona (80 mg) con 62 mg de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)metilpirimidina-5-borónico por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 24,1 mg de **107**. MS (Q1) 500,3 (M)⁺.

40 Ejemplo 33 (S)-1-(4-((5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona **108**

Se hizo reaccionar 1-[4-(5-cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propan-1-ona (100 mg) con 62 mg de éster de pinacol de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 28 mg de **108**. MS (Q1) 486,2 (M)⁺.

45 Ejemplo 34 4-(2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **109**

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(3-(metanosulfonyl-fenil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (80 mg) con 54 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 41,8 mg de **109**. MS (Q1) 493,2 (M)⁺.

50 Ejemplo 35 N,N-dimetil-5-(2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **110**

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(4-(metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (80 mg) con 55 mg de dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 10,3 mg de **110**. MS (Q1) 520,2 (M)⁺.

Ejemplo 36 5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina **111**

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (80 mg) con 49 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 24,3 mg de **111**. MS (Q1) 491,0 (M)⁺.

5 Ejemplo 37 4-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-(quinolin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **112**

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (130 mg) con 92 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)quinolina por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 72,6 mg de **112**. MS (Q1) 526,2 (M)⁺.

10 Ejemplo 38 N-metil-5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **113**

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (80 mg) con 56 mg de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)metilpirimidina-5-borónico por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17,3 mg de **113**. MS (Q1) 506,2 (M)⁺.

Ejemplo 39 N-(3-(5-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)bencil)metanosulfonamida **114**

15 Una mezcla de 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** (400 mg, 1 mmol), ácido 3-metanosulfonilaminometilbencenoborónico (260 mg, 1,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (37 mg, 0,052 mmol) en 4 ml de acetonitrilo y 4 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio se calentó a 100 °C en un microondas durante 10 min. Se añadió agua (5 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo para dar N-[3-(5-cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-bencil]-metanosulfonamida (400 mg).

20 Se hizo reaccionar N-[3-(5-cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-bencil]-metanosulfonamida (100 mg) con 100 mg de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)metilpirimidina-5-borónico por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar **114**. MS (Q1) 513,2 (M)⁺.

Ejemplo 40 N-(3-(7-morfolino-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)bencil)metanosulfonamida **115**

25 Se hizo reaccionar N-[3-(5-cloro-7-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-bencil]-metanosulfonamida (120 mg) con 80 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina por el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 45 mg de **115**. MS (Q1) 522,2 (M)⁺.

Ejemplo 41 4-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **116**

30 Se suspendieron 5-cloro-2-((4-(metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina, ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 130 °C durante 15 minutos. Se añadió acetonitrilo y se filtró la disolución. La capa orgánica resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el producto **116**.

Ejemplo 42 5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-(4-morfolinofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina **117**

35 Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con 4-morfolinoanilina por el Procedimiento General B para dar, después de purificación, 5-cloro-7-morfolino-N-(4-morfolinofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General B de nuevo para dar **117** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 492 (M⁺)

40 Ejemplo 43 5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina **118**

45 Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con 4-metilsulfonil-anilina por el Procedimiento General B para dar, después de purificación, 5-cloro-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General B de nuevo para dar **118** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 485 (M⁺)

Ejemplo 44 5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina **119**

50 Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con anilina por el Procedimiento General B para dar, después de purificación, 5-cloro-7-morfolino-N-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General B de nuevo para dar **119** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 407 (M⁺)

Ejemplo 45 5-(2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **120**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con ácido 5-(metilsulfonil)piridin-3-il-3-borónico por el Procedimiento General A para dar 5-cloro-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **120** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 471 (M⁺)

Ejemplo 46 N-(3-(5-(2-(aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida **121**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con ácido 3-(metilsulfonilamino)fenilborónico por el Procedimiento General A para dar 3-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-N-metilsulfonilbencenamina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **121** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 485 (M⁺)

Ejemplo 47 5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **122**

Se suspendieron 5-cloro-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina, ácido 5-pirimidina-2-aminaborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 130 °C durante 8 minutos. Se retiraron los disolventes y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar **122**.

Ejemplo 48 5-(7-morfolino-2-(6-morfolinopiridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **123**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina por el Procedimiento General A para dar 5-cloro-7-morfolino-2-(6-morfolinopiridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **123** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 478 (M⁺)

Ejemplo 49 N-(3-(5-(2-(aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida **124**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con ácido (3-acetilaminofenil)borónico por el Procedimiento General A para dar N-(3-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **124**. MS (Q1) 449 (M⁺)

Ejemplo 50 N-(4-(5-(2-(aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida **125**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con N-metilsulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenamina por el Procedimiento General A para dar 4-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-N-metilsulfonilbencenamina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **125** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 485 (M⁺)

Ejemplo 51 N-(3-(5-(2-(aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)encil)metanosulfonamida **126**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con ácido 3-((metilsulfonilamino)metil)fenilborónico por el Procedimiento General A para dar para dar 3-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-N-metilsulfonilbencenamina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **126** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 499 (M⁺)

Ejemplo 52 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **127**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por el Procedimiento General A para dar 5-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piridin-2-amina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **127** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 408 (M⁺)

Ejemplo 53 5-(2-(4-metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **128**

Se hizo reaccionar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **18** con ácido 4-(metoxipiridin-3-il-3-borónico por el Procedimiento General A para dar 5-cloro-2-(4-metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **128** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 423 (M⁺)

Ejemplo 54 4-(5-(1H-indazol-4-il)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **129**

5 Se suspendió 5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina en tetrahidrofurano y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron lentamente dos equivalentes de diisopropilamida de litio 2M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, y la disolución se agitó durante 30 minutos. Se añadió dimetilformamida (6 eq) y la disolución se agitó a -78 °C durante una hora adicional. La disolución se calentó a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 0,1 N en hielo, y la disolución se calentó hasta la temperatura ambiente antes de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-carbaldehído.

10 Se disolvió 5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-carbaldehído en dicloroetano con hidrocloreuro de 1-metilsulfonilpiperazina (1,45 eq), acetato de sodio (1,45 eq) y ortoformiato de trimetilo (1,45 eq). La disolución se agitó durante una noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,35 eq) y después de tres horas a temperatura ambiente la reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 5-cloro-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina.

15 Se combinaron 5-cloro-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina, ácido 1H-indazol-4-il-4-borónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en una disolución de partes iguales de disolución acuosa de carbonato de sodio (1M, 3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 130 °C durante dieciocho minutos. Se añadieron 0,1 equivalentes adicionales de trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) y la disolución se calentó en microondas a 130 °C durante veinte minutos adicionales. Se añadió acetonitrilo y se filtró la disolución. La capa orgánica se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el sólido blanquecino de **129**.

Ejemplo 55 2-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol **130**

25 Se suspendieron 2-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol, ácido 5-pirimidina-2-aminaborónico 68 (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 130 °C durante 15 minutos. La disolución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el producto **130**.

Ejemplo 56 5-(7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **131**

Se hizo reaccionar 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina **14** con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A para dar **131** después de purificación por HPLC inversa.

Ejemplo 57 5-(2-(3-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **132**

30 Se hizo reaccionar 5-cloro-2-yodo-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina con ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico por el Procedimiento General A para dar 5-cloro-2-(3-metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General A de nuevo para dar **132** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 470 (M⁺)

Ejemplo 58 5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina **133**

35 Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina con 2-(metilsulfonil)etanamina (sal de HCl), usando 2,8 equivalentes de trietilamina, por el Procedimiento General C, para dar 5-cloro-N-(2-(metilsulfonil)etil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General C de nuevo para dar **133** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 437 (M⁺)

40 Ejemplo 59 2-(4-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol **134**

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidina con 2-(piperazin-1-il)etanol, por el Procedimiento General C, para dar 2-(4-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General C de nuevo para dar **134** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 444 (M⁺)

45 Ejemplo 60 5-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **135**

50 Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina con 1-metilsulfonilpiperazina (sal de HCl), usando 2,8 equivalentes de trietilamina, por el Procedimiento General C para dar 5-cloro-2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General C de nuevo para dar **135** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 478 (M⁺)

Ejemplo 61 5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina **136**

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina con 2-morfolinoetanamina por el Procedimiento General C para dar 5-cloro-7-morfolino-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina bruta, que se

hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina por el Procedimiento General C de nuevo para dar **136** después de purificación por HPLC inversa. MS (Q1) 444 (M⁺)

Ejemplo 62 2-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol **137**

5 Se suspendió 5-cloro-2-(metilsulfonyl)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina en metanol/tetrahidrofurano seco (1:10). La disolución se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y se añadió borohidruro de sodio (1,1 eq) en cuatro porciones. La disolución se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió 0,1 eq adicional de borohidruro de sodio si era necesario. El disolvente se retiró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice en cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1 isocrático. El sólido blanco resultante de 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16** se aisló.

10 Se suspendió 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16** en tetrahidrofurano y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron lentamente dos equivalentes de diisopropilamida de litio 2M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno y la disolución se agitó durante 30 minutos. Se añadió acetona (6 eq) y la disolución se agitó a -78 °C durante una hora adicional. Se añadió hielo y la disolución se calentó hasta la temperatura ambiente antes de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el sólido amarillo claro de 2-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol.

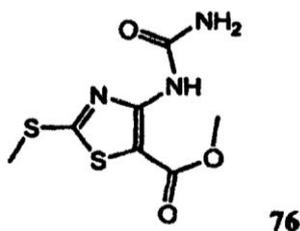
15 Se suspendieron 2-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol, ácido 5-pirimidina-2-aminaborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 130 °C durante 15 minutos. La disolución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el producto **137**.

20 Ejemplo 63 5-(7-Morfolino-2-(tiazol-4-il)tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **138**

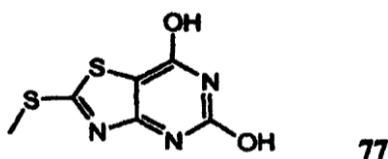
25 Se combinó 5-cloro-5-(metiltio)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina con 4-(tributylestannil)tiazol (1,1 eq), fluoruro de cesio (2 eq), yoduro de cobre (2 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 eq) en dimetilformamida y se calentó en microondas 110 °C durante 15 minutos. Se añadió cloruro de metileno y la disolución se filtró a través de sílice lavando con metanol. La capa orgánica se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 5-cloro-7-morfolino-2-(tiazol-4-il)tiazolo[4,5-d]pirimidina como un sólido amarillo pálido.

30 Se suspendieron 5-cloro-7-morfolino-2-(tiazol-4-il)tiazolo[4,5-d]pirimidina, ácido 5-pirimidina-2-aminaborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 130 °C durante 15 minutos. Se añadió acetonitrilo y se filtró la disolución. La capa orgánica resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el producto **138**. Datos MS: (ESI+): MH⁺ 399.

Ejemplo 64 5-(2,7-Dimorfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **139**

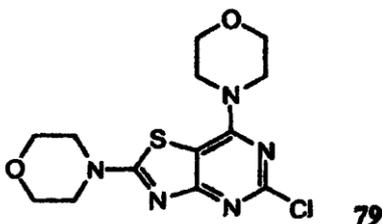
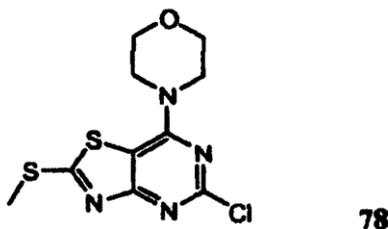


35 En 150 ml de cloruro de metileno, se disolvió éster metílico de ácido 4-amino-2-metiltio-5-tiazolcarboxílico (0,05 mol) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Agitando, se añadieron lentamente 0,07 mol (1,4 eq) de isocianato de clorosulfonilo para dar una disolución marrón. La reacción se calentó lentamente hasta 0 °C y se formó un precipitado blanco. Después de 30 minutos, la disolución se evaporó a vacío, se resuspendió en 40 ml de ácido clorhídrico 6N (4 eq) y se calentó a 100 °C. Después de 30 minutos, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con carbonato de sodio saturado seguido de bicarbonato de sodio saturado. El sólido blanco se aisló por filtración para dar 2-(metiltio)-4-ureidotiazol-5-carboxilato de metilo **76**.



Se suspendió 2-(metiltio)-4-ureidotiazol-5-carboxilato de metilo en amoniaco 2 M en metanol (100 eq). La disolución se llevó a reflujo durante una noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró (a escala más grande, esta

reacción se ha ejecutado en un tubo sellado). El sólido blanco resultante, 2-(metiltio)tiазolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diol **77**, se trituró con benceno y se secó a alto vacío durante una noche.



5 A 2-(metiltio)tiазolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diol **77** se añadió oxiclорuro de fósforo (25 eq) y la disolución resultante se enfrió a -40 °C. Se añadió lentamente diisopropilamina (6 eq). Después, la disolución se calentó a 120 °C durante una noche para dar una disolución marrón. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió hidróxido de amonio (disolución al 28%) para conseguir un pH neutro. La disolución se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido marrón bruto se suspendió en metanol y se añadió morfolina (6 eq). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, el disolvente se retiró a vacío y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Tanto el precipitado como las capas orgánicas contenían el producto y se sometieron a cromatografía en gel de sílice para dar 5-cloro-2-(metiltio)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina **78** y 5-cloro-2,7-dimorfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina **79**.

15 Se suspendieron 5-cloro-2,7-dimorfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina **79**, ácido 5-pirimidina-2-aminaborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 150 °C durante 10 minutos. Se añadieron 0,1 equivalentes adicionales de trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) y la disolución se calentó en microondas 10 minutos adicionales a 150 °C. Se añadió agua y se filtró la disolución. El precipitado resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar **139**.

20 Ejemplo 65 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida **140**

25 Se suspendieron 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **27**, ácido 3-acetamidofenilborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de disolución de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 90 °C durante 10 minutos. Se añadió agua y se filtró la disolución. La capa acuosa se secó y se combinó con ácido 5-pirimidina-2-aminaborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) y se suspendió con partes iguales de disolución de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 150 °C durante 10 minutos. Se añadió agua y se filtró la disolución. El precipitado resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar **140**.

Ejemplo 66 (5-(1H-indazol-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona **141**

30 Se disolvió 4-(5-clorotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **16** en tetrahidrofurano y se añadió yodo (3 eq). La disolución se enfrió a -50 °C y se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,2 eq de disolución 0,5 M en tolueno) a lo largo de un periodo de 10 minutos. La disolución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió agua para inactivar la reacción y el tetrahidrofurano se retiró a vacío. El residuo se recogió en cloruro de metileno, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se secó con sulfato de magnesio. Se concentró la disolución y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **27**.

35 Se disolvió 4-(5-cloro-2-yodotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **27** en tetrahidrofurano y se combinó con trietilamina, hidrocлoruro de 1-metilsulfonilpiperazina (2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq). La disolución se inundó con monóxido de carbono agitada bajo un globo de monóxido de carbono a 55 °C durante una noche. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua y se filtró la disolución para dar el producto color canela de (5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metanona.

40

Se suspendieron 5-(5-cloro-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metanona, ácido 1H-indazol-4-il-4-borónico (2,5 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 140 °C durante 10 minutos. Se añadió agua y se filtró la disolución. El precipitado resultante se lavó con cloruro de metileno y la capa orgánica se purificó por cromatografía en gel de sílice seguido de cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el producto **141**.

Ejemplo 67 5-(2-(3-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **142**

Se suspendieron 5-cloro-2-yodo-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina, ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 90 °C durante 10 minutos. Se añadió agua y se filtró la disolución. La capa acuosa se secó y se combinó con ácido 5-pirimidina-2-aminaborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) y se suspendió con partes iguales de disolución de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 150 °C durante 10 minutos. Se añadió agua y se filtró la disolución. El precipitado resultante se lavó con cloruro de metileno y la capa orgánica se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar **142**.

Ejemplo 68 5-(2-(4-(metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina **143**

Se suspendieron 5-cloro-2-yodo-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina, ácido 4-(metoxipiridina)-3-borónico hidrato y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 100 °C durante 10 minutos. Se añadió agua y se filtró la disolución para dar el producto 5-cloro-2-(4-metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina.

Se combinó 5-cloro-2-(4-metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina con ácido 5-piridina-2-aminaborónico (1,2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) y se suspendió con partes iguales de disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 150 °C durante 10 minutos. La disolución se secó a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar **143**.

Ejemplo 69 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina **144**

Se disolvió 5-cloro-2-(metiltio)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina en metanol. Se añadió oxona (2,2 eq) en agua (relación 10:1 de metanol:agua). La disolución se calentó a 50 °C durante 2,5 horas. Se añadió un equivalente adicional de oxona (si se necesitaba) y la disolución se agitó a 50 °C durante 1 hora adicional. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió cloruro de metileno. El sólido resultante se retiró por filtración y se enjuagó con cloruro de metileno. La disolución orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (prueba de pH neutro), se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina.

Se disolvió 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina en tetrahidrofurano y se añadió lentamente 1-metil-4-(metilamina)piperidina (1,2 eq). La disolución se agitó durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 5-cloro-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo.

Se suspendieron 5-cloro-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina, éster de pinacol de ácido 2-aminopiridina-5-borónico (2 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) y se suspendió con partes iguales de acetato de potasio 1M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 140 °C durante 10 minutos. El disolvente se retiró a vacío y el precipitado resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el producto **144**.

Alternativamente, se hizo reaccionar 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina con 1-metil-4-(metilamino)piperidina, sin trietilamina, por el Procedimiento General C, para dar 5-cloro-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina bruta, que se hizo reaccionar después con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por el Procedimiento General C de nuevo para dar **144** después de purificación por cromatografía en gel de sílice. MS (Q1) 441 (M⁺).

Ejemplo 70 5-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina **145**

Se disolvió 5-cloro-2-(metilsulfonil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina (1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (0,1 M). Se añadieron 1-metilsulfonilpiperazina (1,1 eq) y acetato de sodio (1,1 eq). La disolución se agitó durante 2 h a 70 °C y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 5-cloro-2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina. Este compuesto intermedio, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (2,0 eq), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq), KOAc 1M (3,0 eq) y un volumen 6X de acetonitrilo se calentaron en microondas a 150 °C durante 15 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar **145**. MS (Q1) 477 (M⁺).

Ejemplo 71 5-(6-aminopiridin-3-il)-7-morfolino-N-feniltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina **146**

5 Se calentaron 5-cloro-2-(metilsulfonyl)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidina (1,0 eq) y anilina (1,0 eq) en tolueno a 60 °C durante 15 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto intermedio 5-cloro-7-morfolino-N-feniltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina, que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (2,0 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,10 eq) en disolución acuosa de KOAc 1M (3,0 eq) y un volumen 4X de acetonitrilo y se calentaron a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras la compleción, la mezcla de reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar **146**. MS (Q1) 406 (M⁺).

Ejemplo 72 4-(5-(1H-indazol-4-il)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina **147**

10 Se suspendieron 5-cloro-7-morfolino-2-(tiazol-4-il)tiazolo[4,5-d]pirimidina, ácido 1H-indazol-4-il-4-borónico (2,5 eq), y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) con partes iguales de acetato de potasio 1 M (3 eq) y acetonitrilo. La disolución se calentó en microondas a 150 °C durante 15 minutos. Se filtró la disolución y la disolución se secó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa para dar el producto **147**.

Ejemplo 73 Ensayo de unión a PI3K p110 α (alfa)

15 Ensayos de unión: Se realizaron experimentos de polarización iniciales en un Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA). Las muestras para medidas de afinidad de polarización por fluorescencia se prepararon por adición de diluciones en serie 1:3 de PI3K p110alfa (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) empezando a una concentración final de 20 ug/ml en tampón de polarización (Tris 10 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 4 mM, Chaps 0,05%, y DTT 1 mM) a PIP₂ 10 mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT) de concentración final.

20 Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se detuvieron las reacciones mediante la adición de sonda GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon, Inc., Salt Lake City, UT) 100 nM y 5 nM de concentraciones finales respectivamente. Se lee con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en placas Proxi negras de bajo volumen de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, PA). Los valores de polarización de fluorescencia se representaron gráficamente en función de la concentración de proteína, y los valores EC₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el programa KaleidaGraph (Synergy Software, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración de proteína apropiada para usar en experimentos de competición posteriores con inhibidores.

30 Los valores IC₅₀ de los inhibidores se determinaron mediante la adición de la PI3K p110alfa, 0,04 mg/ml, combinada con PIP₂ (concentración final 10 mM) a pocillos que contenían diluciones en serie 1:3 de los antagonistas en una concentración final de ATP de 25 mM (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se detuvieron las reacciones mediante la adición de sonda GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon Inc., Salt Lake City, UT.), 100 nM y 5 nM de concentraciones finales respectivamente. Se lee con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en placas Proxi negras de volumen bajo de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, PA) en placas proxi

35 negras de bajo volumen de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, PA). Los valores de polarización de fluorescencia se representaron gráficamente en función de la concentración de antagonista, y los valores IC₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros en el programa Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA).

40 Alternativamente, la inhibición de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico usando enzima recombinante, purificada, y ATP a una concentración de 1 μ M. El compuesto se diluyó en serie en 100% de DMSO. La reacción de la cinasa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción fue terminada mediante la adición de PBS. Los valores IC₅₀ se determinaron posteriormente usando un ajuste de curva dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable).

Ejemplo 74 Ensayo de unión de proximidad por escintilación para la selectividad de las isoformas p110

45 La capacidad de los compuestos de Fórmula Ia y Ib de la Tabla 1 para inhibir la actividad de la lípido cinasa de preparaciones purificadas de las isoformas PI3K humanas alfa, beta, delta y gamma se determinan mediante un ensayo radiométrico de proximidad por escintilación (SPA, GE Healthcare, Amersham Biosciences). Se determina la inhibición dependiente de concentración a 50% (IC₅₀ μ Mol) se determina para las cuatro isoformas (alfa) y se puede calcular el múltiplo de potencia sobre beta, delta y gamma en relación a alfa.

Ejemplo 75 Ensayo de proliferación celular in vitro

50 La eficacia de los compuestos de Fórmula Ia y Ib se midió mediante un ensayo de proliferación celular empleando el siguiente protocolo (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1. Una alícuota de 100 μ l de cultivo celular que contenía aproximadamente 10⁴ células (PC3, Detroit62, o MDAMB361.1) en un medio se depositó en cada pocillo de una placa de paredes opacas, de 384 pocillos.
2. Se prepararon pocillos de control que contenían el medio y sin células.

3. El compuesto se añadió a los pocillos experimentales y se incubó durante 3-5 días.
4. Las placas se equilibraron a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen de Reactivo CellTiter-Glo igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
- 5 6. El contenido se mezcló durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
8. La luminiscencia se registró y reportó en gráficos como RLU = unidades relativas de luminiscencia.

Alternativamente, las células se siembran a densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incuban durante 4 días en presencia del compuesto de ensayo. Se añadió posteriormente Alamar Blue™ al medio de ensayo, y se incubaron las células durante 6 h antes de leer a 544 nm de excitación, 590 nm de emisión. Los valores EC₅₀ se calcularon usando un ajuste de curva dosis-respuesta sigmoideal.

Ejemplo 76 Permeabilidad de caco-2

Se siembran células caco-2 sobre placas Millipore Multiscreen a 1×10^5 células/cm², y se cultivan durante 20 días. Se realiza posteriormente la evaluación de la permeabilidad de los compuestos. Los compuestos se aplican a la superficie apical (A) de monocapas celulares, y se midió la permeación de los compuestos en el compartimento basolateral (B). Esto se realiza en dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calcula un valor de coeficiente de permeabilidad, P_{app}, para cada compuesto, una medida de la velocidad de permeación del compuesto a través de la membrana. Los compuestos se agrupan en potencial de absorción bajo (P_{app} <= 1,0 x 10⁶ cm/s) o alto (P_{app} >= 1,0 x 10⁶ cm/s) en base a una comparación con compuestos de control con absorción humana establecida.

Ejemplo 77 Aclaramiento de hepatocitos

Se usan suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Las incubaciones se realizan a una concentración de compuesto de 1 mM o 3 μM, a una densidad celular de 0,5 x 10⁶ células viables/ml. La concentración de DMSO final en la incubación es aproximadamente 0,25%. También se realizan incubaciones de control en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Se retiran muestras duplicadas (50 μl) de la mezcla de incubación a 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (la muestra de control a 60 minutos solamente) y se añaden al patrón interno que contiene metanol (100 μl) para terminar la reacción. Se puede usar tolbutamida, 7-hidroxicumarina y testosterona como compuestos de control. Se centrifugan las muestras y los sobrenadantes en cada punto de tiempo se reúnen para el análisis por LC-MSMS. A partir de una representación gráfica del ln de la relación de área de pico (área de pico del compuesto parental/área de pico del patrón interno) frente al tiempo, el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) se calcula como sigue: CL_{int} (μl/min/millón de células) = V x k, donde k es la constante de velocidad de eliminación, obtenida a partir del gradiente del ln de la concentración representado frente al tiempo: V es un término de volumen derivado del volumen de incubación, y se expresa como μl 10⁶ células⁻¹.

Ejemplo 78 Inhibición del citocromo P450

Los compuestos de la invención pueden ser cribados contra dianas CYP450 (p.ej 1A2, 2C9, 2C 19, 2D6, 3A4) a 10 concentraciones por duplicado, usándose una concentración máxima de 100 uM. Se usan como controles inhibidores estándar (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, ketoconazol). Las placas se leen usando un BMG LabTechnologies PolarStar en modo fluorescencia.

Ejemplo 79 Inducción del citocromo P450

Hepatocitos humanos recién aislados de un único donante se pueden cultivar durante 48 h antes de la adición del compuesto de ensayo a tres concentraciones e incubar durante 72 h. Se añaden sustratos sonda para CYP3A4 y CPY1A2 durante 30 minutos y 1 h antes del fin de la incubación. A las 72 h, las células y el medio se retiran, y la extensión del metabolismo de cada sustrato sonda se cuantifica por LC-MS/MS. El experimento se controla usando inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado para determinar la extensión de la inducción de las enzimas del citocromo P450.

Ejemplo 80 Unión a proteínas del plasma

Se preparan disoluciones del compuesto de ensayo (5 μm, 0,5% de concentración final de DMSO) en tampón y 10% de plasma (v/v en tampón). Se ensambla una placa de diálisis HT de 96 pocillos de tal modo que cada pocillo es dividido en dos por una membrana de celulosa semipermeable. La disolución tampón se añade a un lado de la membrana y la disolución de plasma al otro lado; después se realizan las incubaciones a 37°C durante 2 h por triplicado. Posteriormente las celdas se vacían, y las disoluciones para cada lote de compuestos se combinan en dos grupos (exento de plasma y que contiene plasma), después se analizan por LC-MSMS usando dos juegos de estándares de calibración para la disoluciones exentas de plasma (6 puntos) y las que contienen plasma (7 puntos).

El valor de la fracción no unida para los compuestos de la Tabla 1 se calcula como: los compuestos altamente unidos a proteína ($\geq 90\%$ unidos) tuvieron una $F_u \leq 0,1$.

Ejemplo 81 Bloqueo del canal hERG

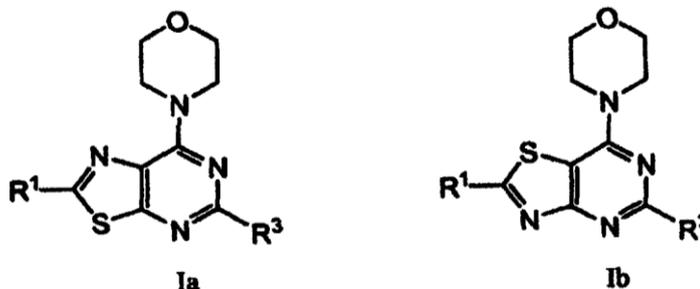
5 Los compuestos de la Tabla 1 pueden ser evaluados en cuanto a la modulación del eflujo de rubidio desde células HEK-294 que expresan de manera estable canales de potasio hERG usando metodología de flujo establecida. Las células se preparan en un medio que contiene RbCl y se ponen en placas de 96 pocillos y se cultivan durante una noche para formar monocapas. El experimento de eflujo se inicia aspirando el medio y lavando cada pocillo con 3 x 100 μ l de tampón de preincubación (que contiene baja $[K^+]$) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final, se añaden 50 μ l de la reserva de compuesto de trabajo (2 x) a cada pocillo y se incuba a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añaden 50 μ l de tampón de estimulación (que contiene alta $[K^+]$) a cada pocillo, dando las concentraciones finales de compuesto de ensayo. Después, las placas de las células se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales, y después se transfieren 80 μ l de sobrenadante de cada pocillo a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analiza por medio de espectroscopía de emisión atómica. El compuesto se criba como curvas de IC_{50} por duplicado de 10 pt, $n=2$, desde una concentración máxima de 100 μ M.

20 La descripción precedente se considera solamente como ilustrativa de los principios de la invención. Además, dado que serán fácilmente evidentes numerosas modificaciones y cambios para los expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la construcción y procedimiento exactos mostrados como se describe anteriormente. Por consiguiente, se puede considerar que todas las modificaciones adecuadas y equivalentes caen dentro del alcance de la invención, definidas por las reivindicaciones que siguen.

Las palabras “comprenden”, “que comprenden”, “incluyen”, “que incluyen” e “incluye”, cuando se emplean en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, pretenden especificar la presencia de rasgos, números enteros, componentes o etapas indicados, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más otros rasgos, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la Fórmula Ia y Fórmula Ib:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- 5 R^1 se selecciona de H, F, Cl, Br, I, CN, $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_mOR^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNS(O)_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(OR^{10})R^{11}R^{14}$, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)NR^{12}OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-NR^{11}SO_2NR^{10}R^{11}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, alquilo C_1 - C_{12} , alquenilo C_2 - C_8 , alquinilo C_3 - C_8 , carbociclilo C_3 - C_{12} , heterociclilo
- 10 seleccionado de pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilindazolilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo,
- 15 azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilquinolizino y N-piridilureas, arilo seleccionado de radicales derivados de benceno (fenilo y bifenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (que incluye, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino,
- 20 ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo;

- R^3 es un heteroarilo monocíclico enlazado por carbono seleccionado de piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo y tetrazolilo, o un grupo
- 25 bicyclico condensado enlazado por carbono seleccionado de 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina, y pirido[3,2b]pirazina, donde el heteroarilo monocíclico y el grupo bicyclico condensado enlazado por carbono están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados
- 30 independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-N(C(O)R^{11})_2$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, alquilo C_1 - C_{12} y (alquilo C_1 - C_{12})- OR^{10} ;

- R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente H, alquilo C_1 - C_{12} , alquenilo C_2 - C_8 , alquinilo C_2 - C_8 , carbociclilo C_3 - C_{12} , heterociclilo como se define anteriormente, arilo como se define anteriormente o heteroarilo como se define
- 35 anteriormente,

- o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo como se define anteriormente que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, $(CH_2)_mOR^{12}$, $NR^{12}R^{12}$, CF_3 , F, Cl, Br, I, SO_2R^{12} , $C(=O)R^{12}$, $NR^{12}C(=Y)R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $C(=Y)NR^{12}R^{12}$, alquilo C_1 - C_{12} , alquenilo
- 40 C_2 - C_8 , alquinilo C_2 - C_8 , carbociclilo C_3 - C_{12} , heterociclilo como se define anteriormente, arilo como se define anteriormente y heteroarilo como se define anteriormente;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1 - C_{12} , o $-(CH_2)_n$ -arilo, en donde el resto arilo es como se define anteriormente,

- o R^{14} y R^{15} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3 - C_{12} saturado o parcialmente
- 45 insaturado;

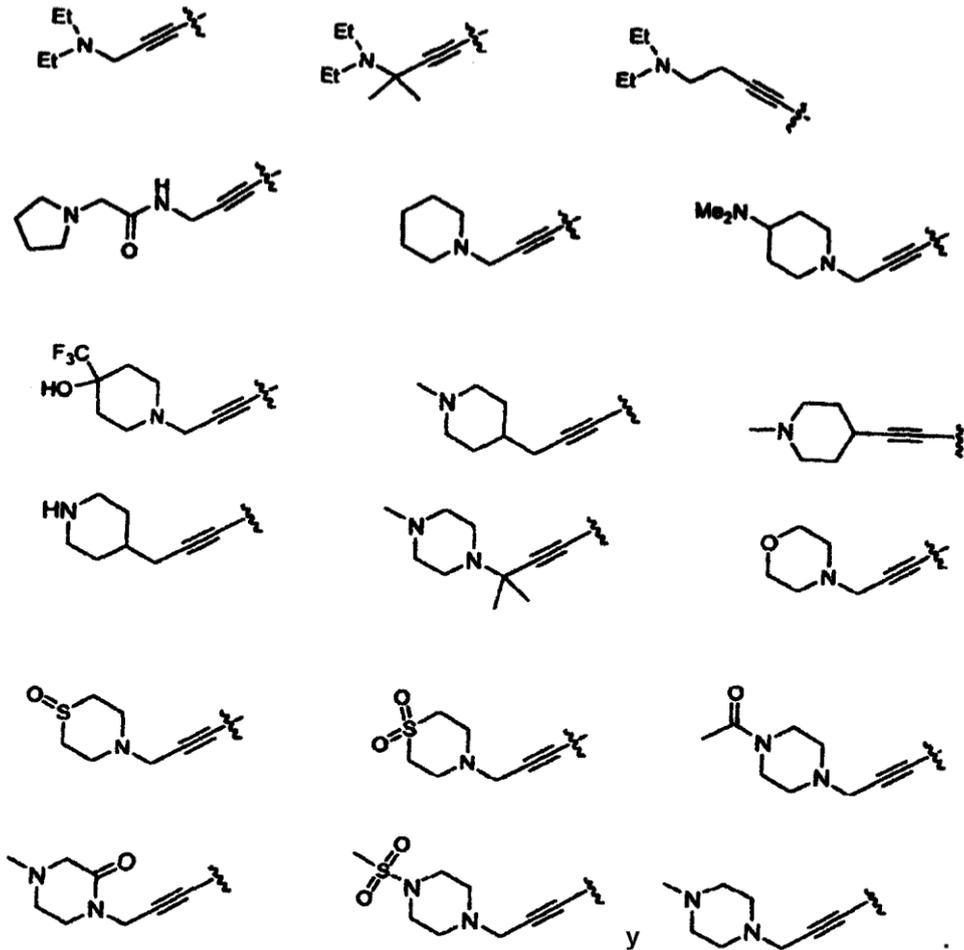
donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $-NO_2$, oxo, R^{10} , $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-$

- 5 NR¹²C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹²SO₂R¹⁰, =NR¹², OR¹⁰, -OC(=Y)R¹⁰, -OC(=Y)OR¹⁰, -OC(=Y)NR¹⁰R¹¹, -OS(O)₂(OR¹⁰), -OP(=Y)(OR¹⁰)(OR¹¹), -OP(OR¹⁰)(OR¹¹), SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -S(O)(OR¹⁰), -S(O)₂(OR¹⁰), -SC(=Y)R¹⁰, -SC(=Y)OR¹⁰, -SC(=Y)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo como se define anteriormente, arilo como se define anteriormente y heteroarilo como se define anteriormente;
- Y es O, S o NR¹²;
- m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
- n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 10 a condición de que, cuando R¹ es -CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆, m es 0, 1 o 2, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo que contiene nitrógeno como se define anteriormente, estando el anillo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, entonces R³ no es un grupo indol que está no sustituido o sustituido.
- 15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R³ es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo y 2-tetrazolilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona de:
- 20 -CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁰R¹¹ donde m es 1, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.
- CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²S(O)₂R¹⁰, donde n es 1 o 2; R¹², R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂; y R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₂ o arilo;
- CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁰, donde n es 1 o 2 y R¹⁰, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂.
- CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁰, donde n es 1 o 2 y R¹⁴ y R¹⁵ son H;
- 25 -CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁰R¹¹, donde n es 1 o 2 y R¹⁴ y R¹⁵ son H;
- (=Y)NR¹⁰R¹¹, donde Y es O, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman el anillo heterocíclico seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo;
- (=Y)NR¹⁰R¹¹, donde Y es O, y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂;
- 30 -(=Y)NR¹⁰R¹¹, donde Y es O, y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- HR¹¹, donde R¹¹ es carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- R¹²C(=Y)R¹¹, donde Y es O, R¹² es H o alquilo C₁-C₁₂, y R¹¹ es alquilo C₁-C₁₂, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- 35 -R¹²S(O)₂R¹⁰, donde R¹² es H o alquilo C₁-C₁₂, y R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₂, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- S(O)₂NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo;
- S(O)₂NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂;
- alquino C₂-C₈ sustituido con heterociclilo seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; y
- 40 fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de N-metilcarboxamida, isopropilsulfonilamino, metilsulfonilo, 2-hidroxi-2-metilpropanamida, 2-hidroxiopropanamida, 2-metoxiacetamida, (propan-2-ol)sulfonilo, 2-amino-2-metilpropanamida, 2-aminoacetamida, 2-hidroxiacetamida, metilsulfonilamino, 2-(dimetilamino)acetamida, amino, acetilamino, carboxamida, (4-metilsulfonilpiperazino)-1-metilo, (4-metilpiperazino)-1-metilo, hidroximetilo y metoxi.
- 45 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R¹ es -CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁰R¹¹, donde m es 1 y R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo que está sustituido con uno o más grupos seleccionados de NR¹²R¹², CF₃, F, Cl, Br, I, SO₂R¹², C(=O)R¹², NR¹²C(=Y)R¹², NR¹²S(O)₂R¹², C(=Y)NR¹²R¹² y alquilo C₁-C₁₂.

5. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R^1 es $-(CR^{14}R^{15})_nR^{12}S(O)_2R^{10}$, donde n es 1 o 2, y R^{14} y R^{15} son H, y en donde R^{10} es alquilo C_1 - C_{12} o arilo.

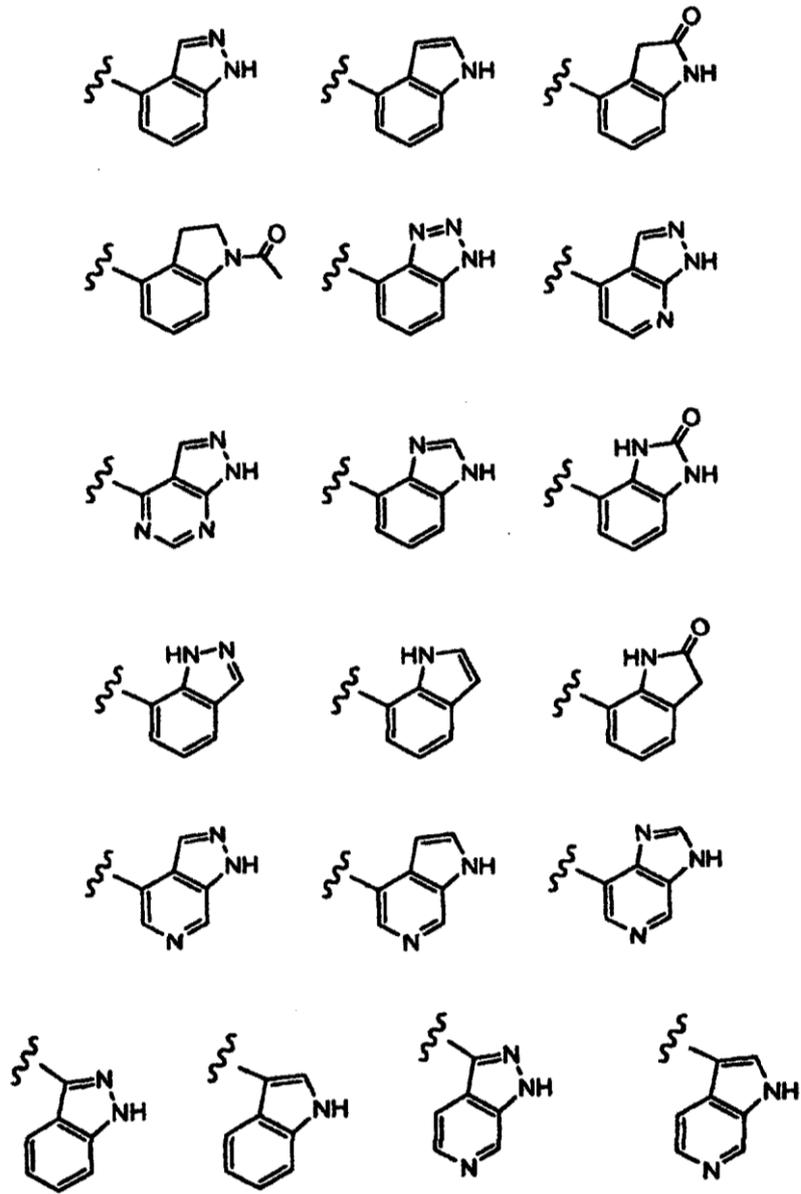
6. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R^1 es NHR^{11} , en donde R^{11} es fenilo o 4-piridilo.

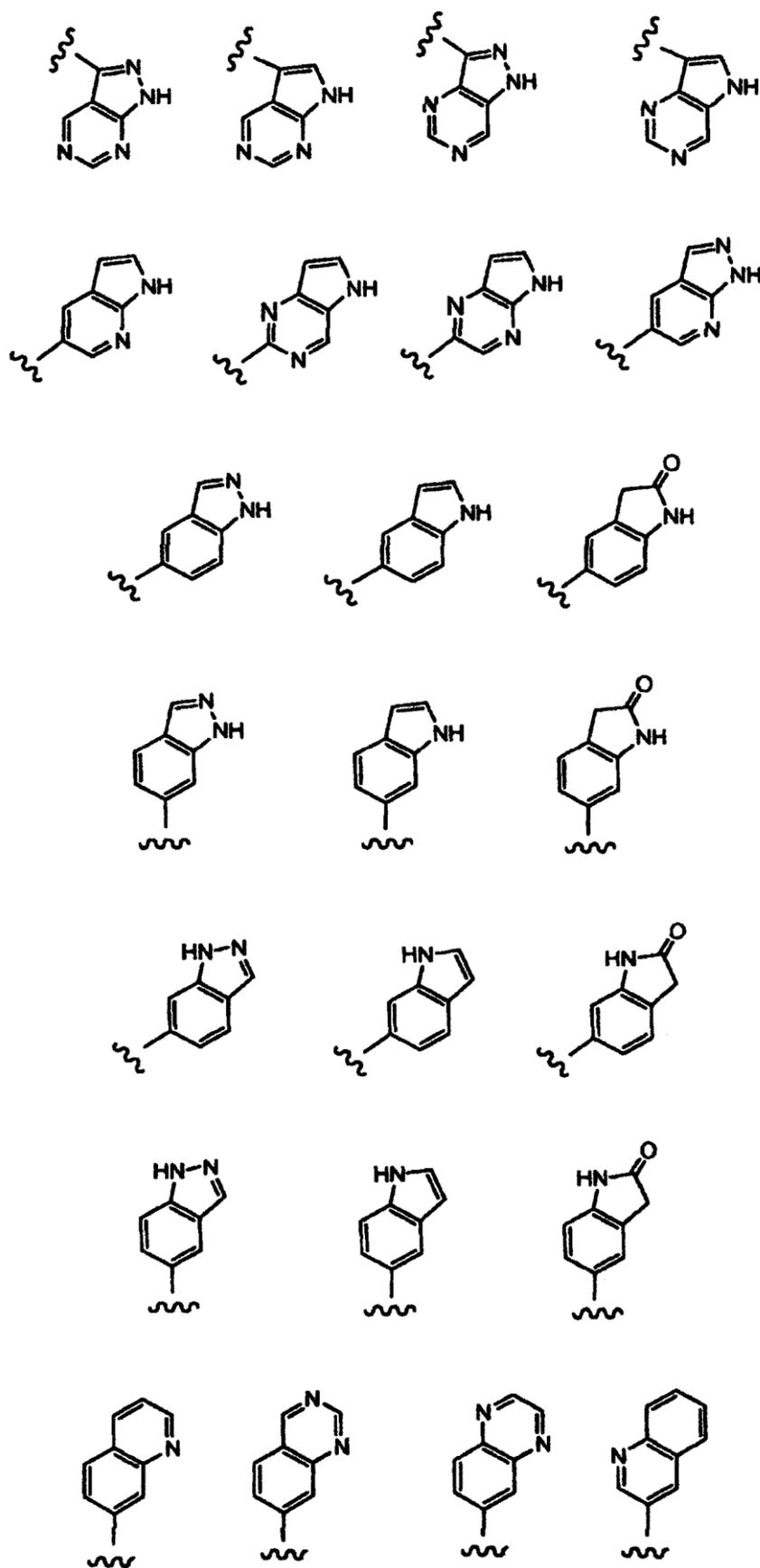
7. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R^1 se selecciona de los grupos:

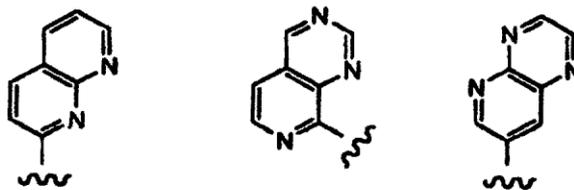
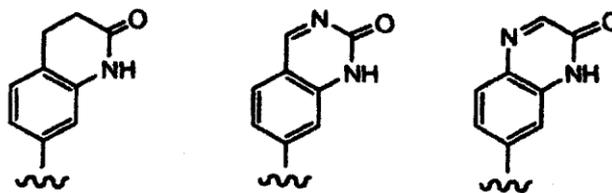
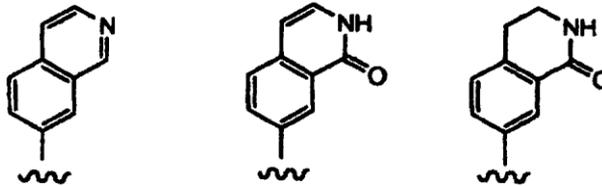
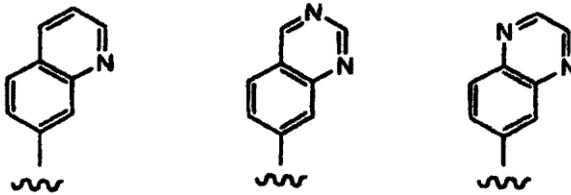
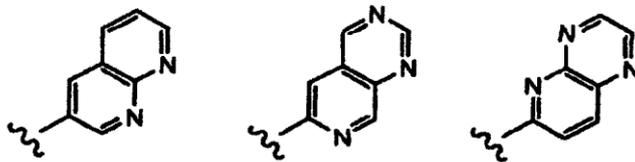
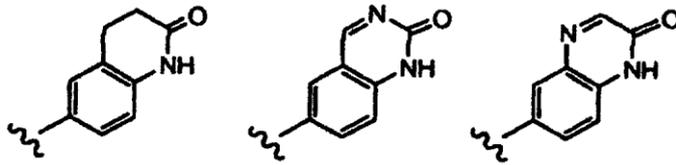
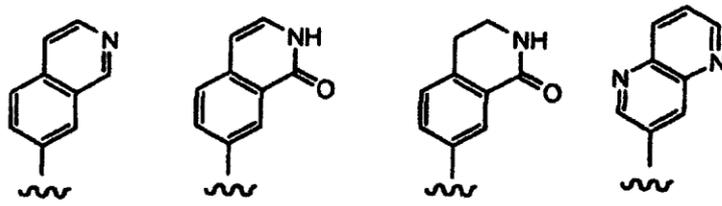


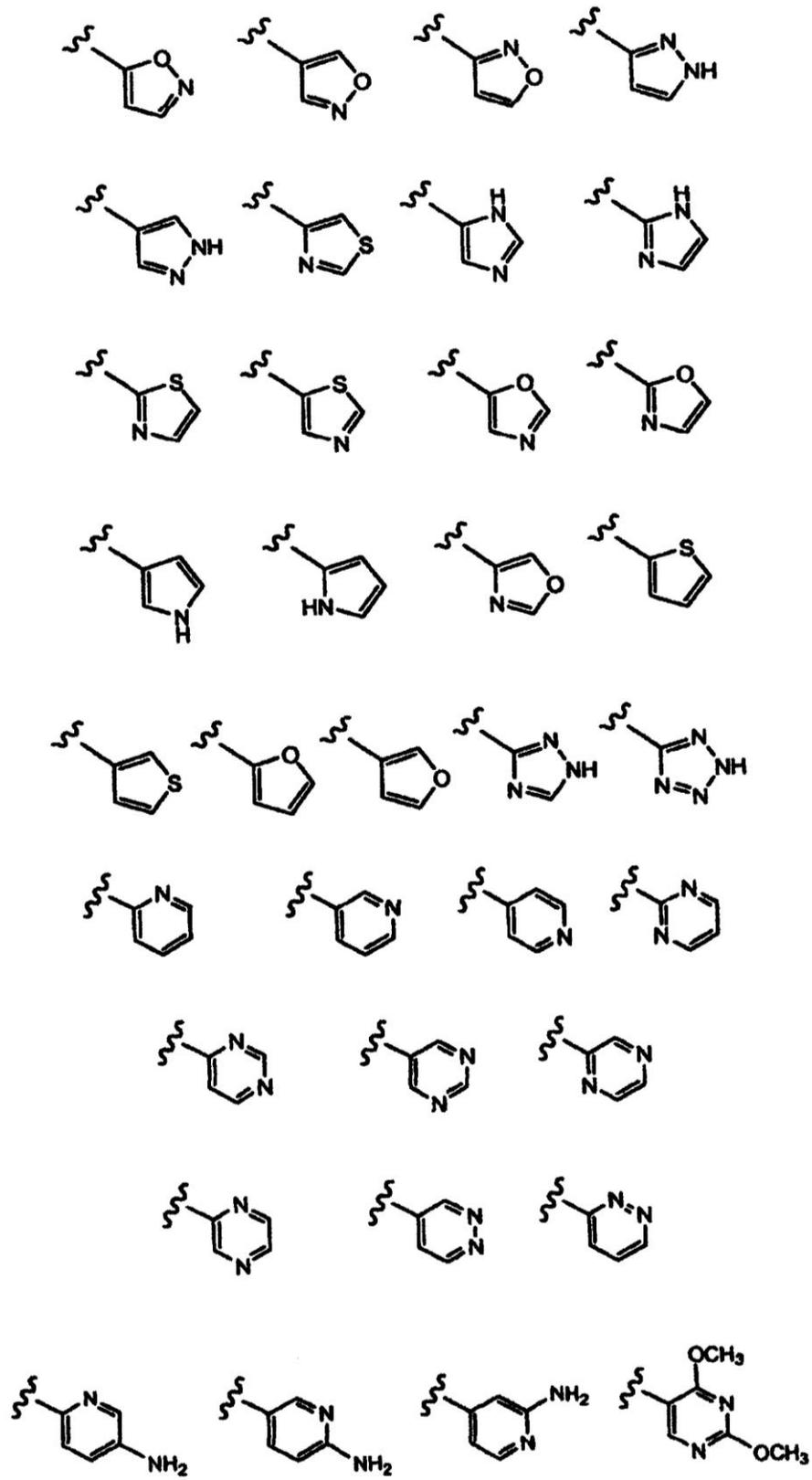
5 8. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R^1 es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o 5-pirimidinilo.

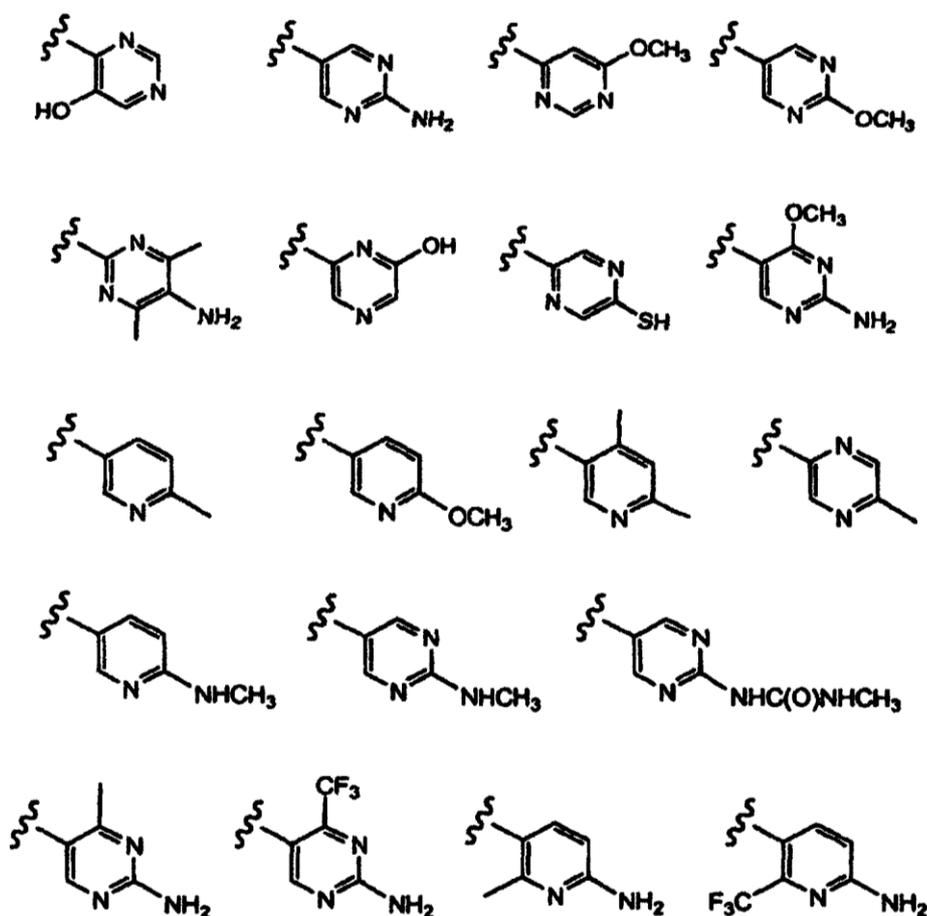
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^3 se selecciona de











donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo monocíclico o el grupo bicíclico condensado está sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, -CF₃, -NH₂, -NHCH₃, -OH, -OCH₃, -C(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -N(C(O)CH₃)₂, -NHC(O)NH₂, -CO₂H, -CHO, -CH₂OH, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂ y -CH₃.
- 5
11. Un compuesto seleccionado de:
- N-metil-5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina;
- 5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-metilpiridin-2-amina;
- 5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-metilpirimidin-2-amina;
- 10 5-(2-(2-metoxipropan-2-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
- N-metil-5-(2-(3-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina;
- (S)-2-hidroxi-1-(4-((7-morfolino-5-(quinolin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-hidroxi-1-(4-((5-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 15 (S)-1-(4-((5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;
- 4-(2-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina;
- N,N-dimetil-5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina;
- 4-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-(quinolin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina;
- 20 N-metil-5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;

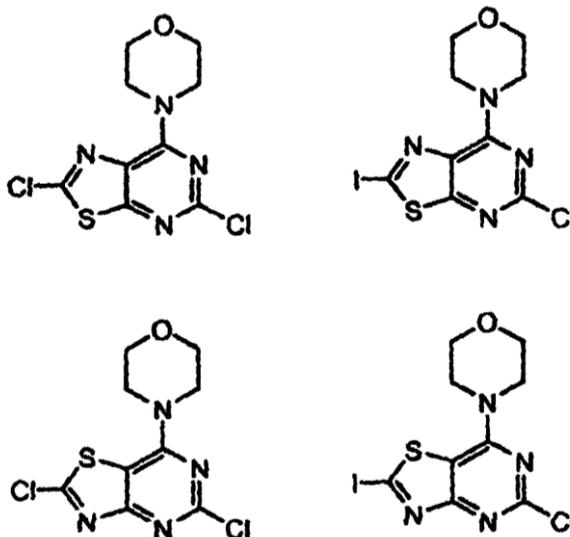
- N-(3-(5-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)bencil)metanosulfonamida;
 N-(3-(7-morfolino-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-il)bencil)metanosulfonamida;
 4-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina;
 5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-(4-morfolinofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-2-amina;
- 5 5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina;
 5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina;
 5-(2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida;
 5-(2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
- 10 5-(7-morfolino-2-(6-morfolinopiridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida;
 N-(4-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)bencil)metanosulfonamida;
 5-(2-(6-aminopirimidin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
- 15 5-(2-(4-metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(1H-indazol-4-il)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina;
 2-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 5-(7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
 5-(2-(3-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
- 20 5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina;
 2-(4-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
 5-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
 5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolino-N-(2-morfolinoetil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2-amina;
 2-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)propan-2-ol;
- 25 5-(7-morfolino-2-(tiазol-4-il)tiазolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
 5-(2,7-dimorfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida;
 (5-(1H-indazol-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona;
 5-(2-(3-(metilsulfonil)fenil)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina;
- 30 5-(2-(4-(metoxipiridin-3-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina;
 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina;
 5-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-7-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina;
 5-(6-aminopiridin-3-il)-7-morfolino-N-feniltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina; y
 4-(5-(1H-indazol-4-il)-2-(metiltio)tiазolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina;
- 35 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 11 para uso en un método de tratamiento del cáncer seleccionado de mama, ovario, cérvix, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma,

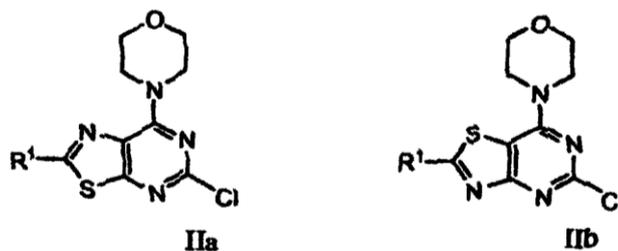
neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos pancreáticos, mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, naso-faríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 11 y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 14. Un compuesto seleccionado de:



15. Un procedimiento para producir un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib según la reivindicación 1, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula IIA o Fórmula IIb:



- 15 en donde R¹ es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de boronato que comprende un heteroarilo monocíclico o grupo bicíclico condensado como se define en la reivindicación 1.