

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 595**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/4168** (2006.01)

**A61P 7/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08865012 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2240475**

54 Título: **Derivados de tiazol usados como inhibidores de la PI 3 quinasa**

30 Prioridad:

**20.12.2007 EP 07150228**

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

**13.01.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CARAVATTI, GIORGIO;  
FAIRHURST, ROBIN ALEC;  
FURET, PASCAL;  
GUAGNANO, VITO y  
IMBACH, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 437 595 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazol usados como inhibidores de la PI 3 quinasa

La presente invención se relaciona con derivados de 2-carboxamida cicloamino urea, como nuevos compuestos inhibidores de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa, sus sales farmacéuticas aceptables, profármacos de los mismos y procesos para su producción.

Esta invención también se refiere a composiciones de estos compuestos, ya sea solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta invención se refiere además a estos compuestos, bien sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, para uso en la profilaxis o el tratamiento de una serie de enfermedades, en particular, aquellas mediadas por una o más de la actividad anormal de los factores de crecimiento, receptores de tirosina quinasa, proteína serina/heroína quinasa, receptores acoplados a proteínas G y fosfolípidos quinasa y fosfatasa.

Las fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3Ks) comprenden una familia de quinasa lipídica que catalizan la transferencia de fosfato a la posición D-3' de lípidos de inositol para producir fosfoinositol-3 – fosfato (PIP), fosfoinositol- 3, 4- difosfato (PIP2) y fosfoinositol- 3,4,5- trifosfato (PIP3) que, a su vez, actúa como segundos mensajeros en cascadas de señalización por acoplamiento de proteínas que contienen homología de pleckstrina-, FYVE, Phox y otros dominios de unión a fosfolípidos en una variedad de complejos de señalización a menudo en la membrana plasmática ((Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem 70: 535 (2001); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17: 615 (2001)). De las dos, Clase 1 PI3Ks, Clase 1A PI3Ks son heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica p110 (isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ) constitutivamente asociada con una subunidad reguladora que puede ser p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  o p55 $\gamma$ . La sub-clase de la Clase 1B tiene un miembro de la familia, un heterodímero compuesto por una subunidad catalítica p110 $\gamma$  asociado con una de las dos subunidades reguladoras, p101 o p84 (Fruman et al., Annu Rev. Biochem. 67: 481 (1998); Suire et al., Curr. Biol. 15: 566 (2005)). Los dominios modulares de las subunidades p85/55/50 incluyen los dominios de la Homología Src (SH2) que unen los residuos de fosfotirosina en un contexto de secuencia específica en el receptor activado y tirosina quinasa citoplásmica, resultando en la activación y la localización de la Clase 1A PI3Ks. La Clase 1B PI3K es activada directamente por los receptores acoplados de la proteína G que unen un diverso repertorio de ligandos péptidos y no péptidos (Stephens et al., Cell 89: 105 (1997)); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17: 615- 675 (2001)). En consecuencia, los productos resultantes de fosfolípidos de la clase I PI3K enlazan receptores corriente arriba con actividades celulares corriente abajo incluyendo la proliferación, la supervivencia, la quimiotaxis, el tráfico celular, la motilidad, el metabolismo, las respuestas inflamatorias y alérgicas, la transcripción y la traducción (Cantley et al., Cell 64: 281 (1991); Escobedo and Williams, Nature 335: 85 (1988); Fantl et. al., Cell 89: 413 (1992)).

En muchos casos, la PIP2 y la PIP3 enganchan Akt, el producto del homólogo humano del oncógeno viral *v- Akt*, a la membrana plasmática donde actúa como un punto nodal para muchas vías de señalización intracelular importantes para el crecimiento y la supervivencia (Fantl et al., Cell 69: 413- 423 (1992); Bader et al., Nature Rev. Cancer 5: 921 (2005); Vivanco and Sawyer, Nature Rev. Cancer2: 489 (2002)). La regulación aberrante de la PI3K, la cual a menudo aumenta la supervivencia a través de la activación de Akt, es uno de los eventos más frecuentes en el cáncer humano y se ha demostrado que se produce en múltiples niveles. El gen supresor de tumores *PTEN*, que desfosforila fosfoinosítidos en la posición 3' del anillo de inositol y de este modo antagoniza la actividad PI3K, se suprime funcionalmente en una variedad de tumores. En otros tumores, los genes para la isoformas p110 $\alpha$ , *PIK3CA*, y para *Akt* se amplifican y el aumento de la expresión de la proteína de sus productos de genes se ha demostrado en varios cánceres humanos. Además, se han descrito en cánceres humanos las mutaciones y la translocación de p85a que sirve para regular positivamente el complejo p85- p110. Finalmente, las mutaciones somáticas sin sentido en *PIK3CA* que activan las vías de señalización corriente arriba han sido descritas en frecuencias significativas en una amplia diversidad de cánceres humanos (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 802 (2005); Samuels et al., Science 304: 554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7: 561- 573 (2005)). Estas observaciones muestran que la desregulación de la fosfoinositol-3 quinasa y los componentes corriente arriba y corriente abajo de esta vía de señalización es una de las desregulaciones más

comunes asociados con los cánceres humanos y enfermedades proliferativas (Parsons et al., Nature 436: 792 (2005) ; Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4: 988- 1004 (2005)).

En vista de lo anterior, los inhibidores de las PI3K podrían ser de valor particular en el tratamiento de enfermedades proliferativas y otros desordenes.

5 La WO2004/096797 divulga ciertos derivados de tiazol como inhibidores de la PI3 quinasa y su uso como productos farmacéuticos.

La WO 2005/021519 también divulga ciertos derivados de tiazol como inhibidores de la PI3 quinasa y su uso como productos farmacéuticos.

10 La WO2003072557 divulga derivados de tiazol fenil-sustituido como inhibidores de PI3 quinasa y su uso como productos farmacéuticos.

La WO2006051270 divulga derivados 5-heteroaril tiazoles y su uso como inhibidores de PI3K.

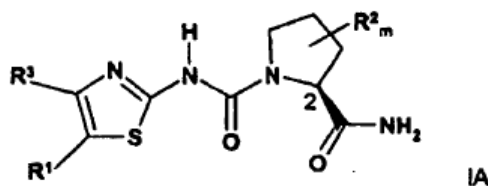
La WO2006125805 también divulga ciertos derivados de tiazol como inhibidores de PI3K y su uso como productos farmacéuticos.

15 La WO2007068473 también divulga derivados de tiazol fenil-sustituidos como inhibidores de PI3K y su uso como productos farmacéuticos.

La WO2007134827 también divulga derivados de tiazol fenil-sustituidos como inhibidores de PI3K y su uso como productos farmacéuticos.

20 Ahora se ha encontrado que los 2-carboxamida cicloamino urea de la fórmula IA la cual se indica más adelante tiene propiedades farmacológicas ventajosas e inhibe, por ejemplo, las PI3 quinasa (fosfatidilinositol 3-quinasa). En particular, estos compuestos muestran preferiblemente un alto grado de selectividad por la PI3K alfa con respecto a los subtipos beta y/o delta y/o gamma en la bioquímica y/o en el ensayo celular. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I son adecuados, por ejemplo, para ser usados en el tratamiento de enfermedades en función de la PI3 quinasa (en particular la PI3K alfa), especialmente enfermedades proliferativas, tales como enfermedades de tumores, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial, y mielofibrosis con metaplasia mieloide.

25 En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula IA



en donde

m representa 1;

30 R<sup>1</sup> representa 4- piridilo sustituido en la posición 2- por un sustituyente seleccionado del grupo consistente de fluoro, cloro, ciano, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, per- deutero C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo, C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo, C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, 1- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- alquilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo, 1- (halo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo, 1- (per- deutero- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>-cicloalquilo, 1- ciano- C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquiloxi, hidroxil- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, halo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-

alquiloxi- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilsulfonilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilsulfanilo, dimetilamino, dietilamino, etilo- metilo- amino, etilo- propilo- amino, ciclopropilo amino, 2- metoxi- etilo- amino, 4- dimetilamino- piperidin- 1- il, metilo- (1- metilo- piperidin- 4- il)- amino, 4- metilpiperazina-1- il, 3- dimetilamino- pirrolidina- 1- il, isopropilo- metilo- amino, 2- dimetilamino- etilo)- metilamino, 2- azetidina- 1- il, 7- aza- biciclo [2.2.1] hept- 7- il, 3- aza- biciclo [3.2.2] non- 3- il, bencilo- etilo- amino; 1- (4- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquiloxi- fenilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>- cicloalquilo, (4- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquiloxi- fenilo)- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, 1- fenilo- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>- cicloalquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilfenilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcoxfenilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcoxfenoxi, N, N- dialquilamino alcoxi fenilo, 4- (C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo)- tetrahidro- pirano- 4- il, bencilo, fenilo o un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo el cual bencilo, fenilo o heterociclo aromático es opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquiloxi, halo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo;

R<sup>2</sup> representa halo, ciano, nitro, hidroxilo, fenilo, alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilamino, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> dialquilamino, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> dialquilamino C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi en donde cada alquilo o cicloalquilo puede ser mono o polisustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, fenilo y en donde cada fenilo puede ser mono o poli- sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo; o dos sustituyentes R<sup>2</sup> juntos forman un alcandiilo o alquendiilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo o halo, para formar una unidad estructural cíclica; o dos sustituyentes R<sup>2</sup> forman juntos un enlace para formar un doble enlace;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo, mono-, poli- o per- deuterio C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo, halo, halo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo, hidroxilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> dialquilamino C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub> alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se puede apreciar más plenamente por referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales. En interés de la brevedad, se incorporan aquí por referencia las divulgaciones de las publicaciones citadas en esta especificación. Como se usa en este documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" son usados aquí en su sentido abierto, no limitante.

Cualquier fórmula dada en este documento está destinada a representar compuestos que tienen las estructuras descritas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en este documento pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas. Si al menos un átomo de carbono asimétrico está presente en un compuesto de la fórmula I, un compuesto de este tipo puede existir en forma ópticamente activa o en la forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo, en la forma de una mezcla racémica.

Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento está destinada a representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas. Por otra parte, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (esto es, isómeros cis y trans), como tautómeros, o como atropisómeros

Cualquier fórmula dada en el presente documento está destinado a representar hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula dada en este documento también tiene la intención de representar formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento salvo que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado.

Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>125</sup>I respectivamente. Diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los

que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con  $^{14}\text{C}$ ), los estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), detección y las técnicas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de fármaco o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, puede ser particularmente preferido un compuesto  $^{18}\text{F}$  o marcado para los estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un incremento de la vida media o requerimientos de dosificación reducidos in vivo. Compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y en las preparaciones descritas más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (esto es,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento del promedio de vida o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico in vivo. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo designado de deuterio de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo designado de deuterio), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio). En los compuestos de esta invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tienen hidrógeno en su composición de abundancia isotópica natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta invención cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) está destinado a representar deuterio, por ejemplo, en los intervalos dados anteriormente.

Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada aquí, la selección de una unidad estructural particular a partir de una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la unidad estructural para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, donde una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otra parte de la fórmula (donde una o más hasta todas las expresiones más generales en realizaciones caracterizadas como preferidas más arriba o más abajo puede ser reemplazado con una definición más específica, lo que conduce a una forma de realización más preferida de la invención, respectivamente).

Donde es utilizada la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esto incluye el singular (por ejemplo, un solo compuesto, una única sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de la fórmula IA (o una sal del mismo) esté presente.

Las sales de los compuestos de la fórmula IA son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables; tales sales son conocidas en el campo.

Las siguientes definiciones generales se aplicarán en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario:

Halógeno (o halo) significa flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro. Grupos de halógeno y unidades estructurales, tales como alquilo sustituido por halógeno (halogenoalquilo) pueden ser mono-, poli- o per-halogenado.

Los hetero átomos son átomos distintos de Carbono e Hidrógeno, preferiblemente nitrógeno (N), oxígeno (O) o sulfuro (S), en particular nitrógeno.

5 Grupos que contienen carbono, unidades estructurales o moléculas contienen 1 a 7, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 o 2, átomos de carbono. Cualquier grupo que contiene carbono no cíclico o unidad estructural con más de 1 átomo de carbono es de cadena recta o ramificada.

El prefijo "inferior" o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, los radicales en cuestión o bien rectos o ramificados con ramificación simple o múltiple.

10 "Alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, preferiblemente representa un alquilo C<sub>1-12</sub> de cadena recta o de cadena ramificada, particularmente preferiblemente representa un alquilo C<sub>1-7</sub> de cadena recta o de cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, con especial preferencia a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y n-butilo e iso-butilo. Alquilo puede estar no sustituido o sustituido. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a hidroxilo, alcoxi, halógeno y amino. Un ejemplo de un alquilo sustituido es trifluorometilo. Cicloalquilo también puede ser un sustituyente de alquilo. Un ejemplo de tal caso es la unidad estructural cicloalquil (alquilo)-, tal como ciclopropil (alquilo)- o ciclobutil (alquilo)-, por ejemplo ciclopropil metilo- o ciclobutil metilo. Un ejemplo más específico de una unidad estructural de cicloalquil (alquilo)- incluye tipo germinal del modelo de sustitución, por ejemplo 1- alquilo cicloalquilo, tales como 1- metilo ciclopropilo. Otro ejemplo de cicloalquilo como sustituyente de alquilo es cicloalquilo alcandiilo, tal como ciclopropilo alcandiilo, por ejemplo ciclopropilo -CH<sub>2</sub>-. Alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- es preferiblemente alquilo con desde e incluyendo 1 hasta 7 inclusive, preferiblemente desde e incluyendo 1 hasta 4 inclusive, y es recto o ramificado; preferiblemente, alquilo inferior es butilo, tal como n- butilo, sec- butilo, isobutilo, tert- butilo, propilo, tal como n- propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.

25 Cada parte alquilo de otros grupos como "alcoxi", "alcoxialquilo", "alcoxicarbonilo", "alcoxi-carbonilalquilo", "alquilosulfonilo", "alquilosulfoxilo", "alquiloamino", "halogenoalquilo" tendrán el mismo significado como se describe en la definición mencionada anteriormente de "alquilo".

30 "Alcandiilo" se refiere a un grupo alcandiilo de cadena recta o de cadena ramificada enlazado por dos átomos diferentes de Carbono a la unidad estructural, que representa preferiblemente un alcandiilo C<sub>1-12</sub> de cadena recta o de cadena ramificada, particularmente representa preferentemente un alcandiilo C<sub>1-6</sub> de cadena recta o de cadena ramificada, por ejemplo, metandiilo (-CH<sub>2</sub>-), 1, 2 - etanodiilo (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1, 1 - etanodiilo ((-CH (CH<sub>3</sub>) -), 1, 1 -, 1, 2 -, 1, 3 - propanodiilo y 1, 1 -, 1, 2 -, 1, 3-, 1, 4 - butanodiilo, dando particular preferencia a metandiilo, 1, 1 - etanodiilo, 1, 2 - etanodiilo 1, 3 - propanodiilo, 1, 4 - butanodiilo.

35 "Alquenodiilo" se refiere a un grupo alquendiilo de cadena recta o de cadena ramificada enlazado por dos átomos diferentes de carbono a la molécula, representa preferiblemente una cadena recta o de cadena ramificada de alquenodiilo C<sub>2-6</sub>, por ejemplo, -CH=CH-, -CH=C (CH<sub>3</sub>) -, - CH=CH- CH<sub>2</sub>-, - C (CH<sub>3</sub>) =CH- CH<sub>2</sub>-, -CH=C (CH<sub>3</sub>)- CH<sub>2</sub>-, - CH=CH- C (CH<sub>3</sub>) H-, - CH=CH- CH=CH-, - C (CH<sub>3</sub>) =CH- CH=CH-, - CH=C (CH<sub>3</sub>)- CH=CH-, con especial preferencia a -CH=CH- CH<sub>2</sub>-, - CH=CH- CH=CH-. El alquenodiilo puede ser sustituido o no sustituido.

40 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado o espiro policíclico, carbocido que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes unidades estructurales: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido; sustituyentes ejemplares se proporcionan en la definición de alquilo.

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillos homocíclico aromático con 6 o más átomos de carbono; ariilo es preferiblemente una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, más preferiblemente con 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, tales como fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. Ariilo puede ser no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, más preferiblemente hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre

el grupo que consiste de heterociclilo no sustituido o sustituido como se describe más abajo, especialmente pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxopirrolidinilo, tales como oxo-pirrolidino, alquilpirrolidinilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, 2, 5 - di - ( alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> ) pirrolidinilo, tales como 2, 5 - di - ( alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> ) - pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, alquilpirazolidinilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, piridinilo, alquilpiperidinilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, piperidino, piperidino sustituido por amino o N-mono - o N, N- di - [alquilo inferior, fenilo, alcanoilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- y/o fenil-alquilo inferior )- amino, no sustituido o N- alquilo inferior sustituido piperidinilo unido a través de un átomo de carbono del anillo, piperazino, alquilpiperazino inferior, morfolino, tiomorfolino, S- oxo-tiomorfolino o S, S- dioxotiomorfolino; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, N- alcanoilamino C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, N- alcanosulfonilo-amino- C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, carbamoilo- alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>-, [N-mono- o N, N- di- ( alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>)- carbamoilo]-alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, alcanosulfonilo- C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo- C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>-, alcanosulfonilo- C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo- C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>-, fenilo, naftilo, mono- a tri-[alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, halo y/o ciano]- fenilo o mono- a tri- [alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, halo y/o ciano]- naftilo; cicloalquilo C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>-, mono- a tri- [alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- y/o hidroxil]- cicloalquilo C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>-, halo, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxi- inferior- alcoxi- inferior, (alcoxi- inferior )- alcoxi inferior- alcoxi inferior, halo- alcoxi C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, fenoxil, naftiloxil, fenilo- o naftilo- alcoxi inferior; amino alcoxi -C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, alcanoiloxil inferior, benzoiloxil, naftoiloxil, formilo (CHO), amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>)- amino, alcanoilamino C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, alcansulfonilamino C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, carboxil, alcoxi inferior carbonilo, por ejemplo, fenilo- o naftilo- alcoxycarbonilo inferior, tal como benciloxicarbonilo; alcanoilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>, tal como acetilo, benzoilo, naftoilo, carbamoilo, N-mono- o N,N- carbamoilo disustituido, tal como N- mono- o N,N- carbamoilo di-sustituido en donde los sustituyentes son seleccionados de alquilo inferior, (alcoxi inferior)- alquilo inferior e hidroxil alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, fenilo o naftiltio, fenilo o naftil alquiltio inferior, alquilfeniltio inferior, alquil- naftiltio inferior, halógeno alquilmercapto inferior, sulfo (- SO<sub>3</sub>H), alcanosulfonilo inferior, fenilo o naftilo sulfonilo, fenilo- o naftilo- alquilosulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógeno- alquilosulfonilo inferior, tal como trifluorometanosulfonilo; sulfonamido, benzosulfonamido, azido, azido- C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo, especialmente azidometilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>-alcanosulfonilo, sulfamoilo, N- mono- o N, N- di- (C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo)- sulfamoilo, morfo- lino sulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro; donde cada fenilo o naftilo (también en fenoxil o naftoxil) mencionado anteriormente como sustituyente o parte de un sustituyente de sustituyente alquilo (o también de sustituyente arilo, heterociclilo etc. mencionado aquí) es en sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo hasta tres, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de halo, halo alquil inferior, tal como trifluorometilo, hidroxil, alcoxi inferior, azido, amino, N- mono- o N, N- di- (alquilo inferior y/o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- alcanililo)- amino, nitro, carboxil, alcoxycarbonilo inferior, carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical heterocíclico que es insaturado (= llevando el mayor número posible de enlaces dobles conjugados en el anillo (s)), saturado o parcialmente saturado, y es preferiblemente un monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico, y tiene 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, más preferiblemente de 5 a 10 y lo más preferiblemente de 5 o 6 átomos en el anillo; en donde uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos del anillo se sustituyen por un heteroátomo, el anillo de unión tiene preferiblemente de 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos en el anillo. El radical heterocíclico (heterociclilo) puede ser no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo sustituidos y/o de uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tiocarbonilo (=S), imino (=NH), imino- alquilo inferior. Además, heterociclilo es especialmente un radical heterociclilo seleccionado del grupo consistente de oxiranilo, azirínilo, aziridinilo, 1, 2- oxatolanilo, tienil (= tiofenilo), furanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H- pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinil, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S- oxo o S,S- dioxo)- tiomorfolinilo, indolizínilo, azepanilo, diazepanilo, especialmente 1,4- diazepanilo, isoindolilo, 3H- indolilo, indolilo, benzimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H- quinolinilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta- carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo, cromanilo, benzo [1, 3] dioxol- 5-ilo y 2,3- dihidro- benzo [1,4] dioxin- 6- ilo, cada uno de estos radicales es no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para arilo sustituido y/o desde uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tiocarbonilo (=S), imino (=NH), imino- alquilo inferior.

"Ariilquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado a la molécula a través de un grupo alquilo, tal como un grupo metilo o etilo, preferiblemente fenetilo o bencilo, en particular bencilo. Del mismo modo, cicloalquiloalquilo y heterociclilo representa un grupo cicloalquilo enlazado a la molécula a través de un grupo alquilo o un grupo heterociclilo enlazado a la molécula a través de un grupo alquilo. En cada caso, arilo, heterociclilo, cicloalquilo y alquilo pueden ser sustituidos como se definió anteriormente.

"**Tratamiento**" incluye tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico así como el retraso del avance de una enfermedad o trastorno.

"**Enfermedades mediadas por PI3 quinasa**" (especialmente enfermedades mediadas por PI3K alfa) son especialmente tales trastornos que responde de una manera beneficiosa (por ejemplo mejora de uno o más síntomas, retraso de la aparición de una enfermedad, hasta curado temporal o completa de una enfermedad) a la inhibición de la PI3 quinasa, especialmente la inhibición de la PI3Kalfa (donde una de las enfermedades a ser tratadas, especialmente enfermedades proliferativas tales como enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial, y mielofibrosis con metaplasia mieloide pueden ser mencionadas).

"Sales" (las cuales, lo que se entiende por "o sales del mismo" o "o una sal del mismo"), pueden estar presentes solas o en mezcla con el compuesto libre de la fórmula IA y son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula IA con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fumárico o ácido metanosulfónico. Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto se prefieren estas. En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluso aquellas sales que se pueden usar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres aquí anteriormente y en lo sucesivo debe entenderse que se refiere también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente

Combinación se refiere a cualquiera de una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la fórmula IA y un asociado de combinación (por ejemplo, uno de otro fármaco como se explica más adelante, también referido como "agente terapéutico" o "co-agente") se pueden administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que la combinación de asociados muestren una adyuvante, por ejemplo, efecto sinérgico. Los términos "**co-administración**" o "**administración combinada**" o similares como son usados en este documento están destinados a abarcar la administración del asociado de la combinación seleccionada a un único sujeto en necesidad del mismo (por ejemplo, un paciente), y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en el que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término "**combinación farmacéutica**" como se usa aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "**combinación fija**" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula IA y un asociado de combinación, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "**combinación no fija**" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula IA y un asociado de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas o simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en el que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Este último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.



En formas de realización preferidas, las cuales se prefieren independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula IA, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, en el que los sustituyentes son como se definen aquí.

5 Las siguientes características preferidas son aplicables a cualquiera de las fórmulas de este documento, en particular, a la fórmula IA.

$R^2$  representa preferiblemente halo, ciano, nitro, hidroxilo,  $C_1$ -  $C_7$ - alquilo,  $C_1$ -  $C_7$ - alquiloxi,  $C_3$ -  $C_8$ - cicloalquilo,  $C_3$ -  $C_6$ -cicloalquiloxi,  $C_1$ -  $C_7$ - alquilamino, di-  $C_1$ -  $C_7$ - alquilamino, di-  $C_1$ -  $C_7$ - alquiloamino  $C_1$ -  $C_7$ - alquilo, fenilo en donde cada alquilo, cicloalquilo o fenilo puede ser mono o disustituido por fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, fenilo. En este aspecto en particular  $R^2$  representa hidroxilo, metilo, fluoro, cloro.

10  $R^2$  representa preferiblemente, junto con un sustituyente adicional  $R^2$ , un grupo  $CH_2$ -; -  $CH(CH_3)$ -; -  $C(CH_3)_2$ -; -  $CH_2-CH_2$ -; - $CH=CH$ - formando de ese modo una unidad estructural cíclica, y por lo tanto, junto con el anillo que contiene nitrógeno, una unidad estructural bicíclica.

$R^2$  representa preferiblemente, junto con un sustituyente adicional  $R^2$ , un enlace, particularmente cuando n es 1, para formar un doble enlace. Por lo tanto el anillo que contiene nitrógeno es entonces una unidad estructural insaturada.

15 El  $R^2$  puede ser sustituido en la posición 2 y/o 3- y/o 4 del heterocíclico que contiene nitrógeno al cual está unido (por ejemplo el anillo de pirrolidina de la fórmula IA)). Más preferiblemente, cuando n=1 y m=1, el sustituyente  $R^2$  está sustituido en la posición 2 del anillo de pirrolidina, es decir, en el mismo carbono que está sustituido de forma simultánea por el grupo carboxamida.

20  $R^3$  representa preferentemente hidrógeno, alquilo inferior, mono-, poli- o per-deutero alquilo inferior, halo, fluoro alquilo inferior, hidroxilo alquilo inferior, dialquiloamino alquilo inferior.

$R^3$  representa preferentemente hidrógeno, metilo, mono-, di- o tri-deutero metilo, cloro, fluorometilo, hidroximetilo, dimetilamino alquilo inferior, dialquiloamino metilo inferior.

$R^3$  representa más preferiblemente hidrógeno, metilo,  $d_3$ -metil (que es- $CD_3$ ), cloro, dimetilamino metilo.

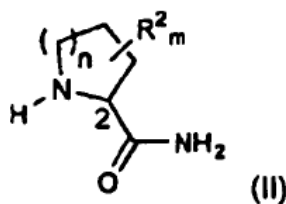
$R^3$  también puede representar metilo, fluorometilo (que es- $CH_2F$ ), hidroximetil (que es- $CH_2OH$ ).

25 La invención se refiere además a metabolitos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula IA).

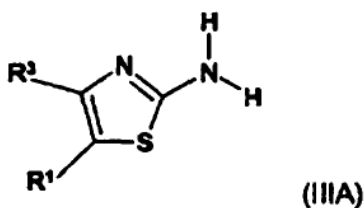
La invención se refiere especialmente a los compuestos de la fórmula IA) dados en los Ejemplos, así como los métodos de fabricación descritos en el mismo.

30 La presente invención también se refiere a procesos para la producción de un compuesto de fórmula IA). En principio todos los procedimientos conocidos que convierten dos aminas diferentes en un derivado de urea correspondiente son adecuados y se pueden aplicar mediante el uso del material partida respectiva.

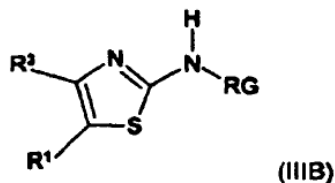
Por lo tanto, la invención, se refiere en particular a un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en donde los sustituyentes son como se han definido anteriormente, o bien con un compuesto de fórmula IIIA



5 en donde los sustituyentes son como se han definido anteriormente y  $R^3$  pueden representar adicionalmente halometilo, por ejemplo, bromometilo o clorometilo, en la presencia de un agente de activación ("método A") o con un compuesto de fórmula IIIB



10 en donde  $R^1$  es como se definió anteriormente; RG representa un grupo reactivo (tal como imidazolilcarbonilo) y  $R^3$  es como se definió anteriormente y puede representar adicionalmente, halometilo, por ejemplo bromometilo o clorometilo ("método B").

15 En cada caso opcionalmente en la presencia de un diluyente y opcionalmente en la presencia de un auxiliar de la reacción y recuperando el compuesto resultante de fórmula IA en forma libre o en forma de una sal y, opcionalmente convirtiendo un compuesto de la fórmula IA obtenible de acuerdo con el método A o método B en un compuesto diferente de la fórmula IA, y/o convirtiendo una sal obtenible de un compuesto de la fórmula IA en una sal diferente del mismo, y/o convirtiendo un compuesto libre obtenible de la fórmula IA en una de sus sales, y/o separando un isómero obtenible de un compuesto de la fórmula IA a partir de uno o más diferentes isómeros obtenibles de la fórmula IA.

Condiciones de reacción

20 El proceso puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, o como se divulga en los Ejemplos a continuación. Por ejemplo un compuesto de fórmula II puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula III en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida, en la presencia de una base, por ejemplo una amina orgánica, por ejemplo trietilamina.

Donde están dadas temperaturas arriba o en lo sucesivo, deben añadirse "aproximadamente", como pequeñas desviaciones de los valores numéricos dados, por ejemplo son tolerables variaciones de  $\pm 10\%$ .

Todas las reacciones pueden tener lugar en la presencia de uno o más diluyentes y/o solventes. Los materiales de partida pueden ser usados en cantidades equimolares; alternatively, un compuesto puede ser usado en exceso, por ejemplo para funcionar como un solvente o para cambiar el equilibrio o generalmente para acelerar las velocidades de reacción.

- 5 Pueden agregarse en cantidades adecuadas ayudas de reacción, tales como ácidos, bases o catalizadores, como se conoce en el campo, requeridos por una reacción y de acuerdo con los procedimientos generalmente conocidos.

#### Grupos protectores

- 10 Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxil, amino, sulfhidrilo o similares son o necesitan ser protegidos en un material de partida tal como se describe en este documento o cualquier otro precursor, ya que no deben tomar parte en la reacción o perturbar la reacción, estos son grupos tales como se utilizan normalmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son esos grupos que ya no están presentes en los compuestos finales, una vez que se retiran, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido utilizado aquí los cuales son grupos que se añaden a un material de partida o de la etapa intermedia y eliminan para obtener un
- 15 compuesto final. También en el caso de conversiones de un compuesto de la fórmula (IA) en un compuesto diferente de la fórmula (IA) los grupos protectores pueden ser introducidos y retirados, si es útil o necesario.

- 20 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en los precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que ellos se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, típicamente por acetólisis, protonólisis, solvolisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y a continuación.

- 25 La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en las obras de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H.
- 30 Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

#### Reacciones opcionales y conversiones

Un compuesto de la fórmula (IA) se puede convertir en un compuesto diferente de la fórmula (IA).

- 35 En un compuesto de la fórmula (IA) en la que R<sup>3</sup> representa fluorometilo o hidroximetilo; tal compuesto se puede obtener mediante la conversión del correspondiente derivado de cloro en el compuesto hidroxil o flúor. Tales reacciones son conocidas y se refieren como reacciones de sustitución. Esta conversión puede tener lugar en la etapa del material de partida de fórmula (IIIA o B) o mediante la conversión de un compuesto correspondiente de fórmula (IA).

- 40 En un compuesto de la fórmula (IA) en donde un sustituyente porta un sustituyente amino o amino- C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, el amino se puede convertir en acilamino, por ejemplo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcanoilamino o C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcanosulfonilamino, por reacción con un correspondiente C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcanoilhalogenuro o C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcanosulfonilhalogenuro, por ejemplo un cloruro correspondiente, en presencia de una base terciaria de nitrógeno, tal como trietilamina o piridina, en la ausencia o

presencia de un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas en el rango de -20 a 50 °C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente.

5 En un compuesto de la fórmula (IA) en donde un sustituyente lleva un sustituyente ciano, el ciano se puede convertir en un grupo aminometilo, por ejemplo por hidrogenación en la presencia de un catalizador de metal apropiado, tales como níquel Raney o cobalto Raney, en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol y/o etanol, por ejemplo a temperaturas en el rango de -20 a 50 °C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente.

10 Las sales de un compuesto de fórmula (IA) con un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida *per se*. Sales de adición ácida de los compuestos de fórmula (IA) pueden por lo tanto obtenerse por tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo, un dihalogenuro de un compuesto de fórmula (IA)) también se puede convertir en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta fusión, o por ejemplo calentando como un sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170 °C, una molécula del ácido que está siendo expelido por molécula de un compuesto de fórmula (IA). Las sales usualmente se pueden convertir en compuestos libres, por ejemplo por tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

15

20 Mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes en una forma conocida *per se* por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea a nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de fórmula (IA) en sí misma. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por formación de sales con un ácido quiral de enantiómero puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales

25 Debe destacarse que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar en el nivel de intermediarios apropiados (y por lo tanto son útiles en la preparación de los materiales de partida correspondientes).

Materiales de partida:

30 Los materiales de partida de las formulas II y III, así como otros material de partida mencionados aquí, por ejemplo más abajo, se pueden preparar de acuerdo con o en analogía a los métodos que son conocidos en la técnica, son conocidos en la técnica y/o están comercialmente disponibles. En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse análogamente a métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 05/021519 o WO04/096797, o como se describe de aquí en adelante. Materiales de partida novedosos, así como los procesos para la preparación de los mismos, son también una forma de realización de la presente invención. En las realizaciones preferidas, se utilizan tales materiales de partida y las reacciones elegidas se seleccionan con el fin de obtener los compuestos preferidos.

35

En los materiales de partida (incluyendo intermedios), que también pueden ser usados y/o obtenidos como sales, donde sea apropiado y conveniente, los sustituyentes son preferiblemente como se define para un compuesto de la fórmula (IA)

40 Los compuestos de la fórmula (IA) tal como se describen aquí son útiles como productos farmacéuticos. Por consiguiente la invención se refiere en una realización a composiciones para uso humano o veterinario donde está indicada la inhibición de PI3K.

La invención se refiere al tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como tumores y/o crecimiento de células cancerosas mediado por PI3K. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o

animales (por ejemplo, murina), incluyendo, por ejemplo, pulmón y bronquios; próstata, de seno; páncreas; colon y recto; tiroides; hígado y ducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrica; glioma/glioblastoma; endometrio; melanoma; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cérvix uterina; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon

5

En otras realizaciones, la condición o dolencia mediado por PI3K o trastorno se selecciona del grupo que consiste de: asma, COPD, ARDS, síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoarios) (que incluye eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, hipersensibilidad angitis, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis bulosa adquirida, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, glomerulonefritis, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto del miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolismo pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas, y enfermedad de la arteria coronaria, lesiones por reperfusión, retinopatía, tales como retinopatía diabética o retinopatía hiperbárica inducida por oxígeno, y condiciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

10

15

20

25

30

Para los usos anteriores la dosificación requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, la condición particular a ser tratada y el efecto deseado. En general, son indicados resultados satisfactorios para ser obtenidos sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 10.0 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 g, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de ca. 0.1 a 500 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de fórmula (IA) se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, por inhalación, por vía intranasal, o en una forma de supositorio.

35

Los compuestos de fórmula (IA) se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo como se indicó anteriormente. Tales sales se pueden preparar de manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

Por consiguiente, la invención también proporciona:

40 ■ un compuesto de fórmula (IA), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indica aquí.

■ un compuesto de la fórmula (IA) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso como producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indica aquí, en particular para el uso en una o más enfermedades mediadas por fosfatidilinositol 3-quinasa.

■ el uso de un compuesto de fórmula (IA) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por fosfatidilinositol 3-quinasa.

5 La PI3K sirve como un segundo nodo de mensajero que integra las rutas de señalización en paralelo, está emergiendo la evidencia de que la combinación de un inhibidor de PI3K con inhibidores de otras rutas será útil en el tratamiento de cáncer y enfermedades proliferativas en los humanos. Aproximadamente 20 - 30% de los cánceres de seno humanos sobre expresan Her-2/neu- ErbB2, el objetivo del fármaco trastuzumab. Aunque trastuzumab ha demostrado respuestas duraderas en algunos pacientes que expresan ErbB2 Her2/neu-, sólo un subconjunto de estos pacientes responden. El trabajo reciente ha indicado que esta rata de respuesta limitada se puede mejorar sustancialmente por la combinación de 10 trastuzumab con inhibidores de PI3K o la ruta PI3K/AKT (Chan et al., *Breast Can. Res. Treat.* 91: 187 (2005), Woods Ignatoski et al., *Brit. J. Cancer* 82: 666 (2000), Nagata et al., *Cancer Cell* 6: 117 (2004)).

Una variedad de tumores malignos humanos expresan mutaciones activadoras o niveles incrementados de HER<sup>1</sup>/EGFR y un número de anticuerpos e inhibidores de moléculas pequeñas se han desarrollado contra este receptor tirosina 15 quinasa incluyendo tarceva, gefitinib y erbitux. Sin embargo, mientras que los inhibidores de EGFR demuestran actividad antitumor en ciertos tumores humanos (ejemplo, NSCLC), no logran incrementar la supervivencia de los pacientes en general en todos los pacientes con tumores que expresan EGFR. Esto puede ser racionalizada por el hecho de que muchos objetivos corriente abajo de HER<sup>1</sup>/EGFR están mutados o desregulados a altas frecuencias en una variedad de tumores malignos, incluyendo la ruta PI3K/Akt. Por ejemplo, gefitinib inhibe el crecimiento de una línea celular de adenocarcinoma en ensayos in vitro. No obstante, se pueden seleccionar los sub-clones de estas líneas celulares que 20 son resistentes a gefitinib que demuestran incremento de la activación de la ruta de PI3/Akt. La subregulación o la inhibición de esta ruta hace los subclones resistentes sensibles a gefitinib (Kokubo et al., *Brit. J. Cancer* 92: 1711 (2005)). Por otra parte, en un modelo in vitro de cáncer de seno con una línea celular que alberga una mutación PTEN y sobre expresa la inhibición del EGFR tanto de la ruta PI3K/Akt y EGFR se produce un efecto sinérgico (She et al., *Cancer Cell* 8: 287- 297 (2005)). Estos resultados indican que la combinación de inhibidores de la ruta gefitinib PI3K/Akt y sería una atractiva estrategia terapéutica en el cáncer 25

La combinación de AEE778 (un inhibidor de Her-2/neu/ErbB2, VEGFR y EGFR) y RAD001 (un inhibidor de mTOR, un objetivo corriente debajo de Akt) produce mayor eficacia combinada que cualquier agente solo en un modelo de xenoinjerto de glioblastoma (Goudar et al., *Mol. Cancer. Ther.* 4:101-112 (2005)).

30 Los antiestrógenos, tales como tamoxifeno, inhiben el crecimiento del cáncer de seno a través de la inducción de la detención del ciclo celular que requiere la acción del inhibidor del ciclo celular p27kip. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la ruta de la quinasa Ras-Raf-MAP altera el estado de fosforilación de p27kip de tal manera que su actividad inhibidora en la detención del ciclo celular se atenúa, contribuyendo de este modo a la resistencia anti-estrógeno (Donovan, et al, *J. Biol. Chem.* 276: 40888, (2001)). Como informó Donovan et al., la inhibición de la señalización de MAPK mediante el tratamiento con inhibidor de MEK invierte el estado de fosforilación aberrante de p27 35 en líneas celulares de hormonas refractarias de cáncer de seno y al hacerlo restaura la sensibilidad de la hormona. De la misma manera, la fosforilación de p27Kip por Akt también abroga su papel para detener el ciclo celular (Viglietto et al., *Nat Med.* 8: 1145 (2002)).

Por consiguiente, en un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (IA) se utilizan en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como cánceres de seno y de próstata. Mediante este uso, está dirigido a revertir la 40 resistencia a la hormona comúnmente vista en estos cánceres con agentes contra el cáncer convencionales.

En cánceres hematológicos, tales como leucemia mielogenosa crónica (CML), la translocación cromosómica es responsable de la BCR-Abl tirosina quinasa constitutivamente activada. Los pacientes afectados son sensibles a imatinib, una pequeña molécula inhibidora de la tirosina quinasa, como resultado de la inhibición de la actividad de 45 quinasa Abl. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad en etapa avanzada responden inicialmente a imatinib, pero entonces recaen más tarde debido a mutaciones que confieren resistencia en el dominio de la quinasa Abl.

Estudios in vitro han demostrado que BCR-Ab1 emplea la ruta de la quinasa Ras-Raf para provocar sus efectos. Además, la inhibición de más de una quinasa en la misma ruta proporciona una protección adicional contra las mutaciones que confieren resistencia.

5 Por consiguiente, en otro aspecto, los compuestos de fórmula (IA) se utilizan en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo de los inhibidores de quinasa, tales como Gleevec®, En el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielogenousa crónica (CML). Mediante este uso, se dirige a revertir o prevenir la resistencia a dicho al menos un agente adicional.

10 Debido a que la activación de la ruta PI3K/Akt impulsa la supervivencia celular, la inhibición de la ruta en combinación con terapias que impulsan la apoptosis en células de cáncer, que incluyen radioterapia y quimioterapia, se traducirá en una mejor reacción. (Ghobrial et al., CA Cancer J. Clin 55:178-194 (2005)). Como un ejemplo, la combinación del inhibidor de PI3 quinasa con carboplatino demostró efectos sinérgicos tanto en la proliferación in vitro y ensayos de apoptosis así como en la eficacia en tumores in vivo en un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario (Westfall and Skinner, Mol. Cancer Ther. 4:1764-1771 (2005)).

15 Además del cáncer y enfermedades proliferativas, hay evidencia acumulada de que los inhibidores de PI3 quinasa de Clase 1A y 1B sería terapéuticamente útil en otras áreas de la enfermedad. La inhibición de p100β, el producto isoforme PI3K del gen PIK3CB, ha demostrado estar involucrado en la activación de plaquetas inducidas por desgarre (Jackson et al., Nature Medicine 11:507-514 (2005)). Por lo tanto, un inhibidor de PI3K que inhibe p110β puede ser útil como un agente único o en combinación en la terapia anti-trombótica. La isoforma p110δ, el producto del gen PIK3CD, es importante en la función de las células B y la diferenciación (Clayton et al., J. Exp. Med. 196:753-763 (2002)), las respuestas de antígenos dependientes e independientes de células T (Jou et al., Mol. Cell. Biol. 22:8580-8590 (2002)) y la diferenciación de los mastocitos (Ali et al., Nature 431:1007-1011 (2004)). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de la p110δ sean útiles en el tratamiento de las células B impulsado por enfermedades autoinmunes y asma. Finalmente, la inhibición de la p110γ, el producto del gen de la isoforma PI3KCG, los resultados en la reducción de T, pero no de células, la respuesta (Reif et al., J. Immunol. 173:2236-2240 (2004)) y su inhibición demuestra la eficacia en modelos animales de enfermedades autoinmunes (Camps et al., Nature Medicine 11:936-943 (2005), Barber et al., Nature Medicine 11:933-935 (2005)).

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (IA), junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes anticáncer.

30 La invención se refiere además a métodos para el tratamiento de sujetos humanos o animales que sufren de una enfermedad proliferativa celular, tal como cáncer. Los métodos de tratamiento de un sujeto humano o animal en necesidad de tal tratamiento, comprenden por lo tanto administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) ya sea solo o en combinación con uno o más de otros agentes anticáncer. En particular, las composiciones o bien se pueden formular juntos como una combinación terapéutica o administrarse por separado.

35 Agentes anticáncer adecuados para su uso con un compuesto de fórmula IA incluyen, pero no se limitan a, uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente de inhibidores de quinasa, antiestrógenos, antiandrógenos, otros inhibidores, fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer, agentes alquilantes, agentes quelantes, modificadores de la respuesta biológica, vacunas contra el cáncer, agentes para la terapia antisentido como se establecen a continuación:

40 A. Inhibidores de la Quinasa: Inhibidores de la quinasa para uso como agentes anticáncer en conjunto con el compuesto de la fórmula (IA) incluyen inhibidores de quinasas del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) tales como pequeñas moléculas quinazolininas, por ejemplo gefitinib (US 5457105, US 5616582, y US 5770599), ZD- 6474 (WO 01/32651), erlotinib (Tarceva®, US 5, 747, 498 y WO 96/30347), y lapatinib (US 6, 727, 256 y WO 02/02552); inhibidores de quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGFR), que incluyen SU- 11248 (WO 01/60814), SU 5416 (US 5, 883, 113 y WO 99/61422), SU 6668 (US 5, 883, 113 y WO 99/61422), CHIR- 258 (US 6, 605, 617 y US 6, 774, 237), vatalanib o PTK- 787 (US 6, 258, 812), Trampa de VEGF (WO 02/57423), B43- Genistein (WO-

09606116), fenretinide (ácido retinoico p-hidroxifenilamina) (US 4, 323, 581), IM- 862 (WO 02/62826), bevacizumab o Avastin® (WO 94/10202), KRN- 951, 3- [5- (metilsulfonilpiperidina metilo)- indolilo]- quinolona, AG- 13736 y AG- 13925, pirrolo [2, 1- f] [1, 2, 4] triazinas, ZK- 304709, Veglin®, VMDA- 3601, EG- 004, CEP- 701 (US 5, 621, 100), Cand5 (WO 04/09769); inhibidores de tirosina quinasa Erb2 tal como pertuzumab (WO 01/00245), trastuzumab, y rituximab; 5 inhibidores de la proteína quinasa Akt, tal como RX- 0201; inhibidores de la Proteína Quinasa C (PKC), tal como LY- 317615 (WO 95/17182), y perifosina (US 2003171303); inhibidores de quinasa Raf/Map/MEK/Ras que incluye sorafenib (BAY 43-9006), ARQ- 350RP, LErafAON, BMS- 354825 AMG- 548, y otras divulgadas en WO 03/82272; inhibidores de quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR); inhibidores de Quinasa Dependiente de la Célula (CDK), que incluye CYC- 202 o roscovitina (WO 97/20842 y WO 99/02162); inhibidores de quinasa del Receptor 10 del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) tal como CHIR- 258, 3G3 mAb, AG- 13736, SU- 11248 y SU6668; e inhibidores de quinasa Bcr- Abl y proteínas de fusión tal como STI- 571 o Gleevec® (imatinib).

B. Antiestrógenos: Agentes con estrógeno como objetivo para uso en terapia anticáncer en conjunción con el compuesto de fórmula (IA) incluyen Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno (SERMs) que incluyen tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno; inhibidores de aromatasas que incluye Arimidex® o anastrozole; Subreguladores del Receptor de 15 Estrógeno (ERDs) que incluyen Faslodex® o fulvestrant.

C. Antiandrógenos: Agentes de andrógenos dirigidos para uso en terapia anticáncer en conjunción con el compuesto de fórmula (IA) incluyen flutamida, bicalutamida, finasteride, aminoglutetamida, cetoconazol, y corticosteroides.

D. Otros inhibidores: Otros inhibidores para su uso como agentes anticáncer en conjunción con el compuesto de fórmula (IA) incluyen inhibidores de la proteína farnesil transferasa que incluyen tipifamib o R- 115777 (US 2003134846 y WO 20 97/21701), BMS- 214662, AZD- 3409, y FTI- 277; inhibidores de topoisomerasa que incluyen merbarone y diflomotecan (BN- 80915); inhibidores de proteína de huso de quinesina mitótica (KSP) que incluyen SB- 743921 y MKI- 833; moduladores del tales como bortezomib o Velcade® (US 5, 780, 454), XL- 784; e inhibidores ciclooxigenasa 2 (COX- 2) que incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) .

E. Fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer: Agentes particulares quimioterapéuticos contra el cáncer para uso 25 como agentes anticáncer en conjunción con el compuesto de fórmula (IA) incluyen anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfano (Myleran®), busulfano en inyecciones (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4- pentoxicarbonilo-5- desoxi - 5- fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytosan® o Neosar®), citarabine, citosina arabinósido (Cytosar- U®), inyección de liposomas de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina 30 (DTIC- Dome®), dactinomicina (Actinomycin D, Cosmegen), clorhidrato de daunorubicina (Cerubidine®), daunorubicin citrato liposoma inyección (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®, US 2004073044), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5- fluorouracil (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodeoxycitidine), hidroxiurea (Hydrea®), Idarrubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L- asparaginasa (ELSPAR®), leuovorina calcio, melfalan 35 (Alkeran®), 6- mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX- DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex ®), teniposide (Vumon®), 6- thioguanine, thiotepa, tirapazamine (Tirazone®), clorhidrato de topotecan para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), y vinorelbina (Navelbine®).

F. Agentes alquilantes: Agentes alquilantes para uso en conjunción con un compuesto de fórmula (IA) incluyen VNP- 40 40101M o cloretizina, oxaliplatino (US 4, 169, 846, WO 03/24978 y WO 03/04505), glufosfamida, mafosfamida, etopofos (US 5, 041, 424), prednimustina; treosulfano; busulfano; irofluvén (acilfulvenó); penclomedina; pirazoloacridina (PD- 115934); O6- bencilguanina; decitabina (5- aza- 2 - desoxicitidina); brostallicin; mitomicina C (MitoExtra); TLK- 286 (Telcyta®); temozolomida; trabectedina (US 5, 478, 932); AP- 5280 (Formulación de Platinato de Cisplatino); porfiromicina; y clearazide (mecloretamina) .



G. Agentes quelantes: Agentes quelantes para uso en conjunción con un compuesto de fórmula (IA) incluyen tetratiomolibdato (WO 01/60814); RP- 697; Quimérico T84.66 (cT84.66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamina; y bleomicina opcionalmente en combinación con electroporación (EPT).

5 H. Modificadores de la respuesta biológica: Modificadores de la respuesta biológica, tales como moduladores inmunes, para uso en conjunción con el compuesto de fórmula (IA) incluyen estaurosporina y análogos macrocíclicos del mismo, que incluyen UCN-01, CEP- 701 y midostaurina (véase WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5, 621, 100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13508 y WO 88/07045); escualamina (WO 01/79255); DA- 9601 (WO 98/04541 y US 6, 025, 387); alemtuzumab; interferones (por ejemplo IFN $\alpha$ , IFN- b etc.); interleucinas, especialmente IL- 2 o aldesleucina así como IL- 1, IL- 3, IL- 4, IL- 5, IL- 6, IL- 7, 10 IL- 8, IL- 9, IL- 10, IL- 11, IL- 12, y variantes biológicas activos del mismo que tiene secuencias de aminoácidos mayor que 70% de la secuencia humana natural; altretamina (Hexalen®); SU 101 o leflunomida (WO 04/06834 y US 6, 331, 555); imidazoquinolinas tales como resiquimod e imiquimod (US 4, 689, 338, 5, 389, 640, 5, 268, 376, 4, 929, 624, 5, 266, 575, 5, 352, 784, 5, 494, 916, 5, 482, 936, 5, 346, 905, 5, 395, 937, 5, 238, 944, y 5, 525, 612); y SMIPs, que incluyen benzazoles, antraquinonas, tiosemicarbazones, y triptantrinas (WO 04/87153, WO 04/64759, y WO 04/60308).

15 I. Vacunas contra el cáncer: Vacunas anticáncer para uso en conjunción con el compuesto de fórmula (IA) incluyen Avicine® (Tetrahedron Lett. 26: 2269- 70 (1974) ); oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STn- KLH); Vacunas contra el Melanoma; series GI- 4000 (GI- 4014, GI- 4015, y GI- 4016), que se dirigen a cinco mutaciones en la proteína Ras; GlioVax-1; MelaVax; Advexin® o INGN- 201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP- 1, codificación HPV- 16 E7; Vacuna MAGE- 3 o M3TK (WO 94/05304); HER- 2VAX; ACTIVE, la cual estimula las células T específicas para tumores; vacuna contra el cáncer GM- CSF; y vacunas basadas en Listeria monocitogenes.

J. Terapia antisentido: Agentes anticáncer para uso en conjunción con el compuesto de fórmula (IA) también incluyen composiciones antisentido, tales como AEG- 35156 (GEM- 640); AP- 12009 y AP- 11014 (oligonucleótidos antisentido específicos TGF- beta2-); AVI- 4126; AVI- 4557; AVI- 4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarsen (WO 97/29780); GTI- 2040 (un oligo antisentido de ARNm de R<sup>2</sup> ribonucleótido reductasa) (WO 98/05769); GTI- 2501 (WO 98/05769); encapsulados en liposomas c-Raf oligodesoxinucleótidos antisentido (LErafAON) (WO 98/43095); y Sima- 027 (ARNm con VEGFR- 1 como objetivo terapéutico basado en ARNi).

30 Un compuesto de fórmula (IA) también se puede combinar en una composición farmacéutica con sustancias fármacos broncodilatadores o antihistamínico. Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, y bromuro de tiotropio, OrM3, aclidinio, CHF5407, GSK233705 y agonistas adrenoreceptores  $\beta$ -2- tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol, carmoterol, milveterol y, especialmente, indacaterol y formoterol. Sustancias fármacos co-terapéuticas antihistamínico incluyen clorhidrato de cetirizina, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

35 En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y uno o más compuestos que son útiles para el tratamiento de una enfermedad trombolítica, enfermedad del corazón, apoplejía, etc. Tales compuestos incluyen aspirina, una estreptoquinasa, un activador del plasminógeno tisular, una uroquinasa, un anticoagulante, fármacos antiplaquetarios (por ejemplo, PLAVIX; bisulfato de clopidogrel), una estatina (por ejemplo, LIPITOR o Atorvastatina cálcica), ZOCOR (Simvastatina, CRESTOR (Rosuvastatina), etc.), un bloqueador Beta (por ejemplo, Atenolol), NORVASC (besilato de amlodipina), y un inhibidor ACE (por ejemplo, lisinopril).

40 En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y uno o más compuestos que son útiles para el tratamiento de la antihipertensión. Tales compuestos incluyen inhibidores ACE, agentes reductores de lípidos tales como estatinas, LIPITOR (Atorvastatina calcio), bloqueadores de los canales de calcio tales como NORVASC (besilato de amlodipina).

En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consisten de fibratos, bloqueadores beta, inhibidores NEPI, antagonistas del receptor de Angiotensina 2 e inhibidores de la agregación de plaquetas.

5 En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y un compuesto adecuado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, que incluyen la artritis reumatoide. Tal compuesto puede ser seleccionado del grupo que consiste de inhibidores TNF-  $\alpha$  tales como anticuerpos monoclonales anti- TNF-  $\alpha$  (tales como REMICADE, CDP-870) y D2E7 (HUMIRA) y moléculas de fusión de inmunoglobulina del receptor TNF (tal como ENBREL), inhibidores IL- 1, antagonistas de los receptores o IL- 1 R $\alpha$  soluble (por ejemplo KINERET o inhibidores ICE), agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS), piroxicam, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno ibuprofeno, fenamatoes, ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazonas, fenilbutazona, aspirina, inhibidores COX- 2 (tales como CELEBREX (celecoxib), PREXIGE (lumiracoxib) ), inhibidores de metaloproteasas (preferiblemente inhibidores selectivos de MMP-13), inhibidores p2x7, inhibidores  $\alpha$ 2 $\alpha$ , NEUROTIN, pregabalina, dosis bajas de metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, penicilamina d, auranofina u oro parenteral u oral.

15 En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y un compuesto adecuado para el tratamiento de osteoartritis. Tal compuesto puede ser seleccionado entre el grupo que consiste de agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores COX-tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hialgano y synvisc.

En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y un agente antiviral y/o un compuesto antisepsia. Tal agente antiviral se puede seleccionar del grupo que consiste de Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir. Tal compuesto antisepsia se puede seleccionar del grupo que consiste de Valant.

25 En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes CNS tales como antidepresivos (sertralina), fármacos anti Parkinson (tales como deprenilo, L- dopa, Requip, Mirapex; inhibidores MAOB (tales como selegina y rasagilina); inhibidores comp (tal como Tasmar); inhibidores A- 2; inhibidores de la retoma de dopamina; antagonistas de NMDA; agonistas de Nicotina; agonistas de Dopamina; y los inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal).

30 En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y uno o más fármacos anti-Alzheimer. Tales fármacos anti-Alzheimer pueden ser seleccionados del grupo que consiste de donepezil, tacrina, inhibidores  $\alpha$ 2 $\delta$ , NEUROTIN, pregabalina, inhibidores COX-2, propentofilina o metrifonato.

35 En un aspecto adicional la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (IA) y agentes anosteoporosis y/o un agente inmunosupresor. Tales agentes para la osteoporosis se pueden seleccionar del grupo que consiste de EVISTA (clorhidrato de raloxifeno), droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax. Tales agentes inmunosupresores se pueden seleccionar del grupo que consiste de FK-506 y rapamicina.

40 En otro aspecto de las realizaciones preferidas, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de fórmula (IA) y un asociado de combinación como se divulga aquí. Kits representativos incluyen un compuesto inhibidor de PI3K (por ejemplo, un compuesto de fórmula (IA)) y un prospecto u otro etiquetado que incluyen instrucciones para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular mediante la administración de una cantidad inhibidora de PI3K del compuesto (s).

En general, los compuestos de fórmula (IA) se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. La cantidad real del compuesto de fórmula (IA), es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la

5 enfermedad a ser tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, preferiblemente una o dos veces al día. Todos estos factores están dentro de la experiencia del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de fórmula IA pueden variar desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente desde aproximadamente 0.1-25 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5 hasta 10 mg/kg/día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el rango de dosificación sería más preferiblemente de aproximadamente 35-70 mg por día.

10 En general, los compuestos de fórmula (IA) se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La manera preferida de administración es la oral utilizando un régimen conveniente de dosificación diaria que puede ajustarse de acuerdo con el grado de afección. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiadas. Otra manera preferida para la administración de compuestos de la fórmula IA es la inhalación. Este es un método efectivo para suministrar un agente terapéutico directamente en el tracto respiratorio.

20 La selección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco y biodisponibilidad de la sustancia fármaco. Para la administración a través de inhalación, el compuesto puede ser formulado como solución líquida, suspensiones, propelentes de aerosol o polvo seco y cargado en un dispensador adecuado para la administración. Hay varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos -inhaladores nebulizadores, inhaladores de dosis medidas (MDI) y los inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que se han formulado en forma líquida) se asperjan como una niebla que se lleva en el tracto respiratorio del paciente. Los MDI normalmente son formulaciones envasadas con un gas comprimido. Tras el accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico por gas comprimido, proporcionando así un método confiable de administración de una cantidad fija de agente. El DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo que fluye libremente que puede ser dispersado en la corriente de aire inspiratoria del paciente durante la respiración por el dispositivo. Con el fin de lograr un polvo que fluya libremente, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico es almacenada en una forma de cápsula y se dispensa con cada accionamiento.

30 Las invenciones también se relacionan a formulaciones en las que el tamaño de partícula de un compuesto de fórmula IA entre 10-1000, preferiblemente 10 - 400 nm. Tales formulaciones farmacéuticas han sido desarrolladas especialmente para fármacos que muestran pobre biodisponibilidad basado en el principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar al incrementar el área de superficie, es decir, la disminución del tamaño de partícula. Por ejemplo, la U.S. 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1,000 nm en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La U.S. 5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia de fármaco se pulveriza a nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en la presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notablemente alta. Ambos documentos se incluyen por referencia.

40 En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una (cantidad terapéuticamente efectiva) de un compuesto de fórmula (IA), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan en la administración, y no afectan adversamente el beneficio terapéutico del compuesto de fórmula (IA). Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está generalmente disponible para un experto en la técnica. Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílica gel, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo y similares. Excipientes líquidos y semisólidos pueden ser seleccionados a partir de glicerol, propileno glicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de petróleo, animal, vegetal o de origen sintético, por ejemplo,

5 aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles. Los gases comprimidos se pueden utilizar para dispersar un compuesto de la fórmula IA en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son el nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990). La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del rango completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en un porcentaje en peso (% en peso) base, desde aproximadamente 0.01-99,99% en peso de un compuesto de fórmula IA basado en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de alrededor de 1-80% en peso.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden (es decir, que contiene o consiste en) al menos un compuesto de fórmula (IA) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (IA) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo y/o diluyente) se pueden fabricar de manera convencional mezclando los componentes.

20 Composiciones farmacéuticas combinadas que comprenden un compuesto de fórmula (IA) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y que comprenden además un asociado de combinación (ya sea en una forma unitaria de dosificación o como un kit de partes) en asociación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o diluyente se pueden fabricar de manera convencional mediante la mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o diluyente con dichos ingredientes activos.

Por consiguiente, la invención proporciona en aspectos adicionales

■ una composición farmacéutica combinada, por ejemplo para su uso en cualquiera de los métodos descritos aquí, que comprende un compuesto de fórmula (IA) en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o vehículo.

25 ■ una composición farmacéutica combinada que comprende un compuesto de fórmula (IA) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo; uno o más materiales portadores farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes y opcionalmente una o más sustancias adicionales de fármacos. Tal composición farmacéutica combinada puede estar en forma una unidad de dosificación o como un kit de partes.

30 ■ una composición farmacéutica combinada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (IA) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia de fármaco, para la administración simultánea o secuencial.

35 ■ una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula (IA) como se describe aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente, por ejemplo como se indicó anteriormente; mediante el cual tal kit puede comprender instrucciones para su administración.

Los siguientes ejemplos de compuestos de fórmula (IA) ilustran la invención. Los métodos para preparar tales compuestos se describen en lo sucesivo. Se proporcionan para fines de referencia los compuestos de los ejemplos 1-5, 8-17, 19-39, 52, 59-114, 123, 130-151.

La Tabla 1 se refiere a compuestos de fórmula (IC)

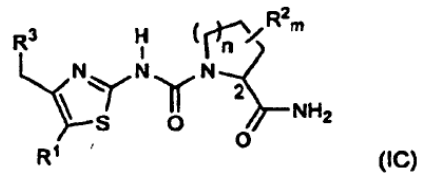
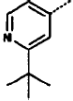
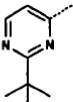
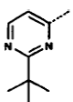
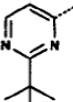
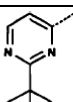
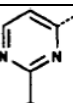
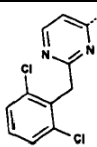
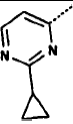


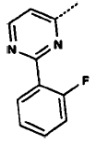
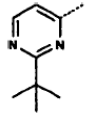


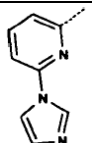
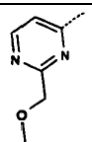
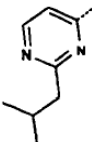
Tabla 1

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
1		α-4-hidroxi	1	H	1	S
2		β-4-hidroxi	1	H	1	S
3		α-4-hidroxi	1	H	1	S
4		β-4-hidroxi	1	H	1	S
5		3,4-deshidro	2	H	1	S
6		α-4-hidroxi	1	H	1	S

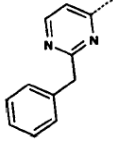
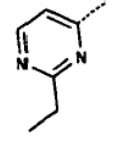
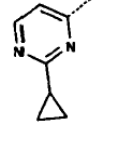
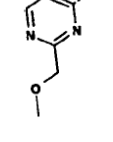
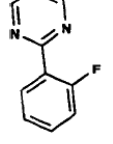
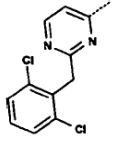
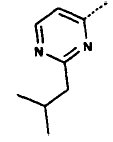
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
7		β-4-hidroxi	1	H	1	S
8		α-4-fluoro	1	H	1	S
9		α-3-hidroxi	1	H	1	S
10		α-3-metilo	1	H	1	S
11		β-3,4-metano	2	H	1	S
12		α-2-metilo	1	H	1	S
13		α-3-metilo	1	H	1	S
14		α-3-metilo	1	H	1	S

(continuación)

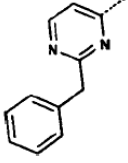

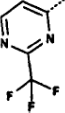

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
15		$\alpha$ -3-metilo	1	H	1	S
16		-	0	H	0	R,S
17		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
18		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
19		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
20		$\alpha$ -3-metilo	1	H	1	S
21		$\alpha$ -3-metilo	1	H	1	S

(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
22		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
23		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
24		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
25		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
26		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
27		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
28		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S



(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
29		α-3-metilo	1	H	1	S
30		α-3-metilo	1	H	1	S
31		α-3-metilo	1	H	1	S
32		α-2-metilo	1	H	1	S

La Tabla 2 se refiere a compuestos de fórmula ID en donde R<sup>3</sup> representa metilo, n representa 1, quiralidad en la posición 2 es S

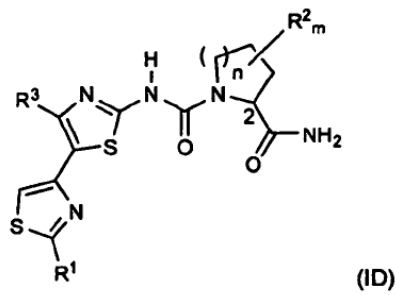


Tabla 2











Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m
33		α-4-hidroxi	1
34		β-4-hidroxi	1
35		α-3-hidroxi	1
36		α-2-metilo	1
37		α-3- metilo	1
38		α-4-fluoro	1
39		α-2- metilo	1


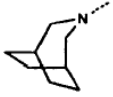














Tabla 2A

La Tabla 2A se refiere a compuestos adicionales de fórmula (ID) en donde R<sup>3</sup> representa metilo, n representa 1, quiralidad en la posición 2 es S




5

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m
130		α-2--metilo	1
131		α-2--metilo	1
132		α-2--metilo	1

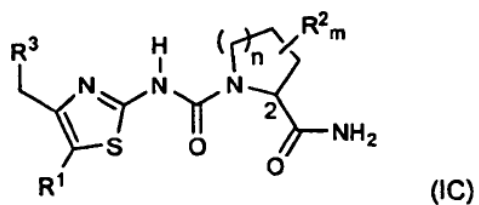
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m
133		$\alpha$ -2--metilo	1
134		$\alpha$ -2-metilo	1
135		$\alpha$ -2-metilo	1
136		$\alpha$ -2-metilo	1
137		$\alpha$ -2-metilo	1
138		$\alpha$ -4-hidroxi	1
139		$\beta$ -4-hidroxi	1
140		$\alpha$ -4- <i>N,N</i> -dimetilamino	1
141		$\alpha$ -4- <i>N,N</i> -dimetilamino	1
142		$\beta$ -4- <i>N,N</i> -dimetilamino	1
143		$\beta$ -4- <i>N,N</i> -dimetilamino	1
144		$\alpha$ -2-metilo	1
145		$\alpha$ -2-metilo	1
146		$\alpha$ -2,3-metano	2
147		$\alpha$ -2,3-metano	2
148		$\alpha$ -2-metilo	1

(continuación)


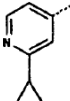
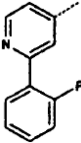
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m
149		α-2,3-metano	2
150		α-2-metilo	1
151		α-2-metilo	1

La Tabla 3 se refiere a compuestos adicionales de fórmula (IC)

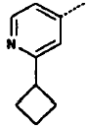
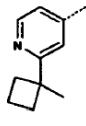
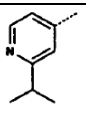
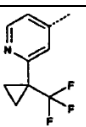
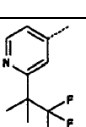
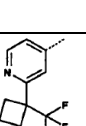
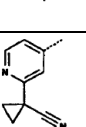
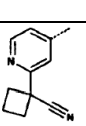
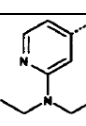


5

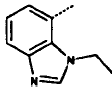
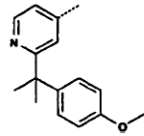
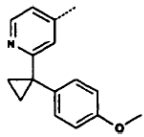
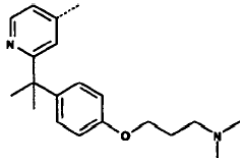
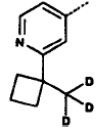
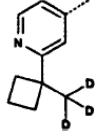
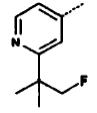
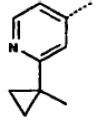
Tabla 3

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
40		α-2-metilo	1	H	1	S
41		α-2-metilo	1	H	1	S
42		α-2-metilo	1	H	1	S

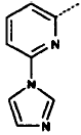
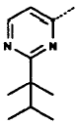
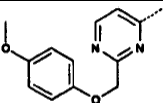
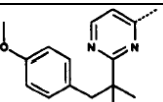
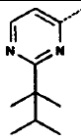
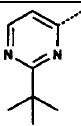
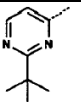
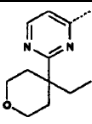
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
43		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
44		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
45		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
46		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
47		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
48		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
49		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
50		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
51		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S

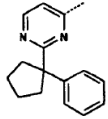
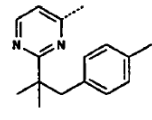





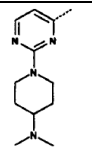
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
52		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
53		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
54		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
55		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
56		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
57		$\alpha$ -2-metilo	1	NMe2	1	S
58		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
59		4,4-difluoro	2	H	1	S

(continuación)

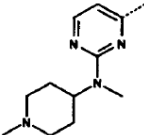
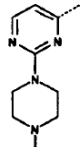
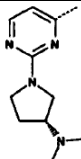
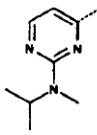
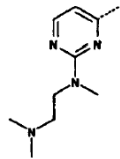
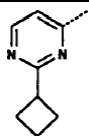
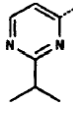
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
60		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
61		$\alpha$ -3-metilo	1	H	1	S
62		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
63		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
64		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
65		$\alpha$ -2-metilo y $\alpha$ -4-hidroxi	2	H	1	S
66		$\beta$ -4-fluoro	1	H	1	S
67		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S

(continuación)

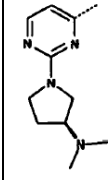
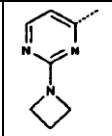
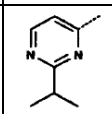
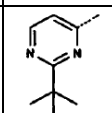
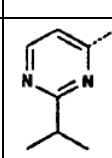
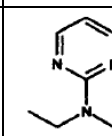
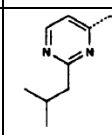
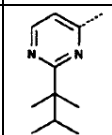
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
68		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
69		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
70		$\alpha$ -4-N,N-dimetilamino	1	H	1	S
71		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
72		$\beta$ -4-N,N-dimetilamino	1	H	1	S
73		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
74		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
75		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S



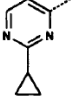
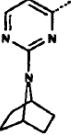





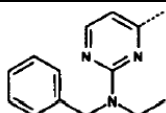
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
76		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
77		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
78		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
79		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
80		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
81		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
82		$\alpha$ -4-N,N-dimetilamino	1	H	1	S

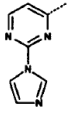
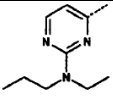
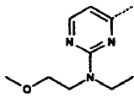
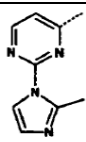
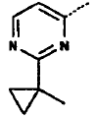
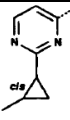
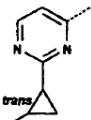
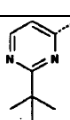
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
83		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
84		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
85		$\beta$ -4-fluoro	1	H	1	S
86		$\alpha$ -2,3-metano	2	H	1	S
87		$\alpha$ -2,3-metano	2	H	1	S
88		$\alpha$ -2,3-metano	2	H	1	S
89		$\alpha$ -2,3-metano	2	H	1	S
90		$\alpha$ -2,3-metano	2	H	1	S

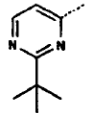
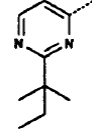
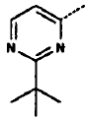
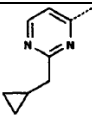
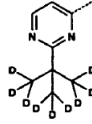
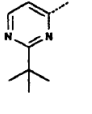
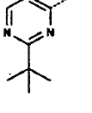
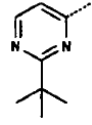
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
91		$\alpha$ -2,3-metano	2	H	1	S
92		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
93		$\beta$ -4-hidroxi	1	H	1	S
94		$\alpha$ -4-hidroxi	1	H	1	S
95		$\beta$ -4-fluoro	1	H	1	S
96		$\alpha$ -4-fluoro	1	H	1	S
97		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
98		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S

(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
99		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
100		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
101		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
102		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
103		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
104		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
105		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
106		$\alpha$ -2-bencilo	1	H	1	R

(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n	Quiralidad en la posición 2
107		$\alpha$ -2-(N,N-dimetil-amino)-metilo	1	H	1	R
108		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
109		$\alpha$ -4-ciano	1	H	1	S
110		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
111		$\alpha$ -2-metilo	1	H	1	S
112		$\alpha$ -2-metoximetilo	1	H	1	R
113		-	0	H	0	S
114		$\alpha$ -2-difluoro-metilo	1	H	1	S

La Tabla 4 se refiere a compuestos de fórmula (I')

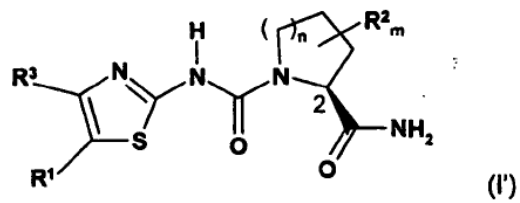
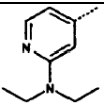
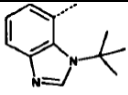
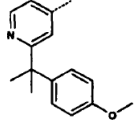
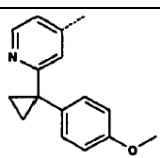
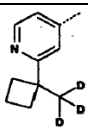
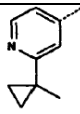
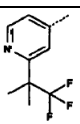
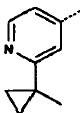


Tabla 4

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n
115		α-2-metilo	1	H	1
116		α-2-metilo	1	H	1
117		α-2-metilo	1	H	1
118		α-2-metilo	1	H	1
119		α-2-metilo	1	H	1
120		α-2-metilo	1	H	1
121		α-2-metilo	1	H	1

(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	R <sup>3</sup>	n
122		α-2-metilo	1	H	1
123		α-2-metilo	1	H	1
124		α-2-metilo	1	H	1
125		α-2-metilo	1	H	1
126		α-2-metilo	1	H	1
127		α-2-metilo	1	CD3	1
128		α-2-metilo	1	CD3	1
129		α-2-metilo	1	Cl	1

Las temperaturas son medidas en grados Celsius. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Los métodos de HPLC/MS y MS siguientes se utilizan en la preparación de los Intermedios y Ejemplos:

5

## ES 2 437 595 T3

Método A (HPLC/MS analítica) Instrumento: Hewlett Packard Agilent serie 1100, columna: XBridge™ C18 2.5 microm 3.0 X 30 mm, temperatura: 50 °C, eluyente, sistema de 2 canales: Canal A acetonitrilo al 5% en agua, Canal B acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0.2%

Tiempo (minutos)	canal B %	Flujo (ml/minuto)
0	1	0.6
0.5	1	0.6
2.5	30	0.6
3.5	95	0.7
4.0	95	0.7
4.5	95	0.8

detección: Agilent 1100 DAD 210-350 nm y Waters Micromass ZQ 2000 ESI+ y ESI-.

- 5 Método B (HPLC/MS preparativa) Instrumento: Sistema Gilson HPLC preparativa, columna: Sunfire™ Prep C18 OBD™ 5 microm 30 X 100 mm, temperatura: 25 °C, eluyente: gradiente desde 5 - 100% de acetonitrilo en 0.05% de ácido trifluoroacético acuoso durante 20 minutos, velocidad de flujo: 30 ml/minuto, detección: UV 254 nm.

- 10 Método C (HPLC/MS analítica) Instrumento: Hewlett Packard Agilent serie 1100, columna: XBridge™ C18 2.5 microm 3.0 X 30 mm, temperatura: 50 °C, eluyente: sistema de 2 canales: Canal A acetonitrilo al 5% en agua, Canal B acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0.2%

Tiempo (minutos)	Canal B %	Flujo (ml/minuto)
0	1	0.6
3.5	95	0.7
4.0	95	0.7
4.5	95	0.8

detección: Agilent 1100 DAD 210-350 nm y Waters Micromass ZQ 2000 ESI+ y ESI-.

Método D (MS analítica) Instrumento: Micromass Platform II, eluyente: metanol al 15% en agua que contiene 0.2% de una solución de hidróxido de amonio al 25%

- 15 Método E (HPLC/MS analítica) Instrumento: Hewlett Packard Agilent serie 1100, columna: XBridge™ C18 2.5 microm 3.0 X 30 mm, temperatura: 50 °C, eluyente: sistema de 2 canales: Canal A acetonitrilo al 5% en agua, Canal B acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 1.0%



Tiempo (minutos)	Canal B %	Flujo (ml/minuto)
0	5	1.4
3.7	95	1.6
4.4	95	2.4
4.45	95	2.4

detección: Agilent 1100 DAD 210-350 nm y Waters Micromass ZQ 2000 ESI+ y ESI-.

Método F (HPLC analítica) Instrumento: Sistema Shimadzu LC-10AD; detector espectrofluorométrico RF-10; Columna: Nucleosil OD-5-100 C18 (150 x 4.6 mm); detección a 215 nm, rata de flujo 2 mL/min a temperatura ambiente; gradiente Lineal 2 -CH<sub>3</sub>CN al 100% (TFA al 0.1%) y H<sub>2</sub>O (TFA al 0.1%) en 4 minutos + 2 minutos de CH<sub>3</sub>CN al 100% (TFA al 0.1%); de nuevo, regreso a -CH<sub>3</sub>CN al 100% (TFA al 0.1%) en 3 minutos.

Condiciones HPLC analítica:

Sistema 1

Gradiente lineal 20-100% solvente A en 5 minutos + 1.5 minutos 100% solvente A; detección a 215 nm, rata de flujo 1 mL/min a 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0 mm). Solvente A = CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0.1 %; Solvente B = H<sub>2</sub>O + TFA al 0.1%.

Sistema 2

Gradiente lineal 2-100% CH<sub>3</sub>CN (0.1%TFA) y H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) en 7 min + 2 min 100% CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0.1%); detección a 215 nm, rata de flujo 1 mUmin a 30 °C. Columna: Nucleosil 100-3 C18HD (125 x 4mm)

15 Intermediario A Clorhidrato 5-[4-metanosulfonilo-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenilo]-4-metil-tiazol-2-ilamina

Se agrega (1 ml) de cloruro de trimetilsililo a temperatura ambiente a una suspensión en etanol de N-{5- [4-metanesulfonilo-3- (2-propil-imidazol-1- il)- fenilo]- 4- metil-tiazol-2- il} acetamida (0.1 g, se prepara como se describe en WO 03/072557) (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 3.5 horas y se calienta entonces a 65 °C durante 18 horas. Después de que la mezcla se enfría se mantiene a 4 °C durante 4 horas y el compuesto del título se aísla como un sólido blanco por filtración. HPLC/MS (Método A) Tiempo de Retención 1.62 minutos, M+H 377.1.

Intermediario B Amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico

Se mezcla una solución de bencil éster del ácido (2S,4R)-4- hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico (1 g) en 880 amoniaco (5 ml) durante 18 horas luego se evapora y se tritura con dietil para dar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>- DMSO, 400 MHz) 9.15 (s, br, 1H), 8.04 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 5.56 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.27- 4.16 (m, 1H), 3.27 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 7 Hz, 1H), 2.33- 2.19 (m, 1 H), 1.89- 1.76 (m, 1H).

Intermediario C Amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico

Se mezcla una solución de clorhidrato metil éster del ácido (2S,4S)-4-hidroxi- pirrolidina-2-carboxílico (1 g) en una solución 7M de amoniaco en metanol (10 ml) durante 18 horas luego se evapora y se tritura con dietil éter. El residuo se

disuelve en un volumen mínimo de metanol caliente y se mantiene a 4 °C durante 4 horas. El compuesto del título se aísla por filtración como un sólido blanco.

Intermediario D ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-tert-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

5 A una solución de la sal de hidrobromuro de 2- amino-4- metil-5- (2- tert-butil-4- piridilo)- 1, 3- tiazol (2.62 g) en trietilamina (1.07 ml) y DMF (100 ml) a temperatura ambiente se le agrega carbonilo diimidazol (2.38 g) y la mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se filtra y se lava con acetonitrilo para dar el compuesto del título.

Intermediario D1 2-amino-4-metil-5-(2-tert-butil-4-piridil)-1,3-tiazol

10 Se calientan *N*- [4- metil- 5- (2- tert.butil- 4- piridil)- 1, 3- tiazol- 2- il] acetamida (90 mg) en etanol (4.5 ml) y ácido clorhídrico 6N (0.5 ml) en un microondas personal para química Emrys Optimiser a 100 °C durante 90 minutos. Se enfría la mezcla de reacción y se filtra para dar el compuesto del título.

Intermediario D2 *N*-[4-metil-5-(2-tert.butil-4-piridil)-1,3-tiazol-2-il] acetamida

15 Se calienta una mezcla de 2- acetamido- 4- metiltiazol (92 mg), 4- cloro- 2- tert.butilpiridina (83 mg), acetato de paladio (10.4 mg), tri- tert- butilfosfonio tetrafluoroborato (28.3 mg) y carbonato de cesio (319 mg) en DMF bajo una atmósfera de argón durante 3 horas a 150 °C. La mezcla de reacción se enfría, se filtra a través de celita, se evapora y se purifica por cromatografía de fase normal y luego reversa para dar el compuesto del título.

Intermediario D3 4-cloro-2-tert-butilpiridina

20 Oxicloruro de fósforo (21,8 ml) y 2 - tert.butilpiridin4- ona (2.36 g) se calienta a reflujo en cloroformo (15 ml) durante 24 horas y luego se mantiene a temperatura ambiente durante 48 horas antes de verter sobre hielo (100 g). La extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml 3 veces) es seguida por el secado de las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio.

Intermediario D4 2-tert-butilpiridin-4-ona

25 Se calienta 2- tert.butil gama- pirona, (3.02 g, preparado por el procedimiento de Koreeda and Akagi Tetrahedron Letters 1980, 21, 1197- 1200.) durante 18 horas a 80 °C en amoniaco acuoso al 35% (50 ml). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se somete a partición con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la capa orgánica se lava con agua. El secado de la capa orgánica sobre sulfato de magnesio seguido de evaporación da el compuesto del título.

Intermediario E Amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico

30 Se agrega una solución de 1.25 M de HCl en etanol (2.3 ml) a una suspensión de ácido (2*S*, 4*R*)- 4- fluoro- pirrolidin- 2- carboxílica (0.25 g) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calienta durante 62 horas a 55 °C. La mezcla de reacción se evapora y se agrega una solución 7 M de amoniaco en metanol (5.6 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 36 horas y luego se evapora, el residuo se tritura con metanol (0.5 ml) y se filtra para dar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>- DMSO, 400 MHz) 7.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.30 (d, J = 50 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.40- 3.12 (m, 2H), 2.48- 2.31 (m, 1H), 2.02- 1.81 (m, 1H) .

Intermediario F Amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílica

35 Una solución 4 M de HCl en 1, 4- dioxano (3 ml) se agrega a una suspensión de ácido (2*S*, 3*S*)- 3- hidroxipirrolidin- 2- carboxílico (1 g) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calienta a reflujo durante 21 horas. La mezcla de reacción se evapora y se agrega una solución 7 M de amoniaco en metanol (10.5 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 2 días y luego se evapora, el residuo se tritura con etanol (2 ml) y se filtra y se lava mezcla fría de 9: 1 de etanol/metanol (2 ml) para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa pálido. <sup>1</sup>H

nmr ( $d_6$ - DMSO, 400 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.85 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.38- 4.32 (m, 1H), 3.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.36- 3.15 (m, 3H), 1.90- 1.80 (m, 2H).

Intermediario G Amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico

5 Una solución 4 M de HCl en 1, 4- dioxano (1.5 ml) se agrega a una suspensión de ácido (2S, 3S)- 3- metilpirrolidin- 2- carboxílico (0.5 g) en etanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora y se agrega una solución 7 M de amoniaco en metanol (5.6 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 6 días y luego se evapora, el residuo se tritura con metanol (0.5 ml) y se filtra y se lava con metanol frío (2 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  nmr ( $d_6$ - DMSO, 400 MHz) 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.60 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.25- 3.14 (m, 2H), 2.24- 2.15 (m, 1H), 2.09- 1.98 (m, 1H), 1.57- 1.45 (m, 1H), 1.13 (d, J = 8 Hz, 3H).

Intermediario H Amida del ácido (1R,2S,5S)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico amida

15 Se agrega cloruro de tionilo (0.70 ml) gota a gota durante 1 minuto a una suspensión de ácido (1R, 2S, 5S)- 3- aza- biciclo [3.1.0] hexano- 2- carboxílico (0.7 g) en etanol (7 ml) a 60 °C. Después de la reacción vigorosa inicial se continúa el calentamiento a 60 °C durante otros 50 minutos y la reacción se enfría luego se somete a partición entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y amoniaco acuoso, se extrae dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporan. El aceite aislado se recoge en una solución 7 M de amoniaco en metanol (8 ml) y se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La evaporación y la cristalización desde  $\text{CHCl}_3$ /metanol dan el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  nmr ( $d_6$ - DMSO, 400 MHz) 7.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.44 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 4 and 10 Hz, 1H), 1.58- 1.51 (m, 1 H), 1.36- 1.28 (m, 1H), 0.33- 0.20 (m, 2H).

20 Intermediario I Amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico

25 Se calienta una solución de butil éster del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (2.3 g) en una solución de amoniaco en metanol (22.2 ml) en una bomba a 70 °C durante 10 días. La evaporación de la mezcla de reacción y la trituración con hexanos (20 ml) da el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco.  $^1\text{H}$  nmr ( $d_6$ - DMSO, 400 MHz) 7.40 (s, 1 H), 6.89 (s, 1H), 2.95- 2.84 (m, 1H), 2.72- 2.60 (m, 1H), 2.06- 1.95 (m, 1H), 1.66- 1.44 (m, 2H), 1.42- 1.30 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

Intermediario I1 Butil éster del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico

30 HCl concentrado (2 ml) se agrega a una suspensión de ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (2 g) en butan- 1- ol (50 ml) el cual se calienta a 60 °C durante 18 horas y luego a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se evapora, se somete a partición entre  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se extrae  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3X, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El aceite aislado es entonces destilado por Kugelrohr a 10 mbar para dar el compuesto del título como un aceite incoloro transparente de la fracción que destila a una temperatura de horno de 100

Intermediario J *N*-[5-((E)-3-dimetilamino-acriloilo)-4-metil-tiazol-2-il]-*N,N*-dimetil-formamidina

35 Se calienta una mezcla de 5- acetil- 2- amino- 4- metiltiazol (12.5 g) y *N,N*- dimetilformamida- dimetilacetal (35.4 ml) durante 15 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evapora, se tritura con acetato de etilo, y se filtra para dar el compuesto del título como un sólido naranja. MS (Método D) M+H 267.

Intermediario K ácido imidazol-1-carboxílico {5-[2-(2,6-dicloro-bencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida

40 Se agrega diimidazol carbonilo (0.63 g) a una solución de 5- [2- (2, 6- dicloro- bencil)- pirimidin- 4- il]- 4- metiltiazol- 2- ilamina (0.68 g) en una mezcla de trietilamina (0.30 ml) y DMF (2 ml) y se calienta a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora luego a temperatura ambiente, se suspende en  $\text{CHCl}_3$  y se mantiene a 4 °C durante 2 horas y después se filtra para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Intermediario K1 5-[2-(2,6-dicloro-bencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-ilamina

5 Una mezcla de *N*- [5- ((E)- 3- dimetilamino- acrililo)- 4- metil- tiazol- 2- il]- *N*, *N*- dimetil- formamidina (1 g), 2, 6- diclorofenilacetamidina (0.90 g) y 2- metoxietanol (3.8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega NaOH (0.3 g) y la mezcla se agita a 125 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente se agrega agua y la mezcla se evapora hasta sequedad y luego se purifica por cromatografía en fase normal sobre sílica gel eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido beige.

Intermediario L Ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga al Intermediario K excepto que se usa ciclopropanocarboxamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo.

Intermediario M Ácido imidazol-1-carboxílico [5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il]-amida

El compuesto del título se prepara de una forma análoga al Intermediario K excepto que se usa 2-fluoro-benzamidina clorhidrato en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo.

Intermediario N ácido imidazol-1-carboxílico [4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida

15 Se agrega diimidazol carbonilo (22 mg) a una solución de 4- metil- 5- (2- metil- pirimidin- 4- il)- tiazol- 2- ilamina (24 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de permanecer 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y el compuesto del título se aísla por filtración como un sólido amorfo marrón.

Intermediario N1 4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamine

20 Se agrega trimetilsililcloruro (0.3 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de *N*- [4- metil- 5- (2- metilpirimidin- 4- il)- tiazol- 2- il]- acetamida (29 mg, preparado como se describe en WO 04/096797) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 50 °C durante 18 horas, se agrega HCl concentrado (0.2 ml) y se continua el calentamiento a 50 °C por otras 46 horas. Después de enfriar la mezcla se somete a partición entre solución NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene metanol al 10% y se extrae un CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2X adicional. La evaporación de las capas orgánicas da el compuesto del título como un sólido beige. <sup>1</sup>H nmr (d<sub>4</sub>- metanol, 400 MHz) 8.44 (d, J = 7 hz, 1H), 7.33 (d, J = 7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

25

Intermediario O *N*-(5-yodo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida

Se agrega *N*- yodosuccinimida (4.75 g) en porciones a una solución de *N*- (4- metil- tiazol- 2- il)- acetamida (3 g) en acetonitrilo (60 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos se forma un precipitado el cual se recoge por filtración y se lava con acetonitrilo frío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco

30 Intermediario P Ácido imidazol-1-carboxílico [5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

Se agrega diimidazol carbonilo (17 mg) a una solución de 5- (6- imidazol- 1- il- piridin- 2- il)- 4- metil- tiazol- 2- ilamina (24 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de reposar 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evapora, se agrega CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), y el compuesto del título se aísla por filtración como un sólido blancuzco.

Intermediario P1 5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

35 Se agrega HCl (0.3 ml) concentrado a una suspensión de *N*- [5- (6- imidazol- 1- il- piridin- 2- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- acetomida (30 mg) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar la mezcla se somete a partición entre NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene metanol al 10% y se extrae un CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4X adicional que contiene metanol al 10%. La evaporación de las capas orgánicas da el compuesto

del título como un sólido beige. <sup>1</sup>H nmr (d<sub>4</sub>- metanol, 400 MHz) 8.50 (s, 1H), 7.94- 7.86 (m, 2H), 7.45- 7.37 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 2.51 (s, 3H).

Intermediario P2 *N*-[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetomida

- 5 Una mezcla de ácido *N*- (5- yodo- 4- metil- tiazol- 2- il)- acetomida (312 mg), 6- (imidazol- 1- il) piridin- 2- borónico pinacol éster (600 mg), 1, 1'- bis (difenilfosfino) ferroceno- dicloropaladio (II) (45 mg) y carbonato de sodio (594 mg) en DME (3.1 ml) y agua (3.1 ml) se calienta en un microondas personal para química Emrys Optimiser a 85 °C durante 45 minutos. Se agrega agua (5 ml) y la mezcla se extrae con 3X metanol al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas combinadas se evaporan y purifican por cromatografía de fase reversa (Método B) recolectando el componente del minuto 12.8 de tiempo de retención. La evaporación parcial de las fracciones, neutralización con NaHCO<sub>3</sub>, extracción con metanol al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5X) y la evaporación da un sólido blanco. La purificación adicional de este material por cromatografía de fase normal sobre sílica gel eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10% de metanol en EtOAc da el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.31 minutos, M+H 299.9 y M- H 298.0.

Intermediario Q ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

- 15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga al Intermediario K excepto que se usa clorhidrato de 2-metoxi-acetamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige.

Intermediario R ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K, excepto que se usa 3-metilbutiramidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige.

Intermediario S ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

- 20 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K, excepto que se usa acetato de 2-fenil acetamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo.

Intermediario T ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa propionamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo.

- 25 Intermediario U ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa trifluoroacetamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo.

Intermediario V ácido imidazol-1-carboxílico [5-(3-tert-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

- 30 Se agrega diimidazol carbonilo (11 mg) a una solución de 5- (3- tert- butil- fenil)- 4- metil- tiazol- 2- ilamina (20 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a temperatura ambiente. Después de reposar 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra, se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío (2 ml) para dar para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermediario V1 5-(3-tert-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

- 35 Se agrega trimetilsililcloruro (0.3 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de *N*- [4- metil- 5- (2- metilpirimidin- 4- il)- tiazol- 2- il]- acetomida (19 mg) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 50°C durante 18 horas, se agrega HCl (0.1 ml) concentrado y se continua el calentamiento a 50 °C por 48 horas adicionales. Después de enfriar la mezcla se somete a partición entre NaHCO<sub>3</sub> saturada acuosa y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrae un CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4X adicional. La

evaporación de las capas orgánicas da el compuesto del título como un cristal marrón claro pálido. <sup>1</sup>H nmr (d<sub>4</sub>- metanol, 400 MHz) 7.37- 7.24 (m, 3H), 7.26- 7.22 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Intermediario W ácido Imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida

5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa 2, 2, 3-trimetilbutiramidina en lugar de 2, 6- diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco.

Intermediario X ácido Imidazol-1-carboxílico {5-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol- 2-il}-amida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa 2- (4- metoxifenoxi)-acetamidina en lugar de 2, 6- diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige.

10 Intermediario Y ácido Imidazol-1-carboxílico (5-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol- 2-il)-amida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa 3- (4- metoxifenil)- 2,2-dimetilpropionamidina en lugar de 2, 6- diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco.

Intermediario Z Amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico

15 Una solución de 1- tert- butil éster 2- metil éster del ácido (2*S*, 4*R*)- 4- hidroxi- 2- metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (400 mg) en 1.25 M de cloruro de hidrógeno en etanol (2 ml) se mantiene durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla entonces se evapora y el residuo se toma en metanol (5 ml) y se agrega una solución de amoníaco 7M en metanol (5 ml) y la mezcla se calienta durante 10 días a 65 °C en un recipiente sellado. Después de la evaporación el material aislado se usa directamente en las reacciones siguientes.

Intermediario AA Amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-Fluoro-pirrolidin-2-carboxílico

20 Una mezcla de tert butil éster del ácido (2*S*, 4*S*)- 2- carbamoil- 4- fluoro- pirrolidin- 1- carboxílico (1.0 g), ácido clorhídrico concentrado (0.6 ml) y 1- butanol (10 ml) se calienta durante 48 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se evapora y se somete a partición entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso, las capas de diclorometano se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se agrega una solución de amoníaco en metanol 7M (10 ml) al residuo y la mezcla se mantiene durante 60 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La evaporación y trituración con etanol da  
25 el compuesto del título como un sólido blanco

Intermediario AB Ácido Imidazol-1-carboxílico {5-[2-(4-etil-tetrahydro-pirano-4-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K, excepto que se usa 4- etiltetrahydro-pirano- 4- carboxamidina en lugar de 2, 6- diclorofenilacetamidina.

Intermediario AC Ácido Imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida

30 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K, excepto que se usa 1-fenil-ciclopentanocarboxamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige.

Intermediario AD Ácido Imidazol-1-carboxílico {5-[2-(1,1-dimetil-2-p-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol- 2-il}-amida

35 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa 2, 2- dimetil- 3- p-tolilpropionamidina en lugar de 2, 6- diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco.

Intermediario AE Amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico amida

Una solución de metil éster del ácido (2S, 4R)- 4- Dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico (225 mg) y 7M amoniaco en metanol (7 ml) se mantiene durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La evaporación y trituración con dietil éter da el compuesto del título como un sólido blanco

Intermediario AE1 metil éster del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

- 5 Una mezcla de 1- bencil éster 2- metil éster del ácido (2S, 4R)- 4- dimetilamino- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (420 mg), paladio al 10% sobre carbono (80 mg) y metanol (10 ml) es agitada durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La filtración y la evaporación dan el compuesto del título el cual se usa sin purificación en las siguientes etapas.

Intermediario AE2 1-benci éster 2-metil éster del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 10 Se agrega cianoborohidruro de sodio (200 mg) a una mezcla de 1- bencil éster 2- metil éster del ácido (2S, 4R)- 4- amino- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (400 mg), formalina (0.68 ml), ácido acético (0.72 ml), trietilamina (0.2 ml) y metanol (2 ml) y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es entonces sometida a partición entre diclorometano y solución acuosa de bicarbonato de sodio, las capas de diclorometano se evaporan y se purifican por cromatografía en fase normal, eluyente: gradiente de acetato de etilo a etanol al 20% en acetato de etilo, para dar el componente activo predominante UV. El material que se somete a cromatografía se toma con ácido clorhídrico 1 M, lavado 2X con dietil éter, la capa acuosa se basicifica con bicarbonato de sodio, se extrae 3X con dietil éter, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Intermediario AF ácido Imidazol-1-carboxílico [5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

- 20 Se agrega diimidazol carbonilo (437 mg) a una solución de [4- (2- Amino- 4- metil- tiazol- 5- il)- pirimidin- 2- il]- dietil- amina (355 mg) y trietilamina (207 ml) en DMF (1.4 ml) a temperatura ambiente y luego se calienta durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se evapora y se tritura con cloroformo. El compuesto del título se aísla por filtración.

Intermediario AF1 [4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-dietil-amina

- 25 Se agrega hidróxido de sodio en polvo (150 mg) a una solución de N'- [5- (3- dimetilamino- acrilolil)- 4- metiltiazol- 2- il]- N, N- dimetil- formamidina (0.5 g, se prepara como lo describe S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662- 1675.) y 1, 1- dietilguanidina (259 mg) en 2- metoxietanol (1.9 ml) y la mezcla se calienta a 125 °C durante 1 hora con agitación. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío y se purifica por cromatografía en fase normal, eluyente; DCM/ EtOAc, para dar el compuesto del título. ESI- MS: M+H 264 y M- H 262.

Intermediario AG Amida del ácido (2S,4S)-4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

- 30 Una solución de butil éster del ácido (2S, 4S)- 4- Dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico (326 mg) y amoniaco 7M en metanol (8 ml) se mantiene durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La filtración, evaporación y trituración con dietil éter/metanol dan el compuesto del título como un sólido beige.

Intermediario AG1 butil éster del ácido (2S,4S)-4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

- 35 Se agrega ácido clorhídrico concentrado (0.3 ml) a una mezcla de diclorhidrato de metil éster del ácido (2S, 4S)- 4- dimetilaminopirrolidin- 2- carboxílico (400 mg) y 1- butanol (4 ml) y se calienta durante 18 horas a 115°C. Después de enfriar la mezcla de reacción se evapora y se somete a partición entre diclorometano y solución acuosa de bicarbonato de sodio y las capas de diclorometano se secan y se evaporan para dar el compuesto del título como un aceite color marrón el cual se usa sin purificación adicional.

Intermediario AH ácido Imidazol-1-carboxílico {5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa 2-metilpropionamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige.

Intermediario AI ácido Imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida

Se agrega diimidazol carbonilo (1.77 g) a una solución de 4- metil- 5- (2- metilsulfanil- pirimidin- 4- il)- tiazol- 2- ilamina (1.3 g) en trietilamina (0.84 ml) y DMF (5.5 ml) a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar el compuesto del título es aislado por filtración.

5 Intermediario AI1 4-Metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina

Se agrega hidróxido de sodio en polvo (1.09 g) a una solución de N'- [5- (3- dimetilamino- acrililo)- 4- metiltiazol- 2- il]- N, N- dimetil- formamidina (2.0 g, se prepara como lo describe S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662- 1675.) y tiourea (0.57 g) en etanol (25 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y agua luego se agrega yoduro de metilo (0,47 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente el etanol se retira por evaporación y se agrega agua y se ajusta el pH a 7 con ácido clorhídrico acuoso 2N. El compuesto del título se obtiene entonces por filtración. ESI- MS: M+H 239 y M- H 237.

10

Intermediario ácido AJ (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-amida 1-{{[5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida}}

15

Ácido meta- Cloroperoxibenzoico (0.78 g) fue agregado a una solución de ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico 2- amida 1- {[4- metil- 5- (2- metilsulfanil- pirimidin- 4- il)- tiazol- 2- il]- amida} (1.7 g) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se evapora y se purifica por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol, para dar el compuesto del título como un sólido naranja. ESI- MS: M+H 409 y M- H 407.

Intermediario AK [5-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

20

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario K excepto que se usa ciclobutanocarboxamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige.

Intermediario AL Amida del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico

25

Una mezcla de etil éster del ácido (1S, 5R)- 2- aza- biciclo [3.1.0] hexano- 1- carboxílico (2.5 g, preparado por el procedimiento Hercouet Tetrahedron Assymmetry 1996, 7, 1267- 1268.) y amoníaco 7M en metanol (20 ml) se calientan en un recipiente sellado a 80 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se evapora y se tritura con hexanos/diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido beige.

Intermediario AM {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

30

Se agrega diimidazol carbonilo (4.56 g) a una solución de 4- metil- 5- [2- (1- metil- ciclopropil)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- ilamina (10.5 g) y trietilamina (4.28 ml) en DMF (26 ml) a temperatura ambiente y entonces se calienta durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar el compuesto del título se aísla por filtración.

Intermediario AM1 4-Metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-ilamina

35

Se agrega hidróxido de sodio en polvo (5.86 g) a una solución de N'- [5- (3- dimetilamino- acrililo)- 4- metiltiazol- 2- il]- N, N- dimetil- formamidina (13 g, preparada como se describe por S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662- 1675.) y clorhidrato de 1- metil- ciclopropanocarboxamidina (7.2 g, preparada como se describe en EP0227415) en 2- metoxietanol (98 ml) y la mezcla se calienta a 125 °C durante 1 hora con agitación. La mezcla de reacción se enfría, se agrega agua, y el compuesto del título se aísla por filtración. ESI- MS: M+H 247 y M- H 245.

Intermediario AN Amida del ácido (R)-2-Bencil-pirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla de (3R, 7aR)- 7a- bencil- 3- triclorometil- tetrahidro- pirrolo [1, 2- c] oxazol- 1ona (1.40 g, preparada como se describe por Wang and Germanas Synlett 1999, 33- 36.) y amoniaco 7M en metanol (15 ml) es calentada a 50°C durante 3 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción enfriada es entonces evaporada y triturada con cloroformo para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

5 Intermediario AO Amida del ácido (R)-2-Dimetilaminometil-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de (3R, 7aR)- 7a- dimetilaminometil- 3- triclorometil- tetrahidro- pirrolo [1, 2- c] oxazol- 1- ona (0.26 g) y amoniaco 7M en metanol (4 ml) es calentada a 50 °C durante 3 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción enfriada es entonces evaporada para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón es cual es utilizado sin purificación adicional.

10 Intermediario AO1 (3R,7aR)-7a-Dimetilaminometil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona

Se agrega un 1 M de solución de diisopropilamida de litio en una mezcla 3: 5 de hexanos/THF (8.25 ml) gota a gota a (3R, 7aS)- 3- triclorometil- tetrahidro- pirrolo [1, 2- c] oxazol- 1- ona (1.51 g, preparada como se describe por Wang and Germanas Synlett 1999, 33- 36.) en THF (5 ml) a -78 °C. Después de agitar 30 minutos a -78 °C se agrega sal de Eschenmoser (2.78 g). La mezcla de reacción se deja entonces calentar a -40 °C con agitación vigorosa durante 1 hora y se mantiene durante 2 horas a -40 °C. Después se agrega agua y la capa acuosa se extrae con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de diclorometano a acetato de etilo al 20% en diclorometano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

15

Intermediario AP {4-metil-5-[2-(1,1-dimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

20 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario AM excepto que se usa 2.2-dimetil-butiramidina en lugar de 1-metil-ciclopropanocarboxamidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco.

Intermediario AQ Amida del ácido (2S,4R)-4-Ciano-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de metil éster del ácido (2S, 4R)- 4- ciano- pirrolidin- 2- carboxílico (22 mg) y amoniaco 7M en metanol (0.24 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción es entonces evaporada para dar el compuesto del título que se usa sin purificación adicional. MS (Método D) M+H 140.

25

Intermediario AR ácido Imidazol-1-carboxílico [5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

El compuesto del título es preparado en analogía al procedimiento descrito para el Intermediario AM, pero usando 5- (2- ciclopropilmetil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- ilamina en lugar de 4- metil- 5- [2- (1- metil- ciclopropil)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- ilamina y la reacción es agitada durante 15 horas. Punto de fusión 240- 243 °C, ESI- MS [M+H]<sup>+</sup> 305.1, TLC: R<sub>f</sub> = 0.35 (DCM/ EtOH 95: 5).

30

Intermediario AR1 5-(2-Ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

El compuesto del título es preparado en analogía al procedimiento descrito para el Intermediario AM1, pero usando clorhidrato de 2- ciclopropil-acetamidina en lugar de clorhidrato de 1-metil-ciclopropanocarboxamidina. Punto de fusión 198-200°C, ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 247.1, TLC: R<sub>f</sub> = 0.25 (DCM/EtOH 95:5).

35

Intermediario AS [5-(2-d<sub>9</sub>-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

Se agrega diimidazol carbonilo (0.77 g) a una solución agitada de 5- (2- d<sub>9</sub>- tert- butil- pirimidin- 4- il)- 4- metiltiazol- 2- ilamina (1.11 g) en DMF (4.3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantiene durante 18 horas a 25°C después de lo cual el compuesto del título es aislado por filtración.

Intermediario AS1 5-(2-d<sub>9</sub>-tert-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

5 Se agrega hidróxido de sodio en polvo (3.71 g) a una solución de N'- [5- (3- dimetilamino- acrililo)- 4- metiltiazol- 2- il]- N, N- dimetil- formamidina (5.51 g) y clorhidrato de d<sub>9</sub>- 2, 2- dimetil- propionamida (4.50 g) en 2- metoxietanol (41 ml) y la mezcla se calienta a 125 °C durante 1 hora con agitación. La mezcla de reacción se enfría, se agrega agua, y el producto crudo se aísla por filtración. El producto crudo se purifica por HPLC preparativa y las fracciones que contienen el compuesto del título se someten a partición entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo después de la evaporación de las capas de diclorometano secas. HPLC/MS (Método C): tiempo de retención 1.12 minutos, M+H 258.4.

Intermediario AS2 Clorhidrato de d<sub>9</sub>-2,2-Dimetil-propionamida

10 Se agrega una solución A 2M de trimetilaluminio en tolueno (61 ml) gota a gota a una suspensión de cloruro de amonio (6.53 g) en tolueno (46 ml) enfriada con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se agrega butil éster del ácido d<sub>9</sub>- 2, 2- dimetil- propiónico (6.3 g). Después de calentar a 80 °C durante 4 días la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se agrega metanol (200 ml) gota a gota. Después de agitación y sonicación durante 1 hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra a través de Hyflo, se lava con metanol, y el filtrado se evapora para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

15

Intermediario AS3 Butil éster del ácido d<sub>9</sub>-2,2-Dimetil-propiónico

20 Es agregada porción a porción d<sub>9</sub>- tert- Butilcloruro (5.0 g) a una suspensión de magnesio (1.50 g) en tetrahydrofurano (20 ml), activado con una cantidad catalítica de yodo, más de 1 hora con calentamiento según sea necesario para mantener un reflujo constante. La mezcla de reacción es entonces calentada durante una hora adicional para asegurar la formación completa de Grignard. La solución Grignard anterior es agregada entonces gota a gota a una solución de butil éster del ácido imidazol- 1- carboxílico (7.5 g, preparada como se describe por T. Wemer and A.G.M. Barrett J. Org. Chem. 2006, 71, 4302- 4304.) en tetrahydrofurano (40 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, es agregada agua (200 ml), la mezcla es filtrada a través de Hyflo, el filtrado es extraído con dietil éter y las capas de dietil éter son secadas sobre sulfato de sodio y evaporadas para dar el compuesto del título.

25

## Intermediario AT Amida del ácido (R)-2-Metoximetil-pirrolidin-2-carboxílico

30 Una mezcla de (3R, 7aR)- 7a- metoximetil- 3- triclorometil- tetrahydro- pirrolo [1, 2- c] oxazol- 1- ona (0.6 g) y amoníaco 7M en metanol (6 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 2 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción es entonces evaporada para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido el cual es usado sin purificación adicional.

## Intermediario AT1 (3R,7aR)-7a-Metoximetil-3-triclorometil-tetrahydro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona

35 Se agrega gota a gota una solución 1 M de litio diisopropilamida en una mezcla 3: 5 de hexanos/THF (8.25 ml) a (3R, 7aS)- 3- triclorometil- tetrahydro- pirrolo [1, 2- c] oxazol- 1- ona (1.51 g, preparada como se describe por Wang and Germanas Synlett 1999, 33- 36.) en THF (5 ml) a -78 °C. Después de agitar 30 minutos a -78 °C se agrega cloruro de metoximetilo (1.14 ml). La mezcla de reacción se deja entonces calentar hasta -30 °C durante 3 horas y se agrega agua. La capa acuosa se extrae con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se evaporan y el residuo se purifica a continuación por cromatografía en fase normal, eluyendo con diclorometano, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

## Intermediario AU Amida del ácido (S)-Azetidín-2-carboxílico

Una mezcla de bencil éster del ácido (S)- 2- carbamoil- azetidín- 1- carboxílico (1.8 g), paladio al 10% sobre carbono (0.2 g) y metanol (25 ml) fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La filtración y la evaporación dan el compuesto del título el cual se usa sin purificación adicional.

Intermediario AU1 Bencil éster del ácido (S)-2-Carbamoil-azetidín-1-carboxílico

- 5 Una mezcla de 1- bencil éster 2- metil éster del ácido (S)- azetidín- 1, 2- dicarboxílico (2.5 g) y amoníaco 7M en metanol (10 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción es entonces evaporada para dar el compuesto del título como un sólido blanco el cual es usado sin purificación adicional. MS M+H 235.1 y M- H 233.1.

Intermediario AV Amida del ácido (S)-2-Difluorometil-pirrolidín-2-carboxílico

- 10 Una mezcla de (3R, 7aS)- 7a- difluorometil- 3- triclorometil- tetrahidro- pirrolo [1, 2- c] oxazol- 1- ona (0.19 g) y amoníaco 7M en metanol (4 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 3 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción es entonces filtrada y evaporada para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón pálido el cual es usado sin purificación adicional. MS (Método D) M+H 165.

Intermediario AV1 (3R,7aS)-7a-Difluorometil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona

- 15 Se adiciona DAST (0.36 ml) gota a gota a una solución de 3R, 7aR)- 1- oxo- 3- triclorometil- dihidro- pirrolo [1, 2- c] oxazol- 7a- carbaldehído (0.25 g, preparada como se describe por Davis et al J. Org. Chem. 1993, 58, 6843- 6850.) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se somete a partición entre solución de bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano y los extractos de diclorometano se evaporan. El residuo se purifica entonces por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de diclorometano a acetato de etilo al 20% en diclorometano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Intermediario AW Amida del ácido (R)-Tiazolidín-4-carboxílico

- 25 Se agrega gota a gota cloroformiato de etilo (2.26 ml) a una mezcla de ácido (S)- N- (tert.butoxicarbonilo)- tiazolidín- 4- carboxílico (5 g), trietilamina (3.14 ml) y THF (75 ml) enfriado a -15 °C. Después de 15 minutos se agrega solución de hidróxido de amonio al 25% (7.5 ml) y la mezcla se agita durante 2 horas a 0 °C. Se agrega entonces cloruro de amonio saturado acuoso, se extrae con THF, las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo es triturado con dietil éter para eliminar un sólido blanco y la solución se evapora. Se agrega ácido clorhídrico 4M en dioxano a temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla de reacción se evapora para dar el compuesto del título el cual se usa sin purificación adicional.

Intermediario AX (2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

- 30 Se agrega diimidazol carbonilo (337 mg) a una solución de 2- tert- butil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- ilamina (480 mg) en trietilamina (0.66 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 ml) a temperatura ambiente. Después de permanecer durante 7 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra para dar el compuesto del título como agujas blancas.

Intermediario AX1 2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-ilamina

- 35 Una mezcla de 1- (2- amino- 4- metil- tiazol- 5- il)- 2- bromo- etanona (7.0 g, preparada como se describe en WO 2006/125805), 2, 2- dimetilpropanoamida (2.25 g, preparada como se describe por Boys and Downs in Synthetic Communications 2006, 36, 295- 298.), trietilamina (7.2 ml) y etanol (173 ml) se calienta a reflujo durante 3.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se evapora y se somete a partición entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, extrayendo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3X. Las capas orgánicas se secan y se evaporan luego trituradas con 4X dietil éter (50 ml), las capas de dietil éter se combinan y se extraen con HCl 1 M (100 ml). La capa de HCl se lava entonces con 3X dietil éter, se basicifica con NaOH acuoso y se extrae 4X dietil éter y 2X CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se

40

secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan para dar el compuesto del título como un sólido rojo. HPLC/MS (Método B) Tiempo de Retención 1.95 minutos, M+H 253.9.

Intermediario AY (2,4"-dimetil-[4,2';4',5"]tertiazol-2"-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BO usando 2- metil- 1, 3- tiazol- 4- carboniltiamida en lugar de 3- piridiltiourea. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 5.86 minutos; MS (Método D) M+H 389.0.

Intermediario AZ [4'-metil-2-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 10 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BO usando 2- metil- 1H- imidazol- 4- carboniltioamida en lugar de 3- piridiltiourea. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 3.55 minutos; MS (Método D) M+H 372.1 y M- H 370.1.

Intermediario BA (2-ciclopropilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BO usando ciclopropil-tiourea en lugar de 3- piridiltiourea. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.13 minutos; MS (Método D) M+H 347.1

Intermediario BB (2-dimetilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 15 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BO usando 1, 1- dimetil- tiourea en lugar de 3-piridiltiourea. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 4.20 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección solamente del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH<sub>3</sub>): M+H 299.1.

Intermediario BC [2-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-il)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 20 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BO usando amida del ácido 3- aza- biciclo [3.2.2] nonano- 3- carbotioico en lugar de 3- piridiltiourea. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 5.43 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH<sub>3</sub>) : M+H 379.1.

Intermediario BD (2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 25 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BO usando N- (2- etil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- acetomida en lugar de N- [4'- metil- 2- (piridin 3- ilamino)- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il]- acetomida. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 5.05 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH<sub>3</sub>) : M+H 283.8.

Intermediario BD1 N-(2-Etil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-acetomida

- 30 N- [5- (2- Bromo- acetilo)- 4- metil- tiazol- 2- il]- acetomida (71.6 mg) (preparado por el procedimiento de WO 2005/068444) se disuelve en CH<sub>3</sub>OH (5 mL) a temperatura ambiente, seguido por la adición de tiopropionamida (21.4 mg) y fosfomolibdato de amonio x H<sub>2</sub>O (37.5 mg). Después de la terminación de la reacción, se agrega agua (25 mL) y el precipitado se separa por filtración para obtener el compuesto del título como un polvo verde oscuro. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 4.86 minutos; MS (Método D) M+H 268.2 y M- H 266.2.

- 35 Intermediario BE (4'-metil-2-piridin3-il-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BO usando tionicotinamida en lugar de 3-piridiltiurea. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 4.13 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH3) : M+H 382.8.

Intermediario BF [4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BD usando amida del ácido 1- metil-ciclopropanocarbotioico en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 5.80 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH3) : M+H 309.8.

Intermediario BG Amida del ácido (2S,4R)- 4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

- 10 Una solución de metil éster del ácido (2S, 4R)- 4- Dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico (225 mg) y amoniaco 7M en metanol (7 ml) es mantenida durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La evaporación y trituración con dietil éter da el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermediario BG1 Metil éster del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

- 15 Una mezcla de 1- bencil éster 2- metil éster del ácido (2S, 4R)- 4- dimetilamino- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (420 mg), paladio al 10% sobre carbono (80 mg) y metanol (10 ml) se agita durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La filtración y la evaporación dan el compuesto del título que se utiliza sin purificación en las siguientes etapas.

Intermediario BG2 1-bencil éster 2-metil éster del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 20 Se agrega cianoborohidruro de sodio (200 mg) a una mezcla de 1- bencil éster 2- metil éster del ácido (2S, 4R)- 4-amino- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (400 mg), formalina (0.68 ml), ácido acético (0.72 ml), trietilamina (0.2 ml) y metanol (2 ml) y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es entonces sometida a partición entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuoso, las capas de diclorometano se evaporan y se purifican por cromatografía en fase normal, eluyente; gradiente de acetato de etilo a etanol al 20% en acetato de etilo, para dar el componente activo UV predominante. El material sometido a cromatografía se toma con ácido clorhídrico 1 M, lavado 2X con dietil éter, la capa acuosa se basifica con bicarbonato de sodio, se extrae 3X con dietil éter, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo, pálido.

Intermediario BH Amida del ácido (2S,4S)- 4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de butil éster del ácido (2S, 4S)- 4- Dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico (326 mg) y amoniaco 7M en metanol (8 ml) se mantiene durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La filtración, evaporación y trituración con dietil éter/metanol dan el compuesto del título como un sólido beige.

- 30 Intermediario BH1 Butil éster del ácido (2S,4S)-4-Dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Ácido clorhídrico concentrado (0.3 ml) se agrega a una mezcla de metil éster diclorohidrato del ácido (2S, 4S)- 4-dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico (400 mg) y 1- butanol (4 ml) y se calienta durante 18 horas a 115°C. Después de enfriar la mezcla de reacción se evapora luego se somete a partición entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuoso y las capas de diclorometano se secan y se evaporan para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón el cual se usa sin purificación adicional.

35

Intermediario BI (2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BD usando amida del ácido ciclobutanocarbotioico en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 5.58

minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH3) : M+H 310.1 y M- H 308.1.

Intermediario BJ [4'-metil-2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BD usando amida del ácido 1- trifluorometil-ciclopropanocarbotioico en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 3.533 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH3) : M+H 364.0 y M- H 362.1.

Intermediario BK Amida del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico

- 10 Una mezcla de etil éster del ácido (1 S, 5R)- 2- aza- biciclo [3.1.0] hexano- 1- carboxílico (2.5 g, preparado por el procedimiento de Hercouet Tetrahedron Assymetry 1996, 7, 1267- 1268.) y amoniaco 7M en metanol (20 ml) son calentados en un recipiente sellado a 80 °C durante 5 días. La mezcla de reacción enfriada es evaporada y triturada con hexanos/diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido beige.

Intermediario BL [2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida ácido Imidazol-1-carboxílico

- 15 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BD usando 2- etil- tiobutiramida en lugar de tiopropionamida. HPLC (Método F) Tiempo de Retención 5.892 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH3): M+H 326.1 y M- H 324.2.

Intermediario BM (2-dimetilaminometil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

- 20 El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BD usando 2- etil- tiobutiramida en lugar de tiopropionamida. HPLC (Método F) Tiempo de Retención 3.433 minutos; MS (Método D) muestra preparada en metanol conduce a la detección del uretano correspondiente solamente (NH- CO- OCH3) : M+H 313.1 y M- H 311.2.

Intermediario BN (2-ciclopropilmetil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título es preparado como se describe para el Intermediario BD usando 2-ciclopropantanotioamida en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 5.17 minutos; MS (Método D) M+H 294.2 y M-H 292.2.

- 25 Intermediario BO [4'-metil-2-(piridin3-ilamino)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agrega diimidazol carbonilo (506 mg) a 4'- metil- N\*2\*- piridin 3- il- [4, 5'] bitiazolil- 2, 2'- diamina (740 mg) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de permanecer durante 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título como un polvo gris.

Intermediario BO1 4'-metil-N\*2\*-piridin3-il-[4,5']bitiazolil-2,2'-diamina

- 30 Se somete a reflujo N- [4'- Metil- 2- (piridin 3- ilamino)- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il]- acetomida (0.9 g) en una mezcla de etanol (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml) durante 18 horas luego se agrega ácido clorhídrico adicional (1.5 ml). Después de 24 horas adicionales a reflujo la mezcla de reacción se enfría y el pH ajustado a 8- 9 por adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5%. El compuesto del título se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar un sólido de color marrón claro.

- 35 Intermediario BO2 N-[4'-metil-2-(piridin3-ilamino)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-acetomida

Se agrega 3- Piridiltiurea (0.62 g) a N- [5- (2- bromo- acetil)- 4- metil- tiazol- 2- il]- acetomida (1.1 g, preparado como se describe en WO 2005/068444) y trietilamina (1.68 ml) en etanol (10 ml) a -10 °C. Después de 30 minutos de agitación a

temperatura ambiente se agrega agua (50 ml) y el compuesto del título se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar un sólido naranja.

**Ejemplo 1** 2-amida 1-({5-[4-methanesulfonilo-3-(2-propil-imidazol- 1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) trifluoroacetato del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 5 Se agrega carbonildiimidazol (35 mg) a una solución del Intermediario A (80 mg) en una mezcla de trietilamina (0.054 ml) y DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y luego se agrega un tercio en volumen a una mezcla de trietilamina (0.01 ml) y amida del ácido (2*S*, 4*R*)- 4- hidroxi-pirrolidin- 2- carboxílico (10 mg) a temperatura ambiente. Después de permanecer 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evapora luego se absorbe sobre sílica gel y se purifica por cromatografía instantánea de columna
- 10 eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a metanol al 12% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fracción que contiene el componente UV-activo predominante (254 nm) luego se purifica adicionalmente por cromatografía de fase reversa (Método B) para dar el compuesto del título como una espuma blanca. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.18 minutos, M+H 533.2.

**Ejemplo 2** 2-amida 1-({5-[4-metanosulfonilo-3-(2-propil-imidazol- 1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) trifluoroacetato del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 1, excepto que se usa amida del ácido (2*S*, 4*S*)- 4- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico en lugar de amida del ácido (2*S*, 4*R*)- 4- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico. El compuesto del título se obtiene como un vidrio incoloro. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.28 minutos, M+H 533.2 y M- H 531.3.

- Ejemplo 3** 2-amida 1-{{5-(2-tert-butil)-pirimidin4-il}-4-metil-tiazol-2-il}-amida} trifluoroacetato del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico
- 20

- Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin- 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (100 mg, preparado como se describe en WO 04/096797), amida del ácido (2*S*, 4*R*)- 4- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico (49 mg) y trietilamina (0.049 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación de la purificación de la mezcla de reacción por cromatografía de fase reversa (Método B) dan el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.68 minutos, M+H 405.1 y M- H 403.3.
- 25

**Ejemplo 4** 2-amida 1-{{5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol- 2-il}-amida} trifluoroacetato del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 3 excepto que se usa la amida del ácido (2*S*, 4*S*)- 4- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico en lugar de la amida del ácido (2*S*, 4*R*)- 4- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico. El compuesto del título se obtiene como un vidrio incoloro. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.82 minutos, M+H 405.2 y M- H 403.4.
- 30

**Ejemplo 5** 2-amida 1-{{5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (S)-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

- Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin- 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (100 mg), amida del ácido (S)- 2, 5- dihidro- 1H- pirrol- 2- carboxílico (43 mg) y trietilamina (0.049 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación de la purificación de la mezcla de reacción por recristalización a partir de metanol acuoso dan el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.99 minutos, M+H 386.9 y M- H 385.1.
- 35

- Ejemplo 6** 2-amida 1-{{5-(2-tert-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico
- 40

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- piridin 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2*S*, 4*R*)- 4- hidroxil- pirrolidin- 2- carboxílico (27 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMA (3 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrae CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2X, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evapora. La purificación del material aislado por cromatografía de fase reversa (Método B) con la neutralización de las fracciones con NaHCO<sub>3</sub> antes de la evaporación dan un residuo que se recoge en DMF, se filtra y el filtrado se evapora para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 404 y M- H 402.

**Ejemplo 7** 2-amida 1-([5-(2-tert-butil-piridin4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- piridin 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (55 mg), amida del ácido (2*S*, 4*S*)- 4- hidroxil- pirrolidin- 2- carboxílico (30 mg) y trietilamina (0.056 ml) en DMA (3 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y se purifica por cromatografía en fase normal sobre sílica gel eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 70: 24: 6 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/CH<sub>3</sub>OH para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 404 y M- H 402.

15 **Ejemplo 8** 2-amida 1-([5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

20 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (45 mg), amida del ácido (2*S*, 4*R*)- 4- fluoro- pirrolidin- 2- carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.022 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de membrana de PTFE Acrodisc™ de 0.45 microm, se evapora y luego la purificación por recristalización a partir de metanol acuoso dan el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 2.01 minutos, M+H 407.1 y M- H 405.3.

**Ejemplo 9** 2-amida 1-([5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) trifluoroacetato del ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

25 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2*S*, 3*S*)- 3- hidroxil- pirrolidin- 2- carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.025 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de membrana de PTFE Acrodisc™ de 0.45 microm, se evapora y luego la purificación por cromatografía en fase reversa (Método B) dan el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.76 minutos, M+H 405.2 y M- H 403.3.

**Ejemplo 10** 2-amida 1-([5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

35 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2*S*, 3*S*)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.025 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de membrana de PTFE Acrodisc™ de 0.45 microm, se evapora y luego la purificación por recristalización de metanol acuoso dan el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 2.07 minutos, M+H 403.2 y M- H 401.3.

**Ejemplo 11** 2-amida 3-([5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

40 Una mezcla de ácido mixture of imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (37 mg), amida del ácido (1*R*, 2*S*, 5*S*)- 3- aza- biciclo [3.1.0] hexano- 2- carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.018 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de



purificación por recristalización a partir de metanol acuoso dan el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.93 minutos, M+H 401.2 y M- H 399.4.

**Ejemplo 12** 2-amida 1-{{5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

5 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin- 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (45 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.022 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de membrana de PTFE Acrodisc™ de 0.45 microm, se evapora y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso dan el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 2.09 minutos, M+H 403.0 y M- H 401.1.

**Ejemplo 13** 2-amida 1-{{5-[2-(2,6-dichloro-bencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido 13 (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

15 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {5- [2- (2, 6- dicloro- bencil)- pirimidin- 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.011 ml) en DMF (0.10 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización a partir de etanol acuoso dan el compuesto del título como un sólido de color beige. MS (Método D): M+H 505/507 y M- H 503/505.

**Ejemplo 14** 2-amida 1-{{5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

20 Una mezcla de ácido Imidazol- 1- carboxílico [5- (2- ciclopropil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido de color beige.

**Ejemplo 15** 2-amida 1-{{5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

25 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {5- [2- (2- fluoro- fenil)- pirimidin- 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.016 ml) en DMF (0.13 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 441 y M- H 439.

**Ejemplo 16** 2-amida 1-{{5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido azetidín-1,2-dicarboxílico

35 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin- 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (75 mg), amida del ácido azetidín- 2- carboxílico (24 mg) y trietilamina (0.037 ml) en DMF (2 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.90 minutos, M+H 375.2 y M- H 373.3.

**Ejemplo 17** 2-amida 1-{{4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il}-amida} del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

40 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [4- metil- 5- (2- metil- pirimidin- 4- il)- tiazol- 2- il]- amida (27 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.031 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización

a partir de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido blancuzco. HPLC/MS (Método E) Tiempo de Retención 0.73 minutos, M+H 360.9 y M- H 359.0.

**Ejemplo 18** 2-amida 1-[[5-(2-tert-butil-piridin4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

5 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- piridin 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (100 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (42 mg) y trietilamina (0.102 ml) en DMF (2 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método E) Tiempo de Retención 0.98 minutos, M+H 401.9 y M- H 400.1.

10 **Ejemplo 19** 2-amida 1-[[5-(6-imidazol-1-il-piridin2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (6- imidazol- 1- il- piridin 2- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (27 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.027 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método E) Tiempo de Retención 15 0.83 minutos, M+H 411.9 y M- H 409.9.

**Ejemplo 20** 2-amida 1-[[5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

20 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- metoximetil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]-amida (25 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 391 y M- H 389.

25 **Ejemplo 21** 2-amida 1-[[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

30 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- isobutil- pirimidin- 4- il) 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (12 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 403 y M- H 401.

**Ejemplo 22** 2-amida 1-[[5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

35 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- bencil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 437 y M- H 435.

40 **Ejemplo 23** 2-amida 1-[[5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- etil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (25 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 375 y M- H 373.

**Ejemplo 24** 2-amida 1-([5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- ciclopropil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 387 y M- H 385.

**Ejemplo 25** 2-amida 1-([5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- metoximetil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 391 y M- H 389.

**Ejemplo 26** 2-amida 1-([5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metiltiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de ácido Imidazol- 1- carboxílico {5- [2- (2- fluoro- fenil)- pirimidin- 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 441 y M- H 439.

**Ejemplo 27** 2-amida 1-([5-[2-(2,6-dichloro-bencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {5- [2- (2, 6- dicloro- bencil)- pirimidin- 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.011 ml) en DMF (0.07 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 505 y M- H 503.

**Ejemplo 28** 2-amida 1-([5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- isobutil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml) se hace rotar formando

remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 403 y M- H 401.

5 **Ejemplo 29** 2-amida 1-{{5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- bencil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 437 y M- H 435.

**Ejemplo 30** 2-amida 1-{{5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

15 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- etil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (30 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.016 ml) en DMF (0.10 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 375 y M- H 373.

20 **Ejemplo 31** 2-amida 1-{{4-metil-5-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

25 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- trifluorometil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (25 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.012 ml) en DMF (0.07 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 415 y M- H 413.

**Ejemplo 32** 2-amida 1-{{5-(3-tert-butilfenil)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} y ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

30 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (3- tert- butil- fenil)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (13 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (5 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (1.0 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), la evaporación parcial de las fracciones que contienen el componente de tiempo de retención 15.0 minutos, se neutralizan con NaHCO<sub>3</sub>, se extraen con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5X) y se evaporan dando el compuesto del título como un vidrio incoloro. MS (Método E) Tiempo de Retención 2.11 minutos, M+H 401.0 y M- H 399.0.

**Ejemplo 33** 2-amida 1-[(2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

40 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico (2- tert- butil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida (139 mg), amida del ácido (2S, 4R)- 4- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico (73 mg) y trietilamina (0.14 ml) en DMF (2 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de fase reversa (Método A). Las fracciones que contienen el componente de retención 12.3 minutos se evaporan, se agrega NaHCO<sub>3</sub> acuoso, y el sólido formado se recoge por filtración lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La cristalización a partir de

etanol acuoso da el compuesto del título como un sólido blancuzco. HPLC/MS (Método E) Tiempo de Retención 1.59 minutos, M+H 409.8 y M- H 408.0.

**Ejemplo 34** 2-amida 1-[(2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 5 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico (2- tert- butil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida (139 mg), amida del ácido (2S, 4S)- 4- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico (73 mg) y trietilamina (0.14 ml) en DMF (2 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de fase reversa (Método A). Las fracciones que contienen el componente de retención del minuto 12.9 se evaporan, se someten a partición entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrae 4X CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la capa orgánica combinada se evapora y se cristaliza a partir de etanol acuoso para dar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método E) Tiempo de Retención 1.65 minutos, M+H 409.8 y M- H 408.0.

**Ejemplo 35** 2-amida 1-[(2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] trifluoroacetato del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 15 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico (2- tert- butil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida (37 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.037 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la filtración y la evaporación de la purificación de la mezcla de reacción por cristalización desde metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido beige. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 2.21 minutos, M+H 409.9 y M- H 408.1.

**Ejemplo 36** 2-amida 1-[(2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 20 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico (2- tert- butil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida (70 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (28 mg) y trietilamina (0.07 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica por cristalización a partir de metanol acuoso para dar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 2.57 minutos, M+H 407.9 y M- H 406.0.

- 25 **Ejemplo 37** 2-amida 1-[(2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 30 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico (2- tert- butil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida (60 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (24 mg) y trietilamina (0.06 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en fase reversa (Método A). Las fracciones que contienen el componente de retención 15.3 minutos se evaporan, se someten a partición ente NaHCO<sub>3</sub> acuoso y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrae 4X CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la capa orgánica combinada se evapora y se cristaliza a partir de metanol acuoso para dar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 2.48 minutos, M+H 407.9 y M- H 406.0.

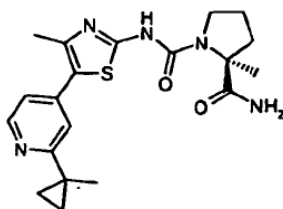
**Ejemplo 38** 2-amida 1-[(2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 35 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico (2- tert- butil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida (60 mg), amida del ácido (2S, 4R)- 4- fluoro- pirrolidin- 2- carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.06 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de fase reversa (Método A). Las fracciones que contienen el componente de retención 15.2 minutos se evaporan, se someten a partición entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrae 3X CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la capa orgánica combinada se evapora y se cristaliza en metanol acuoso con una filtración caliente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 2.42 minutos, M+H 411.8 y M- H 410.0.

**Ejemplo 39** 2-amida 1-([4'-metil-2-(piridin3-ilamino)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

5 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico [4'-metil-2-(piridin3-ilamino)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida (115 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (42 mg) y trietilamina (0.10 ml) en DMF (1.5 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla de reacción es entonces evaporada y el compuesto del título precipitado de metanol y agua para dar un polvo gris. MS (Método D) M+H 444.1 y M- H 442.2.

**Ejemplo 40** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 Se agrega Et<sub>3</sub>N (0.117 mL, 0.84 mmol, 3 eq) a una solución de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-1,2-dihidro-piridin-4-il]-tiazol-2-il} amida (Etapa 40.1) (94 mg, 0.28 mmol) y amida del ácido (S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (Intermediario I) (54 mg, 4.8 mmol, 1.5 eq) en DMF (2 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, se detiene mediante la adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel (DCM/ MeOH, 1: 0 → 94: 6), seguido por trituración en Et<sub>2</sub>O para producir 73 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 400.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.45 (DCM/ MeOH, 9: 1).

15

Etapa 40.1: {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)piridin4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido Imidazol-1-carboxílico

20 Una mezcla de 4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-ilamina (Etapa 40.2) (211 mg, 0.86 mmol) y 1,1'-carbonilodimidazol (210 mg, 1.3 mmol, 1.5 eq) en DCM (10 mL) se agita durante 14 horas a reflujo y se deja enfriar. El precipitado resultante se recoge por filtración para proveer 275 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 338.2 [M- H]<sup>-</sup>.

Etapa 40.2: 4-Metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-ilamina

25 Una mezcla de N-{4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetomida (Etapa 40.3) (565 mg, 7 mmol), una solución acuosa 6N de HCl (3 mL) y EtOH (15 mL) se agita durante 3.5 horas a 85°C, se deja enfriar, se detiene por adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH, 1: 0 → 98: 2) para producir 366 mg de el compuesto del título como un sólido amarillo: ESI- MS: 246.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.40 (DCM/ MeOH, 9: 1).

30 Etapa 40.3: N-{4-Metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-il}-acetomida

35 Una mezcla de 2-acetamido-4-metil-tiazol (405 mg, 2.6 mmol, 1.1 eq), carbonato de cesio (1.54 g, 4.72 mmol, 2 eq), tri-*tert*-butilfosfinio tetrafluoroborato (137 mg, 0.47 mmol, 0.2 eq), paladio (II) acetato (51 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq) y 4-bromo-2-(1-metil-ciclopropil)-piridina (Etapa 40.4) (500 mg, 2.36 mmol) en DMF (10 mL) se agita durante 3.5 horas a 100°C bajo una atmósfera de argón, se deja enfriar, se detiene por adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución

saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH, 1: 0 → 99: 1) para producir 569 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI- MS: 288.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.40 (DCM/ MeOH, 9: 1).

#### Etapa 40.4: 4-Bromo-2-(1-metil-ciclopropil)-piridina

- 5 Una mezcla de 2- (1- metil- ciclopropil) l- 1H- piridin 4- ona (Etapa 40.5) (330 mg, 2.21 mmol) y POBr<sub>3</sub> (700 mg, 2.44 mmol, 1.1 eq) es calentada a 120°C, agitada durante 15 minutos, se deja enfriar, detenida por adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extraída con DCM/ MeOH (9: 1, v/v). La fase orgánica es lavada con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 95: 5) para producir 335 mg de el compuesto del título como un aceite de color amarillo: ESI- MS: 212.0/214.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.39 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.23 (Hex/ EtOAc, 9: 1).

#### Etapa 40.5: 2-(1-Metil-ciclopropil)-1H-piridin4-ona

- 15 Una mezcla de 2- (1- metil- ciclopropil)- pirano- 4- ona (Etapa 40.6) (440 mg, 2.93 mmol) y una solución acuosa al 30% de hidróxido de amonio (100 mL) es agitada durante 1 hora a reflujo, se deja enfriar y se concentra. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1 → 92: 7: 1) para producir 333 mg de el compuesto del título como un sólido amarillo: ESI- MS: 150.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 1.25 min (Sistema 1).

#### Etapa 40.6: 2-(1-Metil-ciclopropil)-pirano-4-ona

- 20 Una mezcla de 1- hidroxil- 5- metoxil- 1- (1- metil- ciclopropil)- penta- 1, 4- dien- 3- ona (Etapa 40.7) (1.07 g, 5.9 mmol) y TFA (0.9 mL, 11.7 mmol, 2 eq) en tolueno (50 mL) es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente y concentrada. La purificación del residuo por cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 0 → 3: 7) provee 442 mg del compuesto del título como un rojo sólido: ESI- MS: 151.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.89 min (Sistema 1) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.19 (Hex/ EtOAc, 1: 1).

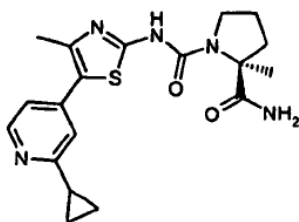
#### Etapa 40.7: 1-Hidroxil-5-metoxil-1-(1-metil-ciclopropil)-penta-1,4-dien-3-ona

- 25 Se agrega gota a gota LiHMDS (1M en THF, 88 mL, 2 eq) a una solución fría (- 78°C) de 4- metoxil- 3- buten- 2-ona (8.8 mL, 88 mmol, 2 eq) en THF (300 mL). Después de 30 minutos de agitación a -78°C, se agrega una solución de cloruro de 1- metil- ciclopropanocarbonilo (Etapa 40.8) (5.19 g, 44 mmol) en THF (100 mL). La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y se detiene por adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El THF se elimina bajo vacío. La mezcla concentrada se extrae con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lava con salmuera (2 x 150 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 0 → 95: 5) para producir 5.68 g del compuesto del título como un aceite color amarillo: ESI- MS: 183.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.32 (Hex/ EtOAc, 9: 1).

#### Etapa 40.8: Cloruro de 1-Metil-ciclopropanocarbonilo

Una mezcla de ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (10 g, 100 mmol) y cloruro de oxalilo (10.49 ml, 120 mmol, 1.2 eq) en CHCl<sub>3</sub> (80 ml) es agitada durante 4 horas a 70 °C. La mezcla de reacción es concentrada para producir 11.8 g de el compuesto del título como un aceite color amarillo el cual se usa sin purificación adicional.

- 35 **Ejemplo 41** 2-amida 1-[[5-(2-ciclopropil-piridin4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



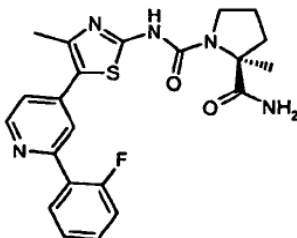
5 El compuesto del título es preparado de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a reflujo. En la Etapa 1.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 85°C. En la Etapa 1.3, es usado 4- cloro- 2- (1- metil- ciclopropil)- piridina (Etapa 41.1) y la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 150°C. Compuesto del título: ESI- MS: 386.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.33 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 41.1: 4-Cloro-2-ciclopropil-piridina

10 El compuesto del título es preparado de acuerdo con una modificación de un procedimiento descrito en la literatura [Comins, D. L.; Mantlo, N. B., Journal of Organic Chemistry, (1985), 50, 4410-4411].

15 Se agrega bromuro de ciclopropilmagnesio (0.5M in THF, 100 mL, 50 mmol, 2.2 eq) en una porción de una suspensión fría (-78°C) de 4-cloropiridina clorhidrato (3.4 g, 22 mmol) en THF (68 mL). Después de 10 minutos de agitación a -78°C, se agrega gota a gota fenil cloroformiato (2.76 mL, 22 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 15 minutos, se deja calentar hasta temperatura ambiente, se detiene mediante la adición de solución acuosa al 20% de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 mL). La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. Al residuo disuelto en tolueno (100 mL), se agrega una solución de o-cloranilo (6 g, 24.2 mmol, 1.1 eq) en AcOH glacial (50 mL). La mezcla de reacción se agita durante 14 horas a temperatura ambiente, se enfría a 0°C, se basifica mediante la adición de una solución acuosa al 10% de NaOH y se filtra a través de una almohadilla de celita. La capa orgánica del filtrado se lava con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrae con una solución acuosa al 10% HCl (3 x 25 mL). Las capas ácidas combinadas se basifican por adición de solución acuosa al 20% de NaOH y se extraen con DCM (3 x 25 mL). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (50 mL), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/MeOH, 1:0 → 99:1) para producir 0.951 g del título del compuesto como un aceite incoloro: ESI-MS: 154.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 1.41 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.85 (DCM/MeOH, 9:1).

25 **Ejemplo 42** 2-amida 1-((5-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin4-il]-4-metil-tiazol- 2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



30 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a reflujo. En la Etapa 40.3, se usa 4- cloro- 2- (2- fluorofenilo)-

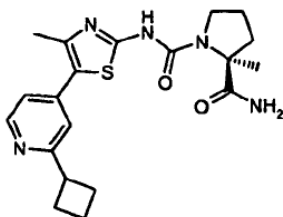


piridina (Etapa 42.1) y la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 150°C. Compuesto del título: ESI- MS: 440.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.85 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.36 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 42.1: 4-Cloro-2-(2-fluoro-fenil)-piridina

5 Una mezcla de ácido 2- fluorofenilborónico (141 mg, 1 mmol, 1.2 eq) en EtOH (1 mL) es agrega una mezcla de 4-cloro-2- yodo- piridina [Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y., European Journal of Organic Chemistry (2001), (3), 603- 606] (200 mg, 0.84 mmol), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (18 mg, 0.025 mmol, 0.03 equiv) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (solución 2 M en H<sub>2</sub>O, 1.68 mL, 3.36 mmol, 4 equiv) en tolueno (2 mL) a 105°C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 105 °C durante 1 hora, se deja enfriar a temperatura ambiente, se detiene por adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 0 → 97: 3) para producir 127 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 208.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 4.66 min (Sistema 1) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.27 (Hex/ EtOAc. 9: 1).

**Ejemplo 43** 2-amida 1-([5-(2-ciclobutil-piridin4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



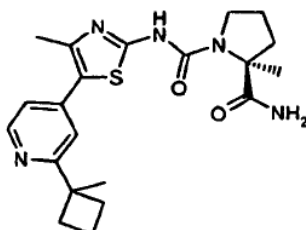
15

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, diluida con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C, enfriada, diluida con EtOAc y H<sub>2</sub>O, filtrada a través de una almohadilla de celita y extraída con EtOAc. Después de secada y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado por trituración en Et<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 80°C. En la Etapa 40.7, 4- metoxi- 3- buten- 2- ona en THF es agregada a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de ciclobutilcarbonilo en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 18 horas.

20

Compuesto del título: ESI- MS: 400.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.55 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.37 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 89: 10: 1).

**Ejemplo 44** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(1-metil-ciclobutil)-piridin4-il]-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



25

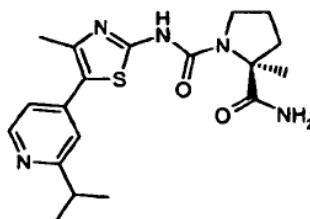
El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, se detiene por dilución con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 100°C, diluida con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. Después de secada y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 4). En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 80°C. En la Etapa 40.7, 4- metoxi-3- buten- 2- ona (50 mmol) en THF (100 mL) es agregado a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS (1M en THF, 100 mL) en THF (200 mL). Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1- metil- ciclobutano (Etapa 44.1) y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 18 horas.

Compuesto del título: ESI- MS: 414.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.72 min (Sistema 1) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.13 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

Etapa 44.1: Cloruro de 1-Metil-ciclobutanocarbonilo

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.8 pero usando ácido 1- metil-ciclobutanocarboxílico [Cowling, S. J.; Goodby, J. W., Chemical Communications, (2006), (39), 4107-4109].

**Ejemplo 45** 2-amida 1-([5-(2-isopropil-piridin4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



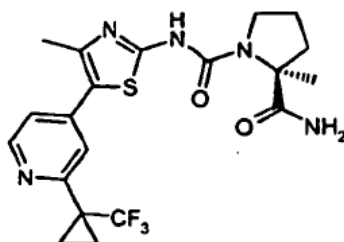
El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 16 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C. En la Etapa 1.3, es usado 4- cloro- 2- isopropil- piridina (Etapa 45.1). La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 150°C, diluida con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. Después de secado y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 25: 75).

Compuesto del título: ESI- MS: 388.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.39 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.15 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

**Etapa 45.1:** 4-Cloro-2-isopropil-piridina

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 41.1 pero usando cloruro de cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF): ESI-MS: 156.0 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.32 (DCM).

**Ejemplo 46** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

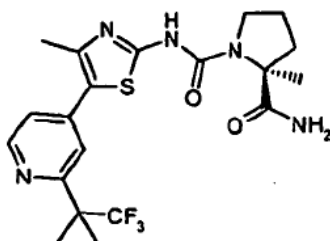


5 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C. En la Etapa 40.4, es usado 1, 2- dicloroetano (2.55 mL per mmol of piridin 4- ona) como el solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 83°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 65°C. En la Etapa 40.7, es usado cloruro de 1- trifluorometil- ciclopropanocarbonilo (Etapa 46.1). Compuesto del título: ESI- MS: 453.9 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.89 min (Sistema 1) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.30 (DCM/ MeOH, 9: 1).

10 Etapa 46.1: Cloruro de 1-Trifluorometil-ciclopropanocarbonilo

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.8 pero usando ácido 1- trifluorometilciclopropanocarboxílico.

**Ejemplo 47** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiloetil)-piridin4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



15

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, se usa N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 2.5 horas a 120°C. En la Etapa 40.4, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 83°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 65°C. En la Etapa 40.6, el producto crudo no se purifica. En la Etapa 40.7, es usado cloruro de 3, 3, 3- trifluoro- 2, 2- dimetil- propionilo (Etapa 47.1).

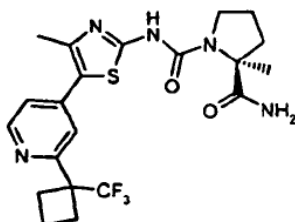
20

Compuesto del título: ESI- MS: 456.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.25 min (Sistema 1) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.31 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 47.1: Cloruro de 3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propionilo

25 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.8 pero usando ácido 3, 3, 3- trifluoro-2, 2- dimetil- propiónico.

**Ejemplo 48** 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-piridin4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



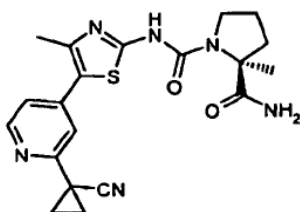
5 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenido por dilución con DCM/H<sub>2</sub>O y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 6 horas a 120°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, filtrada a través de una almohadilla de celita y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.4, es usado 1, 2-diclorometano (2.26 mL por mmol de piridin 4-ona) como solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. En la Etapa 40.6, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 1.7, 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF es agregado a una solución fría (-78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1-trifluorometil-ciclobutanocarbonilo (Etapa 48.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 18 horas y extraída con EtOAc después de ser detenida.

15 Compuesto del título: ESI- MS: 468.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.16 min (Sistema 1) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.21 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 91.5: 7.5: 1).

Etapa 48.1: Cloruro de 1-Trifluorometil-ciclobutanocarbonilo

20 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 1.8 pero usando ácido 1-trifluorometilciclobutanocarboxílico and agitando la mezcla de reacción durante 2 horas a reflujo.

**Ejemplo 49** 2-amida 1-({5-[2-(1-ciano-ciclopropil)-piridin4-il]-4-metiltiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



25 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.1, es usado 1-[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclopropanocarbonitrilo (Etapa 49.1) y la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a reflujo.

Compuesto del título: ESI- MS: 411.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.16 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.14 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

## Etapa 49.1: 1-[4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin2-il]-ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido {5-[2-(1-ciano-ciclopropil)-piridin 4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-carbámico (Etapa 49.2) (295 mg), DCM (4 mL) y TFA (1 mL) es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente y luego concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1) para producir 182 mg del compuesto del título: ESIMS: 257.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.54 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.30 ((DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

Etapa 49.2: *tert*-butil éster del ácido {5-[2-(1-Ciano-ciclopropil)-piridin4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-carbámico

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.3, pero usando 1-(4-bromopiridin 2-il)-ciclopropanocarbonitrilo (Etapa 49.3) y *tert*-butil éster del ácido (4-metil-tiazol-2-il)-carbámico (Etapa 49.4). La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. El producto crudo es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 1) para producir 122 mg del título del compuesto como un sólido blanco: ESI- MS: 357.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 4.86 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.29 (Hex/ EtOAc, 1: 1).

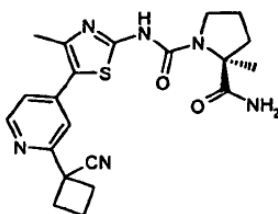
## Etapa 49.3: 1-(4-Bromo-piridin2-il)-ciclopropanocarbonitrilo

Se agrega gota a gota LiHMDS (1M en tolueno, 17.6 mL, 17.6 mmol, 3.1 eq) a una mezcla fría (-5°C) de 4-bromo-2-fluoro-piridina [Marsais, F. et al, Journal of Organic Chemistry, (1992), 57, 565- 573] (1 g, 5.7 mmol), ciclopropanocarbonitrilo (1.25 mL, 17 mmol, 3 eq), tamices moleculares 4 A y tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante 16 horas, se vierte en H<sub>2</sub>O y se filtra. El filtrado se diluye con EtOAc/H<sub>2</sub>O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 9: 1), para producir 620 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 223.1/225.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 4.22 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.25 (Hex/ EtOAc, 9: 1).

Etapa 49.4: *tert*-butil éster del ácido (4-Metil-tiazol-2-il)-carbámico

Una solución de di-*tert*-butil- dicarbonato (21 g, 96.5 mmol, 1.1 eq) en *t*-BuOH (50 mL) es agregada a una solución de 4-metil-2-aminotiazol (10 g, 87.7 mmol) y DMAP (1.1 g, 8.8 mmol, 0.1 eq) en *t*-BuOH (50 mL). La mezcla de reacción es agitada durante 72 horas a temperatura ambiente y concentrada. El residuo es diluido con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraído con EtOAc. La fase orgánica es lavada con H<sub>2</sub>O y salmuera, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH, 98: 2), para producir 15.2 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 215.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.43 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.30 (DCM/ MeOH, 98: 2).

**Ejemplo 50:** 2-amida 1-({5-[2-(1-ciano-ciclobutil)-piridin4-il]-4-metiltiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En la Etapa 40. Es utilizado 1, 1-[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin 2-il]-ciclobutanocarbonitrilo (Etapa 50.1) y la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a reflujo.

Compuesto del título: ESI- MS: 425.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.35 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 50.1: 1-[4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin2-il]-ciclobutanocarbonitrilo

5 Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido {5- [2- (1- ciano- ciclobutil)- piridin 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il)- carbámico (Etapa 50.2) (300 mg), DCM (5 mL) y TFA (1 mL) es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente, detenida por adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y extraída con DCM. La fase orgánica es lavada con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH, 1: 0 → 96: 4) para producir 181 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI- MS: 271.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.48 min (Sistema 1) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.45 (DCM/ MeOH, 9: 1) .

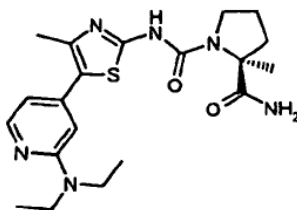
Etapa 50.2: *tert*-butil éster del ácido {5-[2-(1-Ciano-ciclobutil)-piridin4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-carbámico

10 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.3, pero usando 1- (4-bromopiridin 2- il)- ciclobutanocarbonitrilo (Etapa 50.3) y *tert*- butil éster del ácido (4- metil- tiazol- 2- il)- carbámico (Etapa 17.4). La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 100°C. Compuesto del título: ESI- MS: 371.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 4.86 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.66 (Hex/ EtOAc, 1: 1).

Etapa 50.3: 1-(4-Bromo-piridin2-il)-ciclobutanocarbonitrilo

15 Se agrega gota a gota LiHMDS (1M en tolueno, 17.7 mL, 17.7 mmol, 3.1 eq) a una solución fría (- 5°C) de 4- bromo- 2- fluoro- piridin [Marsais, F. et al, Journal of Organic Chemistry, (1992), 57, 565- 573] (1 g, 5.7 mmol) y ciclobutanocarbonitrilo (1.39 g, 17.1 mmol, 3 eq) en tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se deja en calentamiento hasta temperatura ambiente, se agita durante 5 horas, se detiene por adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 0 → 95: 5) para producir 933 mg del compuesto del título como un aceite color amarillo: ESI- MS: 237.0/239.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 4.27 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.30 (Hex/ EtOAc, 9: 1).

**Ejemplo 51** 2-amida 1-{{5-(2-dietilamino-piridin4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



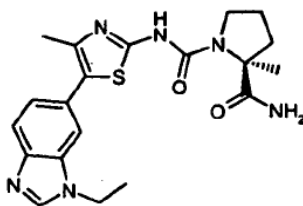
25 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con DCM/H<sub>2</sub>O y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 100°C y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.3, se usa dietil- (4- yodo- piridin 2- il)- amina (Etapa 51.1). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 120°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, filtrada a través de una almohadilla de celita y extraída con EtOAc.

30 Compuesto del título: ESI- MS: 417.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.66 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.30 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 91.5: 7.5: 1).

Etapa 51.1: Dietil-(4-yodo-piridin2-il)-amina

5 Una mezcla de 2- fluoro- 4- yodopiridina (2 g, 8.97 mmol), dietil amino (2.77 ml, 26.9 mmol, 3 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.48 g, 17.94 mmol, 2 eq) en DMF (20 mL) es agitada durante 18 horas a 100°C, se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye con EtOAc/H<sub>2</sub>O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica es lavada con H<sub>2</sub>O y salmuera, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/Et<sub>2</sub>O, 98: 2) para producir 2.3 g del compuesto del título como un sólido color amarillo: ESI- MS: 277.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.52 (Hex/Et<sub>2</sub>O, 98: 2) .

**Ejemplo 52** 2-amida 1-([5-(3-etil-3H-benzimidazol-5-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 15 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, 6- bromo- 1- etil- 1H-benzimidazol (Etapa 52.1) y la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a 120°C.

Compuesto del título: ESI- MS: 413.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.23 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.28 (DCM/ MeOH, 9: 1) .

15 Etapa 52.1: 6-Bromo-1-etil-1H-benzimidazol

Una mezcla de 4- bromo- N\*2\*- etil- benceno- 1, 2- diamina (Etapa 52.2) (2 g, 9.3 mmol) y trietilortoformiato (15.5 mL, 93 mmol, 10 eq) es agitada durante 1 hora a 148°C, se deja enfriar y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH, 1: 0 → 98: 2) para producir 2.05 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESIMS: 225.1/227.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.31 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.58 (DCM/ MeOH, 9: 1).

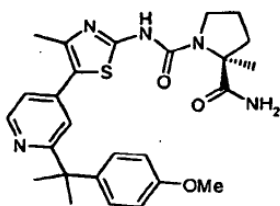
20 Etapa 52.2: 4-Bromo-N\*2\*-etil-benceno-1,2-diamina

25 Una suspensión de (5- bromo- 2- nitro- fenil)- etil- amina (Etapa 52.3) (6 g, 24.48 mmol) y níquel Raney (2 g) en MeOH/THF (1: 1 v/v, 600 mL) es agitada durante 9 horas a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción es filtrada a través de una almohadilla de celita y se concentra. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 95: 5 → 85: 15) para producir 4.51 g del compuesto del título como un aceite negro: ESI- MS: 213.1/215.1 [M- H]<sup>-</sup>; t<sub>R</sub> = 2.53 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.57 (Hex/ EtOAc, 1: 1).

Etapa 52.3: (5-Bromo-2-nitro-fenil)-etil-amina

Una mezcla de 4- bromo- 2- fluoro- nitrobenzoceno (6 g, 27.3 mmol), metilamina (2M en MeOH, 34.1 mL, 68.2 mmol, 2.5 eq) y EtOH (80 mL) es agitada durante 15 horas a 85°C, se deja enfriar y se concentra. El residuo es purificado por trituración para producir 6 g del compuesto del título como un sólido amarillo: t<sub>R</sub> = 5.13 min (Sistema 1).

30 **Ejemplo 53** 2-amida 1-([5-[2-[1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piridin4-il]-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



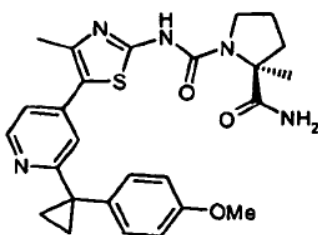
El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, detenida por solución con EtOAc/H<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 100°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.4, es usado 1, 2-dicloroetano (4.3 mL por mmol de piridin 4-ona) como un solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 23 horas a 80°C. En la Etapa 40.6, la mezcla de reacción es agitada durante 21 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.7, 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF es agregada a una solución fría (-78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionil (Etapa 53.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 18 horas.

Compuesto del título: ESI-MS: 494.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.32 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.18 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

Etapa 53.1: Cloruro de 2-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-propionil

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.8 pero usando ácido 2-(4-metoxifenil)-2-metil-propiónico y agitando la mezcla de reacción durante 3 horas a reflujo.

**Ejemplo 54** 2-amida 1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropilo]-piridin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 21 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 5 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 100°C. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 6 horas a 100°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.4, se usa 1, 2-dicloroetano (4.3 mL por mmol de piridin 4-ona) como solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo, es vertida en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extraída con DCM. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a 80°C. En la Etapa 40.6, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.7, 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF es agregada a una solución fría (-78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonilo (Etapa 54.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 16 horas.

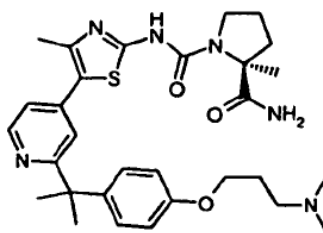


Compuesto del título: ESI- MS: 492.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.21 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.24 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

Etapas 54.1: Cloruro de 1-(4-Metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonilo

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Etapa 40.8 pero utilizando ácido 1-(4- metoxifenilo)- ciclopropilcarboxílico y agitando la mezcla de reacción durante 3 horas a reflujo.

- 5 **Ejemplo 55** 2-amida 1-[[5-(2-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1-metil-etil]-piridin4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



- 10 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4.5 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 7 horas a 100°C. En la Etapa 40.3, es utilizado (3- {4- [1- (4- bromo- piridin 2- il)- 1- metil- etil]- fenoxi}- propil)- dimetil- amina (Etapa 55.1). La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc.

Compuesto del título: ESI- MS: 565.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.55 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.08 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

- 15 Etapas 55.1: (3-{4-[1-(4-Bromo-piridin2-il)-1-metil-etil]-fenoxi}-propil)-dimetil-amina

- 20 Se agrega hidróxido de sodio (los gránulos son molidos finamente, 0.488 g, 12.2 mmol, 5 eq) a una solución de 4- [1- (4- bromo- piridin 2- il)- 1- metil- etil]- fenol (Etapa 55.2) (0.714 g, 2.44 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agrega clorhidrato de 3- Dimetilamino- 1- propilcloruro (0.611 g, 3.87 mmol, 1.6 eq). La mezcla de reacción se calienta a 90°C, se agita durante 10 horas, se deja enfriar, se diluye con EtOAc/H<sub>2</sub>O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1) para producir 0.398 g del compuesto del título como un aceite impuro de color marrón el cual se usa sin purificación adicional: ESI- MS: 377.1/379.0 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.22 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

Etapas 55.2: 4-[1-(4-Bromo-piridin2-il)-1-metil-etil]-fenol

- 25 Se agrega gota a gota BBr<sub>3</sub> (1 M en DCM, 23 mmol, 8 eq) a una solución fría (0°C) de 4- bromo- 2- [1- (4- metoxifenil)- 1- metil- etil]- piridina (Etapa 55.3) (0.878 g, 2.87 mmol) en DCM (42 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0°C, se deja calentar hasta temperatura ambiente, se agita durante 18 horas, se enfría a 0°C y se detiene por adición de MeOH anhidro. La mezcla se concentra, se diluye con una solución acuosa 6M de HCl, se agita durante 1 hora, se neutraliza a pH 7 y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo se usa sin purificación.

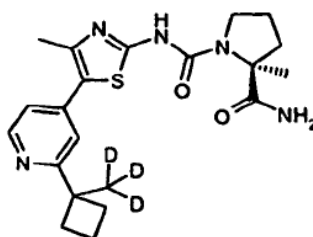
Etapas 55.3: 4-Bromo-2-[1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piridina

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en las Etapas 40.4 a 40.7 pero con las siguientes modificaciones. En la Etapa 40.4, es utilizado 1, 2- dicloroetano (4.3 mL por mmol de piridin 4- ona) como

solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo, vertida en una solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y extraída con DCM. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 23 horas a  $80^\circ\text{C}$ . En la Etapa 40.6, la mezcla de reacción es agitada durante 21 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.7, es adicionado 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF a una solución fría ( $-78^\circ\text{C}$ ) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionilo (Etapa 53.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 16 horas.

Compuesto del título: ESI- MS: 306.0/308.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_{\text{R}} = 3.94$  min (Sistema 1); TLC:  $R_f = 0.55$  (Hex/ EtOAc, 7: 3).

**Ejemplo 56** 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(1- $d_3$ -metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con DCM/ $\text{H}_2\text{O}$ , y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a  $100^\circ\text{C}$ . En la Etapa 40.3, el catalizador de paladio es agregado a la mezcla calentada de los reactivos restantes y la mezcla resultante es agitada durante 1 hora a  $120^\circ\text{C}$ , diluida con EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$  y extraída con EtOAc. Después del secado y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 4). En la Etapa 40.4, la mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos a  $120^\circ\text{C}$ . En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a  $80^\circ\text{C}$ . En la Etapa 40.7, es agregado 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF a una solución fría ( $-78^\circ\text{C}$ ) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1- $d_3$ -metil-ciclobutano (Etapa 56.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 16 horas.

15

20

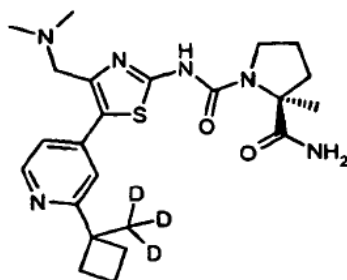
Compuesto del título: ESI- MS: 417.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_{\text{R}} = 2.72$  min (Sistema 1); TLC:  $R_f = 0.21$  (DCM/ MeOH/ $\text{NH}_3^{\text{aq}}$ , 91.5: 7.5: 1).

Etapa 56.1: Cloruro de 1- $d_3$ -Metil-ciclobutanocarbonilo

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.8 pero usando ácido 1- $d_3$ -metilciclobutanocarboxílico que es preparado de acuerdo con un procedimiento descrito [Cowling, S. J.; Goodby, J. W., Chemical Communications, (2006), (39), 4107- 4109] pero usando  $d_3$ -metil- yoduro.

25

**Ejemplo 57** 2-amida 1-({4-dimetilaminometil-5-[2-(1- $d_3$ -metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, es detenida por dilución con DCM/H<sub>2</sub>O y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, es usado N-{4-dimetilaminometil-5-[2-(1-*d*<sub>3</sub>-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetomida (Etapa 57.1). La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 100°C.

Compuesto del título: ESI- MS: 460.1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.15 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 89: 10: 1).

Etapa 57.1: N-{4-Dimetilaminometil-5-[2-(1-*d*<sub>3</sub>-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetomida

Una mezcla de N-{4-bromometil-5-[2-(1-*d*<sub>3</sub>-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetomida (Etapa 57.2) (150 mg, 0.391 mmol), clorhidrato de dimetilamina (38.3 mg, 0.470 mmol, 1.2 eq) y carbonato de cesio (293 mg, 0.900 mmol, 2.3 eq) en DMF (2 mL) es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, diluida con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. La fase orgánica es lavada con H<sub>2</sub>O y salmuera, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada. El residuo es purificado por trituración Et<sub>2</sub>O para producir 89 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 348.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 57.2: N-{4-Bromometil-5-[2-(1-*d*<sub>3</sub>-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetomida

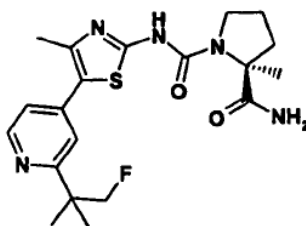
Se agrega NBS (554 mg, 3.06 mmol, 1.1 eq) a una solución de N-{4-metil-5-[2-(1-*d*<sub>3</sub>-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetomida (Etapa 57.3) (846 mg, 2.78 mmol) en CCl<sub>4</sub> (20 mL) y CHCl<sub>3</sub> (16 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 4) para producir 572 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido: ESI- MS: 383.0/ 385.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.12 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.45 (Hex/ EtOAc, 1: 4).

Etapa 57.3: N-{4-Metil-5-[2-(1-*d*<sub>3</sub>-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetomida

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en Las Etapas 40.3 a 40.7 pero con las siguientes modificaciones. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 120°C y detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 80°C y no se realiza la trituración en MeOH. En la Etapa 40.7, es agregado 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF a una solución fría (-78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1-*d*<sub>3</sub>-metilciclobutano (Etapa 56.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 16 horas.

Compuesto del título: ESI- MS: 305.2 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.24 (Hex/ EtOAc, 1: 4).

**Ejemplo 58** 2-amida 1-((5-[2-(2-fluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



5 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 100°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a 120°C. En la Etapa 40.4, la mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 70°C. En la Etapa 40.6, el producto crudo no es purificado. En la Etapa 40.7, es usado cloruro de 3- fluoro- 2, 2- dimetil- propionilo (Etapa 58.1).

Compuesto del título: ESI- MS: 420.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.50 minutos (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.31 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 58.1: Cloruro de 3-Fluoro-2,2-dimetil-propionilo

10 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Etapa 44.1 pero usando ácido 3-fluoro- 2,2-dimetil- propiónico (Etapa 58.2).

Etapa 58.2: Ácido 3-Fluoro-2,2-dimetil-propiónico

15 Una solución de metil éster del ácido 6.9 g (38.6 mmol) 3- fluoro- 2, 2- dimetil- propiónico en 30 mL de metanol es tratada con 38.6 mL (77 mmol) 2N NaOH y la mezcla calentada a reflujo durante 3 horas. La mezcla es enfriada a temperatura ambiente y el solvente evaporado. El residuo es sometido a partición entre agua y DCM. La fase acuosa es acidificada mediante la adición de 50 mL de HCl 2N y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con salmuera, secada con sulfato de sodio y evaporada. El residuo incoloro es agitado con hexanos, el material insoluble es eliminado por filtración y el filtrado es evaporado para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ESI- MS: 119.0 [M- H]<sup>-</sup>.

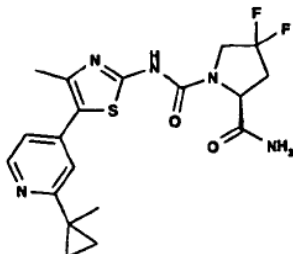
Etapa 58.3: Metil éster del ácido 3-Fluoro-2,2-dimetil-propiónico

20 27 mL de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF es agregada lentamente y bajo enfriamiento con hielo a una solución de 7.25 g (27.4 mmol) de metil éster del ácido 2, 2- dimetil- 3- trifluorometanosulfonilo- propiónico en 150 mL de THF. La solución resultante es agitada 6 horas a 0 °C y luego 10 horas a temperatura ambiente. El solvente es evaporado cuidadosamente y el residuo sometido a partición entre DCM y salmuera. La fase orgánica es lavada con salmuera, secada con sulfato de sodio y evaporada cuidadosamente. El aceite de color marrón es destilado en un horno Kugelrohr (temperatura del horno de 120 a 150 °C) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro.

Etapa 58.4: Metil éster del ácido 2,2-Dimetil-3-trifluorometanosulfonilo- propiónico

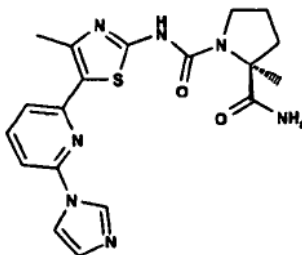
30 A una solución de metil éster del ácido 3- hidroxil- 2, 2- dimetil- propiónico 3.64 g (27.5 mmol) y (4.82 mL, 41.3 mmol) 2, 6- lutidina en 50 mL de DCM seco es agregado lentamente anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (5.12 mL, 30.3 mmol) a - 70°C y bajo nitrógeno. La solución amarilla es agitada 5 minutos a -70 °C luego el baño de enfriamiento es retirado y la mezcla es agitada 3 horas a temperatura ambiente. El color cambia de amarillo a naranja a marrón. Es agregado DCM (50 mL) y la solución es lavada dos veces con HCl 2 N, secada con sulfato de sodio y evaporada hasta sequedad. El residuo marrón es secado bajo vacío y el compuesto del título usado sin purificación adicional. TLC: R<sub>f</sub> = 0.72 (EtOAc/ hexanos 1: 2).

**Ejemplo 59** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-4,4-Difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



- 5 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero usando amida del ácido (S)- 4, 4- Difluoropirrolidin-2- carboxílico. Compuesto del título: polvo amarillo; ESI- MS: 422.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> 4.26 min (Sistema 2); TLC: R<sub>f</sub> = 0.26 (EtOAc) .

**Ejemplo 60** 2-amida 1-[[5-(6-imidazol-1-il-piridin2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



- 10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (6- imidazol- 1- il- piridin 2- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (28 mg), amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.027 ml) en DMF (1 ml) se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método B) Tiempo de Retención 2.09 minutos, M+H 411.9 y M- H 409.9.

- 15 Etapa 60.1: Ácido Imidazol-1-carboxílico [5-(6-imidazol-1-il-piridin2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

Es agregado diimidazol carbonilo (17 mg) a una solución de 5- (6- imidazol- 1- il- piridin 2- il)- 4- metil- tiazol-2-ilamina (26 mg) en DMF (1 ml) y agitado a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción es entonces filtrada para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

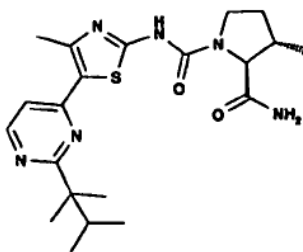
Etapa 60.2: 5-(6-Imidazol-1-il-piridin2-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

- 20 Es agregado ácido clorhídrico concentrado (0.3 ml) a N- [5- (6- imidazo)- 1- il- piridin 2- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- acetomida (30 mg) en etanol (2 ml) y calentado a reflujo durante 3 horas y luego dejado durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es evaporada y sometida a partición entre solución de bicarbonato de sodio acuoso y metanol al 10% en diclorometano, extrayendo un 4X adicional con metanol al 10% en diclorometano. La evaporación de las capas orgánicas combinadas da el compuesto del título el cual es usado en la Etapa. 60.1 sin purificación adicional.

- 25 Etapa 60.3: N-[5-(6-Imidazol-1-il-piridin2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetomida

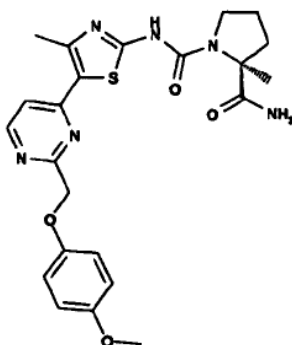
Se burbujea argón a través de una mezcla de 5- yodo- 2- acetilamino- 4- metiltiazol (312 mg), ácido 6- imidazol- 1- il) piridina- 2- borónico (600 mg), 1, 1'- bis (difenilfosfino) ferrocenodichloro paladio (II) diclorometano (45 mg), carbonato de sodio (594 mg), agua (3.1 ml) y dimetoxietano (3.1 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de calentar durante 45 minutos a 85 °C en un aparato microondas Biotage Initiator™. La mezcla de reacción se evapora y se somete a partición entre solución de bicarbonato de sodio acuoso y metanol al 10% en diclorometano, extrayendo un 2X adicional con metanol al 10% en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporan, se purifican por cromatografía preparativa de fase reversa y las fracciones que contienen el componente de 12.8 minutos se combinan y se evaporan. La partición entre solución de bicarbonato de sodio acuoso y metanol al 10% en diclorometano, extrayendo un 2X adicional con metanol al 10% en diclorometano es seguido por cromatografía en fase normal, eluyente: 4: 1 acetato de etilo: metanol, que da el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC/MS (Método A) Tiempo de Retención 1.39 minutos, M+H 300.

**Ejemplo 61** 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (2S,3S)-3-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- (1, 1, 2- trimetil- propil)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (30 mg), amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.014 ml) en DMF (0.08 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 431 y M- H 429.

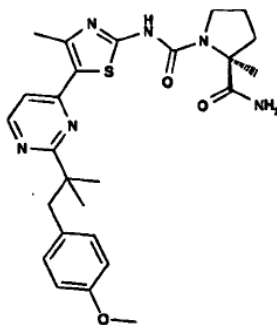
**Ejemplo 62** 2-amida 1-({5-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {5- [2- (4- metoxi- fenoximetil)- pirimidin- 4- il]- 4- metiltiazol- 2- il}- amida (30 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.012 ml) en DMF (0.07 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por

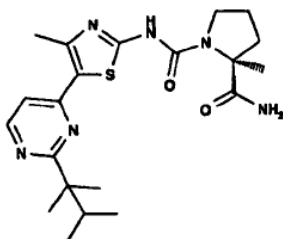
cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 483 y M- H 481.

5 **Ejemplo 63** 2-amida 1-[(5-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



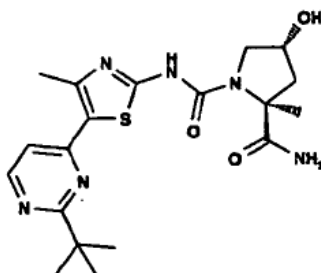
10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico (5- {2- [2- (4- metoxi- fenil)- 1, 1- dimetil- etil]- pirimidin- 4- il}- 4- metil- tiazol- 2- il)- amida (30 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (9.4 mg) y trietilamina (0.011 ml) en DMF (0.07 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 509 y M- H 507.

**Ejemplo 64** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (2S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



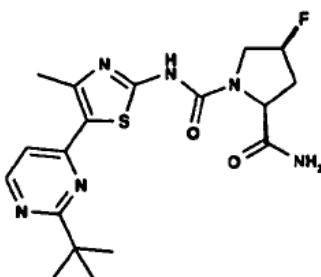
15 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- (1, 1, 2- trimetil- propil)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il)- amida (30 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.014 ml) en DMF (0.08 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 431 y M- H 429.

**Ejemplo 65** 2-amida 1-[[5-(2-tert-butil-pirimidin-4 il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



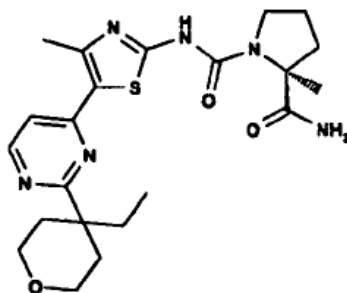
5 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-tert-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (153 mg), amida del ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (71 mg) y trietilamina (0.156 ml) en DMF (2 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada y luego purificada por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a etanol al 10% en acetato de etilo y el compuesto del título es obtenido como un sólido blanco después de una etapa adicional de cristalización desde metanol acuoso. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.13 minutos, M+H 418.9 y M- H 417.1.

**Ejemplo 66** 2-amida 1-([5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (2S,4S)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-tert-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (34 mg), amida del ácido (2S, 4S)-4-fluoro-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (14 mg) y trietilamina (0.035 ml) en DMF (1 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada y la cristalización de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.21 minutos, M+H 406.9 and MH 404.9.

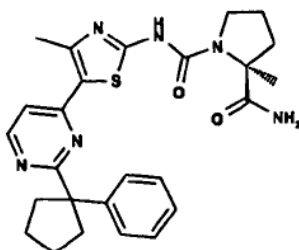
15 **Ejemplo 67** 2-amida 1-([5-[2-(4-etil-tetrahidro-pirano-4-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico





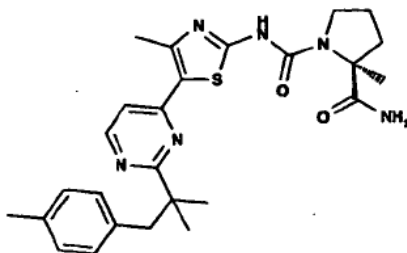
Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {5- [2- (4- etil- tetrahydro- pirano- 4- il)- pirimidin- 4- il]- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (18 mg) y trietilamina (0.021 ml) en DMF (0.13 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 459 y M- H 457.

**Ejemplo 68** 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(1-fenil-ciclopentilo)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



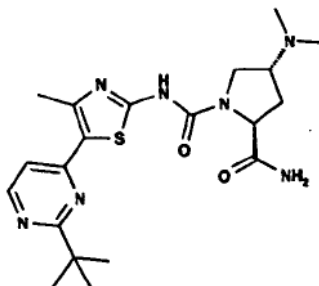
10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- (1- fenil- ciclopentilo)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il]- amida (60 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.13 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido. MS (Método D) M+H 491 y M- H 489.

**Ejemplo 69** 2-amida 1-({5-[2-(1,1-dimetil-2-p-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



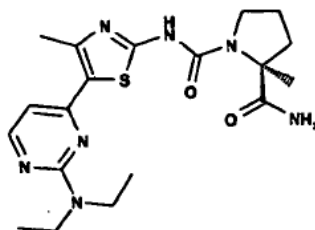
20 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {5- [2- (1, 1- dimetil- 2- p- tolil- etil)- pirimidin- 4- il]- 4- metiltiazol- 2- il]- amida (40 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido. MS (Método D) M+H 493 y M- H 491.

25 **Ejemplo 70** 2-amida 1-{{5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



5 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-tert-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (50 mg), amida del ácido (2S, 4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada y la cristalización de metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 0.90 minutos, M+H 432.1 y MH 430.3.

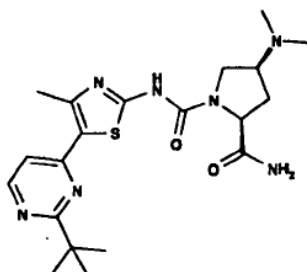
**Ejemplo 71** 2-amida 1-[[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida (40 mg), amida del ácido (2S, 4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se agita a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 418 y M- H 416.

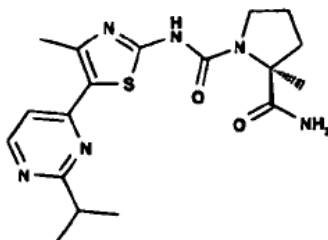
15

**Ejemplo 72** 2-amida 1-[[5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (2S,4S)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



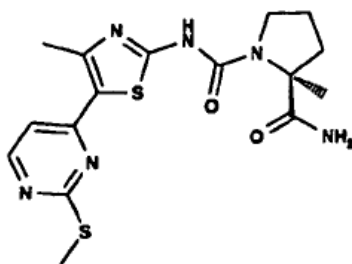
Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- tert- butil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2S, 4S)- 4- dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo/ blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 0.93 minutos, M+H 432.1 y M- H 430.2.

**Ejemplo 73** 2-amida 1-([5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



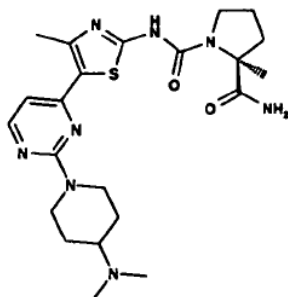
Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- isopropil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il]- amida (40 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.12 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 389 y M- H 387.

**Ejemplo 74** 2-amida 1-([4-metil-5-(2-metilosulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



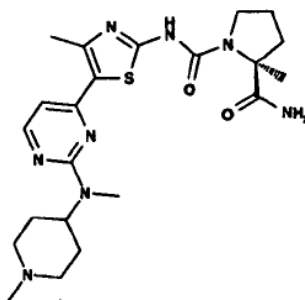
Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- metilosulfanil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il]- amida (1.41 g), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (0.59 g) y trietilamina (0.71 ml) en DMF (4.2 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora y luego se somete a partición entre agua y metanol al 5% en diclorometano, las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar el compuesto del título como un sólido naranja el cual se usa sin purificación adicional. MS (Método D) M+H 393 y M- H 391.

**Ejemplo 75** 2-amida 1-([5-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



5 Una mezcla de 2- amida 1- { [5- (2- metanosulfanilo- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida} (50 mg), 4- (dimetilamino)- piperidina del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (78 mg) y 1, 4- dioxano es calentada a 80° C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada es entonces purificada por cromatografía en fase reversa (Método B), las fracciones son pasadas a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título. MS (Método D) M+H 473 y M- H 471.

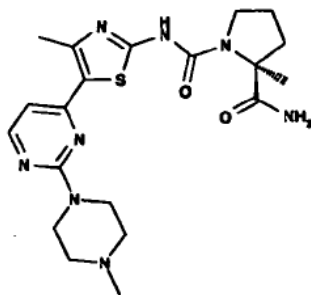
**Ejemplo 76** 2-amida 1-[(4-metil-5-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-il}-tiazol-2-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10

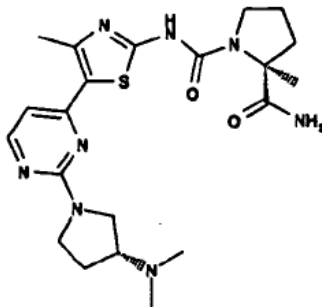
El compuesto del título es preparado de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que es utilizado 1- metil- 4- (metilamino)-piperidin en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidin. El compuesto del título se obtiene como un sólido. MS (Método D) M+H 473.

15 **Ejemplo 77** 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



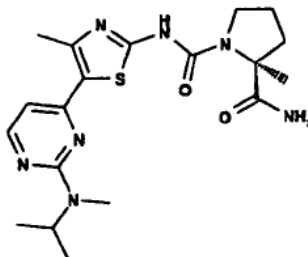
El compuesto del título es preparado de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que es utilizado N- metilpiperazina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidin. El compuesto del título es obtenido como un sólido. MS (Método D) M+H 445 y M- H 443.

5 **Ejemplo 78** 2-amida 1-({5-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



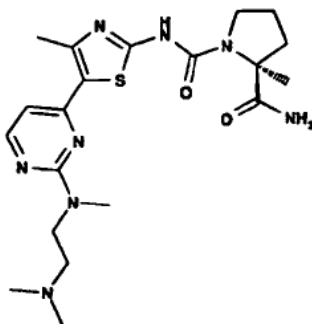
El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa (R)- (+)- 3- (dimetilamino)-pirrolidin en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidin. El compuesto del título se obtiene como un sólido. MS (Método D) M+H 459 y M- H 457.

10 **Ejemplo 79** 2-amida 1-({5-[2-(isopropil-metil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



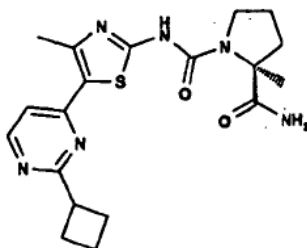
15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa (R)- (+)- 3- (dimetilamino)-pirrolidina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 418 y M- H 416.

**Ejemplo 80** 2-amida 1-[(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



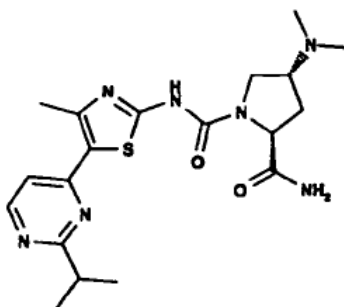
El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa (R)- (+)- 3- (dimetilamino)-pirrolidina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidin. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 447.

- 5 **Ejemplo 81** 2-amida 1-{{[5-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol- 2-il]-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



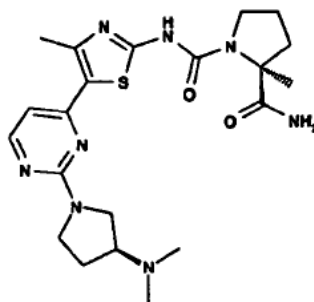
- 10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- ciclobutil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (42 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 401 y M- H 399.

- 15 **Ejemplo 82** 2-amida 1{{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



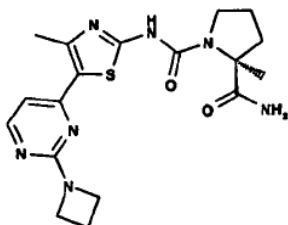
5 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (40 mg), amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 418 y M- H 416.

**Ejemplo 83** 2-amida 1-({5-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



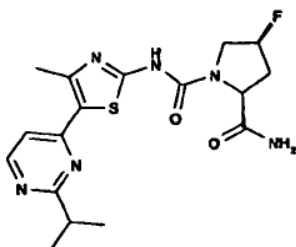
10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa (S)- (+)- 3- (dimetilamino)-pirrolidina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido. MS (Método D) M+H 459 y M- H 457.

**Ejemplo 84** 2-amida 1-({5-(2-azetidín-1-il-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



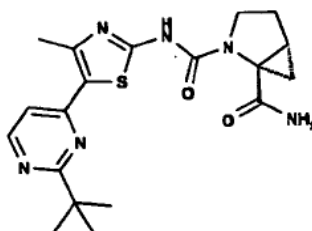
15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa azetidina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido. MS (Método D) M+H 402.

**Ejemplo 85** 2-amida 1-({5-(2-isopropil-pirrimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (2S,4S)-4-Fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



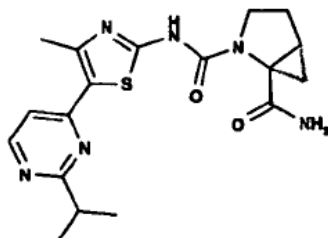
5 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (50 mg), amida del ácido (2S, 4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.026 ml) en DMF (0.15 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido. MS (Método D) M+H 393 y M- H 391.

**Ejemplo 86** 1-amida 2-{{5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico



10 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-tert-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (50 mg), amida del ácido (1S, 5R)-2-aza-biciclo [3.1.0] hexano-1-carboxílico (20 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y la cristalización del metanol acuoso da el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.36 minutos, M+H 401.0 y MH 399.2.

**Ejemplo 87** 1-amida 2-{{5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico

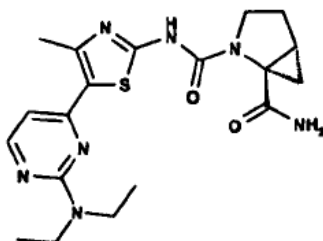


20 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico (4-metil-5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il)-amida (40 mg), amida del ácido (1S, 5R)-2-aza-biciclo [3.1.0] hexano-1-carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por



elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 387 y M- H 385.

**Ejemplo 88** 1-amida 2-{{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico

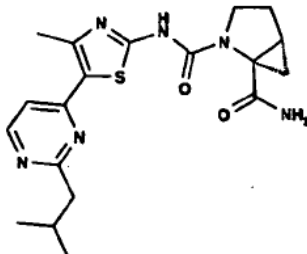


5

Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico [5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M+H 416 y M- H 414.

10

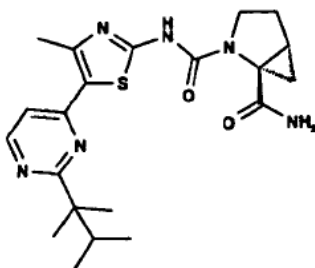
**Ejemplo 89** 1-amida 2-{{[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-isobutil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il]-amida (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo/beige. MS (Método D) M+H 401 y M- H 399.

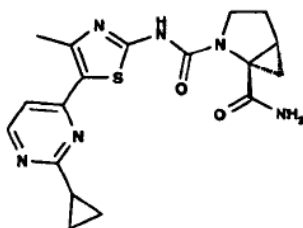
20

**Ejemplo 90** 1-amida 2-{{[4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il]-amida} del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico



5 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.018 ml) en DMF (0.11 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 429 y M- H 427.

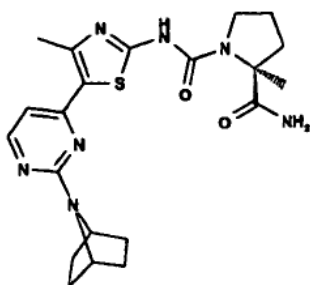
**Ejemplo 91** 1-amida 2-{{5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico



10

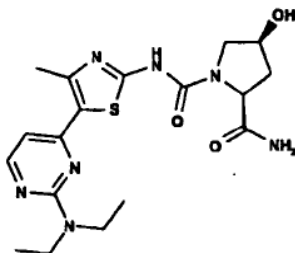
15 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-ciclopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (1 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 385 y M- H 383.

**Ejemplo 92** 2-amida 1-({5-[2-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



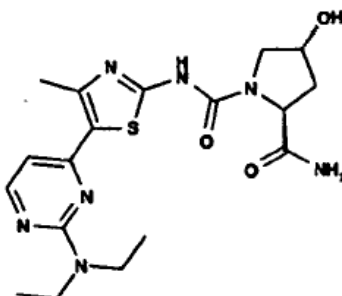
El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa 7- azabicyclo [2.2.1] heptano en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 442.

5 **Ejemplo 93** 2-amida 1-{{5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,4S)-4-Hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- dietilamino- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (40 mg), amida del ácido (2S, 4S)- 4- hidroxil- pirrolidin- 2- carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 420 y M- H 418.

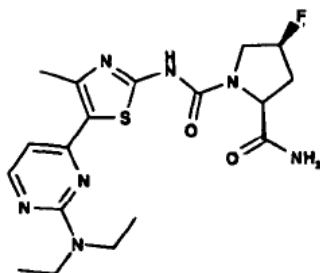
**Ejemplo 94** 2-amida 1-{{5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



15 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- dietilamino- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (40 mg), amida del ácido (2S, 4R)- 4- hidroxil- pirrolidin- 2- carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 420 y M- H 418.

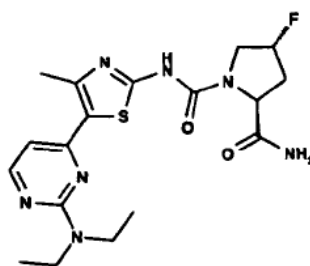
20

**Ejemplo 95** 2-amida 1-{{5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il}-amida} del ácido (2S,4S)-4-Fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



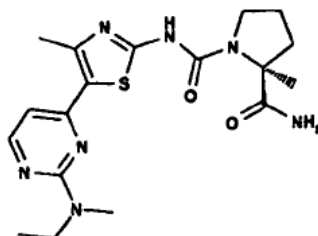
5 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- dietilamino- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (40 mg), amida del ácido (2S, 4S)- 4- fluoro- pirrolidin- 2- carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo.

**Ejemplo 96** 2-amida 1-([5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida) del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



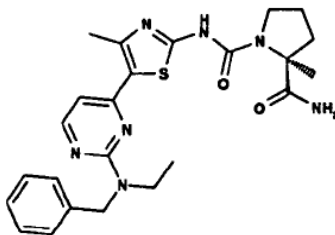
10 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- dietilamino- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (40 mg), amida del ácido (2S, 4R)- 4- fluoro- pirrolidin- 2- carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se mantiene a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 422 y M- H 420.

**Ejemplo 97** 2-amida 1-([5-[2-(etil-metil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa N- etilmetilamina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido. MS (Método D) M+H 404.

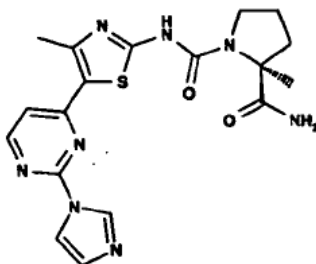
**Ejemplo 98** 2-amida 1-({5-[2-(bencil-etil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



5

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa N- etilbencilamina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido.

**Ejemplo 99** 2-amida 1-{{5-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

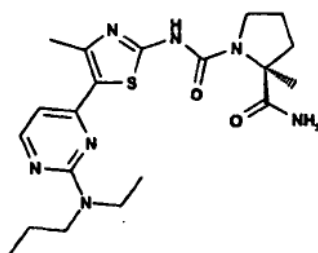


10

Una mezcla de 2- amida 1- {{5- (2- metanosulfonilo- pirimidin-4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il}- amida} del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (20 mg), imidazol (17 mg) y 1, 4- dioxano (0.5 ml) es calentada a 100° C durante 10 minutos en un aparato microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción enfriada es entonces purificada por cromatografía en fase reversa (Método B), las fracciones son pasadas a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 413 y M- H 411.

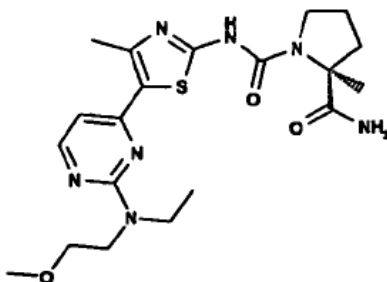
15

**Ejemplo 100** 2-amida 1-({5-[2-(etil-propil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa N- etil- N- propilamina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido.

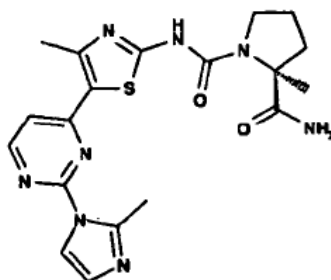
**Ejemplo 101** 2-amida 1-[(5-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



5

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 75 excepto que se usa N- (2- metoxietil)- etilamina en lugar de 4- (dimetilamino)- piperidina. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 448 y M- H 446.

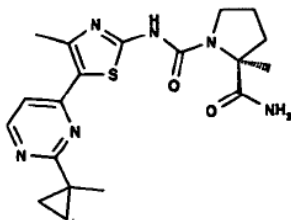
**Ejemplo 102** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de 2- amida 1- {[5- (2- metanosulfonilo- pirimidin-4- il) 4- metil- tiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- metil-pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico (50 mg), 2- metilimidazol (50 mg) y 1, 4- dioxano (0.2 ml) es calentada a 100° C durante 1 hora en un aparato microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción enfriada es entonces purificada por cromatografía en fase reversa (Método B), las fracciones son pasadas a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido blanco. MS (Método D) M+H 427 y M- H 425.

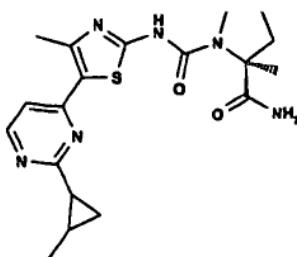
15

**Ejemplo 103** 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



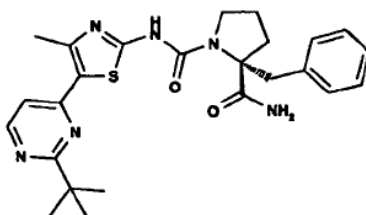
5 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- (1- metil- ciclopropil)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il]- amida (80 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (33 mg) y trietilamina (0.039 ml) en DMF (0.24 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniac 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniac metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (Método D) M+H 401 y M- H 399.

10 **Ejemplos 104** 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(cis-2-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y **Ejemplo 105** 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(trans-2-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



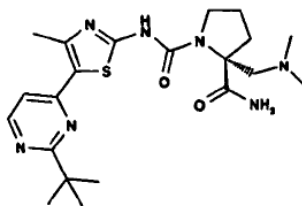
15 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- (2- metil- ciclopropil)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il]- amida (50 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.025 ml) en DMF (0.15 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa para dar dos componentes, las fracciones que contiene cada componente se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguidos por elución con amoniac 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniac metanólico da el compuesto del título como una mezcla de cis- ciclopropil diastereoisómeros del primer componente de elución y como una mezcla de trans- ciclopropil diastereoisómeros del segundo componente de elución. MS (Método D) M+H 401 y M- H 399.

20 **Ejemplo 106** 2-amida 1-[[5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida] del ácido (R)-2-Bencil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



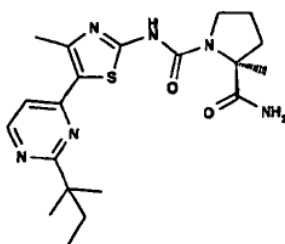
Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- tert- butil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (50 mg), amida del ácido (R)- 2- bencil- pirrolidin- 2- carboxílico (33 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.94 minutos, M+H 479.1 y M- H 477.2.

**Ejemplo 107** 2-amida 1-([5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (R)-2-Dimetilaminometil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- tert- butil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (50 mg), amida del ácido (R)- 2- dimetilaminometil- pirrolidin- 2- carboxílico (28 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.94 minutos, M+H 446.1 y M- H 444.2.

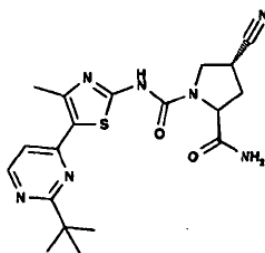
**Ejemplo 108** 2-amida 1-([5-(2-(1,1-dimetilpropil)-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- (1, 1- dimetil- propil)- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (50 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (20 mg) y trietilamina (0.024 ml) en DMF (0.1 ml) se hace rotar formando remolino a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido beige. MS (Método D) M- H 415.

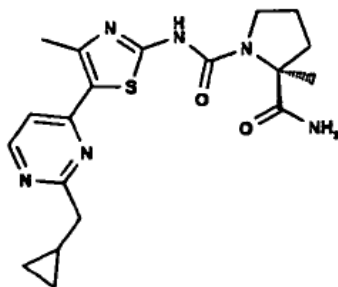
**Ejemplo 109** 2-amida 1-([5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida) del ácido (2S,4R)-4-Ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico





5 Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- tert- butil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (40 mg), amida del ácido (2S, 4R)- 4- ciano- pirrolidin- 2- carboxílico (18 mg) y trietilamina (0.016 ml) en DMF (0.2 ml) se mantiene a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido.

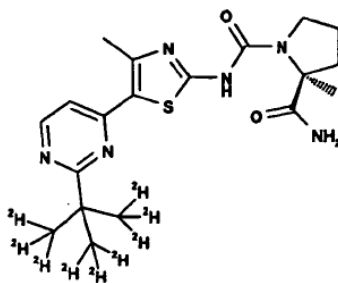
**Ejemplo 110** 2-amida 1-{{[5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10

El compuesto del título es preparado en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 40, pero usando ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- ciclopropilmetil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- (1- metil- ciclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il}- amida. Punto de fusión 168- 170°C.

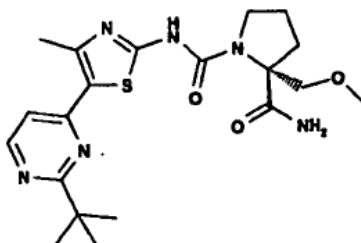
15 **Ejemplo 111** 2-amida 1-{{[5-(2-d<sub>9</sub>-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- d<sub>9</sub>- tert- butil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (176 mg), amida del ácido (2S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (71 mg) y trietilamina (0.17 ml) en DMF (2 ml) es mantenida a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada y la cristalización del metanol acuoso da el

compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.44 minutos, M+H 412.2 y M- H 410.3.

**Ejemplo 112** 2-amida 1-{{[5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (R)-2-Metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

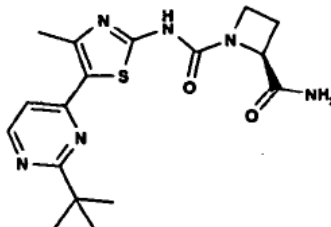


5

Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico {4- metil- 5- [2- tert- butil- pirimidin- 4- il]- tiazol- 2- il}- amida (100 mg), amida del ácido (R)- 2- metoximetil- pirrolidin- 2- carboxílico (51 mg) y trietilamina (0.102 ml) en DMF (1 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoniaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoniaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.56 minutos, M+H 433.2 y M- H 431.3.

10

**Ejemplo 113** 2-amida 1-{{[5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (S)-Azetidín-1,2-dicarboxílico

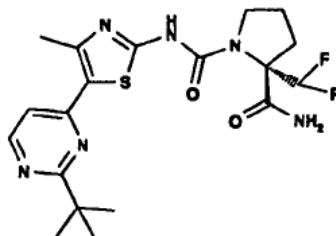


Una mezcla de ácido imidazol- 1- carboxílico [5- (2- tert- butil- pirimidin- 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida (300 mg), amida del ácido (S)- azetidín- 2- carboxílico (96 mg) y trietilamina (0.31 ml) en DMF (2.5 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se evapora y la cristalización de metanol da el compuesto del título como un sólido amarillo. MS M+H 375.1 y M- H 373.2.

15

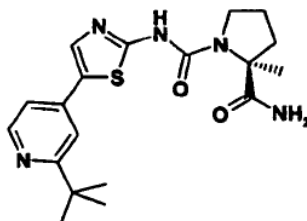
**Ejemplo 114** 2-amida 1-{{[5-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido (S)-2-Difluorometil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

20



5 Una mezcla de ácido imidazol-1-carboxílico {4-metil-5-[2-tert-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida (156 mg), amida del ácido (S)-2-difluorometil-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg) y trietilamina (0.159 ml) en DMF (1 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se evapora y después se purifica por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasan a través de un cartucho Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE seguido por elución con amoníaco 7 M en metanol. La evaporación de los lavados de amoníaco metanólico da el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco. HPLC/MS (Método C) Tiempo de Retención 1.71 minutos, M+H 439.1 y M- H 437.2.

**Ejemplo 115** 2-amida 1-{{[5-(2-tert-butil-piridin4-il)-tiazol-2-il]-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



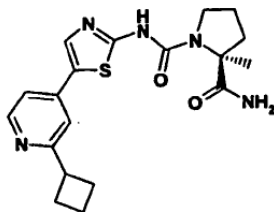
10

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 100°C. En la Etapa 1.3, es usado N-tiazol-2-il-acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C, diluida con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc. Después de secado y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 1), seguido por trituración en Et<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.7, es usado cloruro de pivaloilo.

15

Compuesto del título: ESI- MS: 388.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.48 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.15 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

**Ejemplo 116** 2-amida 1-{{[5-(2-ciclobutil-piridin4-il)-tiazol-2-il]-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

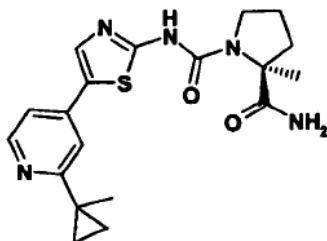


20

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 16 horas a temperatura ambiente, diluida

con DCM/H<sub>2</sub>O y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C y el producto crudo no es purificado. En la Etapa 40.3, es usado N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 120°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. Después de secado y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 2: 3). En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 80°C. En la Etapa 40.7, 4- metoxi- 3- buten- 2- ona (50 mmol) en THF (100 mL) es agregado a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS (1M en THF, 100 mL) en THF (200 mL). Después de 30 minutos, es agregado cloruro de ciclobutilcarbonilo y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 18 horas. Compuesto del título: ESI- MS: 386.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.42 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.22 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 91.5: 7.5: 1).

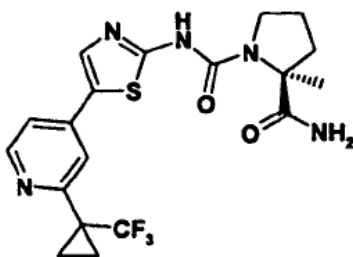
**Ejemplo 117** 2-amida 1-((5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 85°C. En la Etapa 1.3, es usado N- tiazol- 2- il- acetomida y la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a 120°C.

Compuesto del título: ESI- MS: 386.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> 2.35 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.28 (DCM/ MeOH, 9: 1) .

**Ejemplo 118** 2-amida 1-((5-[2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



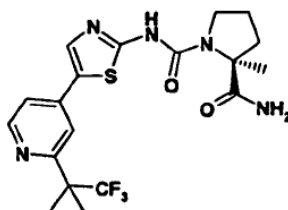
El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, es usado N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C. En la Etapa 40.4, es usado 1, 2- dicloroetano (2.55 mL por mmol de piridin 4- ona) como solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 83°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 65°C. En la Etapa 40.7, es usado cloruro de 1- trifluorometil- ciclopropanocarbonilo (Etapa 118.1).

Compuesto del título: ESI- MS: 440.0  $[M+H]^+$ ;  $t_R$  2.61 min (Sistema 1); TLC:  $R_f$  = 0.50 (DCM/ MeOH, 9: 1) .

Etapa 118.1: Cloruro de 1-Trifluorometil-ciclopropanocarbonilo

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en la Etapa 40.8 pero usando ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico.

- 5 **Ejemplo 119** 2-amida 1-({5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



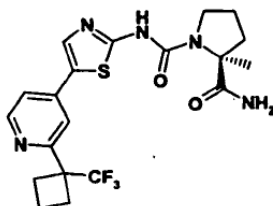
- 10 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, es usado N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 2.5 horas a 120°C. En la Etapa 40.4, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 83°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 65°C. En la Etapa 40.6, el producto crudo no es purificado. En la Etapa 40.7, es usado cloruro de 3, 3, 3- trifluoro- 2, 2- dimetil- propionilo (Etapa 119.1).

- 15 Compuesto del título: ESI- MS: 442.0  $[M+H]^+$ ;  $t_R$ = 2.98 min (Sistema 1); TLC:  $R_f$  = 0.47 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 119.1: Cloruro de 3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propionilo

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Etapa 40.8 pero usando ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil- propiónico.

- 20 **Ejemplo 120** 2-amida 1-({5-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-piridin4-il] tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



- 25 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con DCM/H<sub>2</sub>O y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 100°C y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.3, se usa N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 5 horas a 120°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.4, es usado 1, 2- dicloroetano (2.26 mL por mmol de piridin 4- ona) como solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo y extraída con DCM

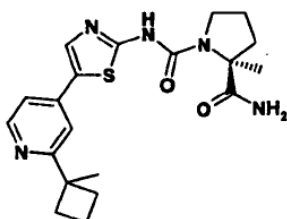
después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. En la Etapa 40.6, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 1.7, es agregada 4- metoxi- 3- buten- 2- ona en THF a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1- trifluorometil- ciclobutanocarbonilo (Etapa 120.1) en THF. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas y extraída con EtOAc después de ser detenida.

Compuesto del título: ESI- MS: 454.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.90 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.18 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 91.5: 7.5: 1).

Etapa 120.1: Cloruro de 1-Trifluorometil-ciclobutanocarbonilo

El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Etapa 40.8 pero usando ácido 1-trifluorometilciclobutanocarboxílico y agitando la mezcla de reacción durante 2 horas a reflujo.

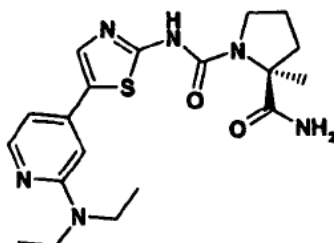
**Ejemplo 121** 2-amida 1-({5-[2-(1-metilciclobutil)-piridin4-il]-tiazol- 2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.3, es usado N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 100°C, diluida con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y extraída con EtOAc. Después de secado y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 25: 75). En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 80°C. En la Etapa 40.7, es agregado 4- metoxi- 3- buten- 2- ona en THF a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1- metil- ciclobutano (Etapa 44.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 18 horas.

Compuesto del título: ESI- MS: 400.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.60 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.08 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

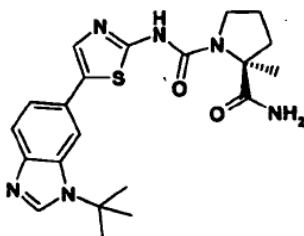
**Ejemplo 122** 2-amida 1-{{5-(2-dietilamino-piridin4-il)-tiazol-2-il}-amida} del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con DCM/H<sub>2</sub>O y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 100°C y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.3, son usados dietil- (4- yodo- piridin 2- il)- amina (Etapa 51.1) y N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 5 horas a 120°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O, filtrada a través de una almohadilla de celita y extraída con EtOAc.

Compuesto del título: ESI- MS: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=2.60 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.37 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 91.5: 7.5: 1).

**Ejemplo 123** 2-amida 1-[[5-(3-*tert*-butil-3H-benzoimidazol-5-il)-tiazol-2-il]-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 1.3, son usados 6- bromo- 1- *tert*- butil- 1H- benzoimidazol (Etapa 123.1) y N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 7 horas a 120°C. Compuesto del título: ESI- MS: 427.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.56 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.39 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 123.1: 6-Bromo-1-*tert*-butil-1H-benzoimidazol

Una mezcla de 4- bromo- N\*2\*- *tert*- butil- benceno- 1, 2- diamina (Etapa 123.2) (2.14 g, 8.80 mmol) y trietilortoformiato (14.7 mL, 88 mmol) es agitada durante 1 hora a 148°C, se deja enfriar y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (DCM/ MeOH, 1: 0 → 99: 1) para producir 1.74 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 253.0/ 255.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.88 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.54 (DCM/ MeOH, 9: 1).

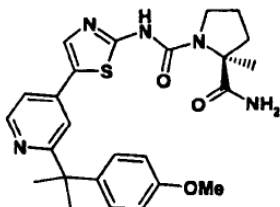
Etapa 123.2: 4-Bromo-N\*2\*-*tert*-butil-benceno-1,2-diamina

Una suspensión de (5- bromo- 2- nitro- fenil)- *tert*- butil- amina (Etapa 123.3) (6 g, 21.97 mmol) y níquel Raney (2 g) en MeOH/THF (1: 1 v/v, 600 mL) es agitada durante 9 horas a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción es filtrada a través de una almohadilla de celita y concentrada. El residuo es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 97: 3 → 3: 1) para producir 4.4 g del compuesto del título como un aceite negro: ESI- MS: 243.0/ 245.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.75 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.89 (Hex/ EtOAc, 1: 1).

Etapa 123.3: (5-Bromo-2-nitro-fenil)-*tert*-butil-amina

Una mezcla de 4- bromo- 2- fluoro- nitrobenceno (4 g, 18.2 mmol) y *tert*- butilamina (4.78 mL, 45.5 mmol, 2.5 eq) en EtOH (80 mL) se agita durante 15 horas a 85°C, se deja enfriar y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 0 → 99: 1) para producir 4.8 g del compuesto del título como un sólido naranja: ESI- MS: 273.0/ 275.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 5.68 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.49 (Hex/ EtOAc, 9: 1).

**Ejemplo 124:** 2-amida 1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piridin4-il}-tiazol-2-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

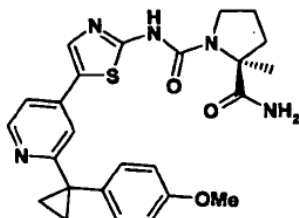


5 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 16 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 100°C. En la Etapa 40.3, es usado N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 5 horas a 100°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc.

10 En la Etapa 1.4, es usado 1, 2- dicloroetano (4.3 mL por mmol de piridin 4- ona) como solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo, vertida en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extraída con DCM. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 23 horas a 80°C. En la Etapa 40.6, la mezcla de reacción es agitada durante 21 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.7, 4- metoxi- 3- buten- 2- ona en THF es agregada a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 2- (4- metoxi- fenil)- 2- metil- propionilo (Etapa 53.1) en THF y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 16 horas.

15 Compuesto del título: ESI- MS: 480.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.10 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.06 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

**Ejemplo 125** 2-amida 1-[(5-{2-[1-(4-metoxifenil)-ciclopropilo]-piridin4-il}-tiazol-2-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



20 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción, es agitada durante 16 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 4.5 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 100°C y extraída con DCM después de ser detenida. En la Etapa 40.3, es usada N- tiazol- 2- il- acetomida. La mezcla de reacción es agitada durante 28 horas a 100°C, detenida por dilución con EtOAc/H<sub>2</sub>O y extraída con EtOAc.

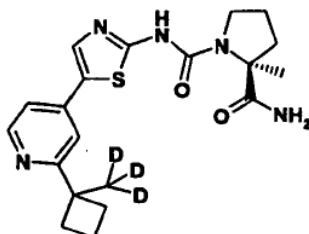
25 En la Etapa 40.4, es usado 1, 2- dicloroetano (4.3 mL per mmol de piridin 4- ona) como solvente. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo, vertida en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extraída con DCM. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a 80°C. En la Etapa 40.6, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 1.7, es agregado 4- metoxi- 3- buten- 2- ona en THF a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1- (4- metoxi- fenil)- ciclopropanocarbonilo (Etapa 54.1) en THF y se deja que la mezcla de

30 reacción alcance la temperatura ambiente durante 16 horas.



Compuesto del título: ESI- MS: 478.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.11 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.08 (DCM/ MeOH/ NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 94: 5: 1).

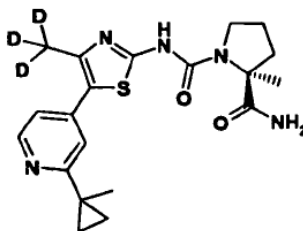
**Ejemplo 126** 2-amida 1-({5-[2-(1-*d*<sub>3</sub>-metilciclobutil)-piridin4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



- 5 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, detenida por dilución con DCM/H<sub>2</sub>O y extraída con DCM. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 100°C. En la Etapa 40.3, es usado N- tiazol-2- il- acetomida. El catalizador de paladio es agregado a la mezcla calentada de los reactivos restantes. La mezcla
- 10 resultante es agitada durante 7 horas a 120°C, diluida con EtOAc/H<sub>2</sub>O, filtrada a través de una almohadilla de celita y extraída con EtOAc. Después de secado y concentración de la fase orgánica, el residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 1: 4) . En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 80°C. En la Etapa 40.7, es agregada 4- metoxi- 3- buten- 2- ona en THF a una solución fría (- 78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, es agregado cloruro de 1- *d*<sub>3</sub>- metil- ciclobutano (Etapa 56.1) en THF y se deja que la
- 15 mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 16 horas.

Compuesto del título: ESI- MS: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.60 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.20 (DCM/ MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 91.5: 7.5: 1).

**Ejemplo 127** 2-amida 1-({4-*d*<sub>3</sub>-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



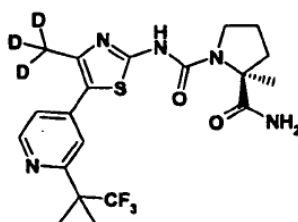
- 20 El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 8 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, es usado 2- acetamido-4- *d*<sub>3</sub>- metil- tiazol (Etapa 127.1). La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C.

- 25 Compuesto del título: ESI- MS: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.40 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.25 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 127.1: 2-Acetamido-4-*d*<sub>3</sub>-metil-tiazol

Una mezcla de 1- bromo- propan- 2- ona-  $d_5$  [Challacombe, K. et al, Journal of the Chemical Society Perkin Trans. I, (1988), 2213- 2218] (1.25 g, 8.8 mmol) y 1- acetil- 2- tiourea (1 g, 8.8 mmol) en EtOH (20 mL) es agitada durante 2 horas a 85°C, se deja enfriar y se concentra. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (Hex/ EtOAc, 85: 15 → 1: 1) provee 1.08 g del compuesto del título como un sólido naranja: ESI- MS: 160.0 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.25 (Hex/EtOAc, 1: 1) .

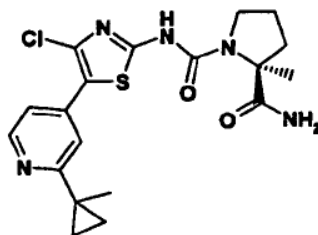
**Ejemplo 128** 2-amida 1-((4- $d_3$ -metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-pirridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.1, la mezcla de reacción es agitada durante 8 horas a reflujo. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, es usado 2- acetamido-4-  $d_3$ - metil- tiazol (Etapa 127.1). La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C. En la Etapa 40.4, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 83°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.5, la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a 65°C. En la Etapa 40.6, el producto crudo no es purificado. En la Etapa 40.7, es usado cloruro de 3, 3, 3- trifluoro-2, 2- dimetil- propionilo (Etapa 119.1).

Compuesto del título: ESI- MS: 459.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 3.21 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.55 (DCM/ MeOH, 9: 1).

**Ejemplo 129** 2-amida 1-((4-chloro-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción es agitada durante 72 horas a temperatura ambiente. En la Etapa 40.1, DCM/DMF (3: 1, v/v) es usado como el solvente del sistema. La mezcla de reacción es agitada durante 28 horas a reflujo y se concentra. Tal residuo es usado sin purificación. En la Etapa 40.2, la mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a 85°C y extraída con EtOAc después de ser detenida. En la Etapa 40.3, es usado N- (4- cloro- tiazol- 2- il)- acetomida (Etapa 129.1). La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 120°C.

Compuesto del título: ESI- MS: 420.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.60 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.39 (DCM/ MeOH, 9: 1).

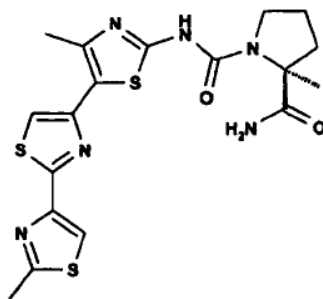
Etapa 129.1: N-(4-Cloro-tiazol-2-il)-acetomida

Una mezcla de N-(4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-acetomida (Etapa 129.2) (14.8 g, 94 mmol) y POCl<sub>3</sub> (175 mL, 20 eq) es calentada a 105°C, agitada durante 15 minutos, se deja enfriar y se concentra. El residuo es vertido en hielo - H<sub>2</sub>O y extraído con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica es lavada con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (DCM/MeOH, 99: 1) para producir 13.9 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI- MS: 177.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2.74 min (Sistema 1); TLC: R<sub>f</sub> = 0.66 (DCM/ MeOH, 9: 1).

Etapa 129.2: N-(4-Oxo-4.5-dihidro-tiazol-2il)-acetomida

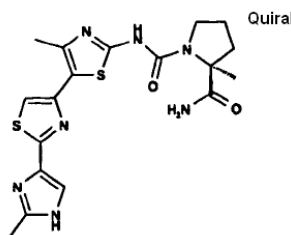
Una mezcla de seudotiohidantoína (16 g, 138 mmol) y anhídrido acético (16.9 mL, 179 mmol, 1.3 eq) en piridina (150 mL) es calentado a 115°C, agitado durante 1 hora y dejado enfriar. El precipitado resultante es recogido por filtración para proveer 12.64 g del compuesto del título como un sólido marrón: ESI-MS: 159.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 130** 2-amida 1-[(2,4"-dimetilo [4,2';4',5"]terthiazol-2"-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



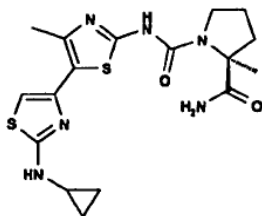
Ácido Imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida (25 mg) es suspendido en DMF (1 mL), seguido por la adición de amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico (9.1 mg) y trietilamina (0.022 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es agitada hasta la finalización de la reacción (30 minutos) Es agregado EtOAc (50 mL) y la mezcla es lavada con agua (2x). La capa es liberado de solvente bajo presión reducida y el residuo es recogido en dioxano y liofilizado. El compuesto del título es obtenido como un polvo blanco; HPLC (Método F) Tiempo de Retención 4.65 minutos; MS (Método D) M+H 449.0 y M- H 447.1.

**Ejemplo 131** 2-amida 1-[(4'-metil-2 -(2-metil-1H-imidazol-4-il)-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



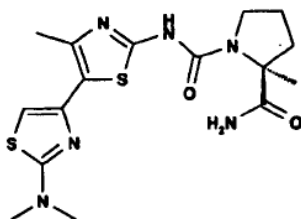
El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico [4'- metil-2- (2- metil- 1H- imidazol- 4- il)- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il]- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil-[4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida y amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 3.73 minutos; MS (Método D) M+H 432.1 y M- H 430.2

**Ejemplo 132** 2-amida 1-[(2-ciclopropilo amino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



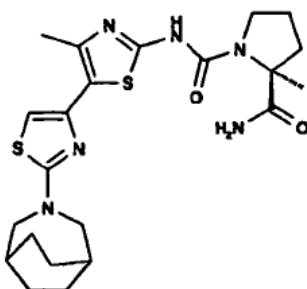
5 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico (2- ciclopropilamino-4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2', 4', 5'] tertiazol- 2"- il)- amida. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 3.90 minutos; MS (Método D) M+H 407.1 y MH 405.2.

**Ejemplo 133** 2-amida 1-[(2-dimetilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico (2- dimetilamino-4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 3.87 minutos; MS (Método D) M+H 395.1 y MH 393.2.

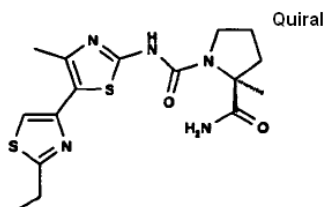
15 **Ejemplo 134** 2-amida 1-[[2-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-il)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-7-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 16, usando ácido imidazol- 1- carboxílico [2-(3- azabiclo [3.2.2] non- 3- il)- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il]- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"-

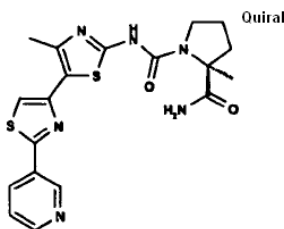
dimetil- [4, 2'; 4', 5''] tertiazol- 2''- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.78 minutos; MS (Método D) M+H 474.9.

**Ejemplo 135** 2-amida 1-[(2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



- 5 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico (2- etil-4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4''- dimetil- [4, 2'; 4', 5''] tertiazol-2''- il)- amida y amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 4.27 minutos; MS (Método D) M+H 379.8.

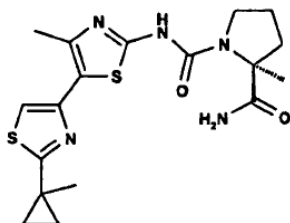
**Ejemplo 136** 2-amida 1-[(4'-metil-2 -piridin3-il-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10

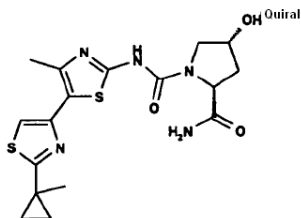
El compuesto del título es preparado como se describe como en el Example16, usando ácido imidazol- 1- carboxílico (4'- metil- 2- piridin 3- il- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4''- dimetil- [4, 2'; 4', 5''] tertiazol- 2''- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 3.78 minutos; MS (Método D) M+H 428.8.

- 15 **Ejemplo 137** 2-amida 1-[(4'-metil-2 -(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



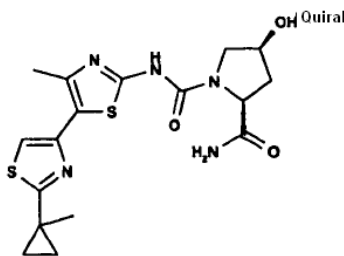
- 20 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico [4'- metil-2- (1- metil- ciclopropil)- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4''- dimetil- [4, 2'; 4', 5''] tertiazol- 2''- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.83 minutos; MS (Método D) M+H 405.8.

**Ejemplo 138** 2-amida 1-{{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



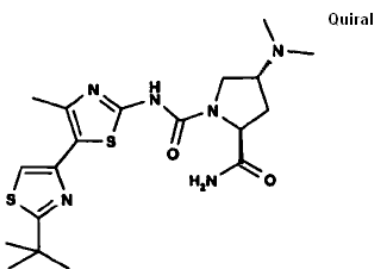
5 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 137, usando amida del ácido (2S, 4R)- 4-hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico en lugar de amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 4.21 minutos; MS (Método D) M+H 407.8.

**Ejemplo 139** 2-amida 1-{{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} del ácido (2S,4S)-4-Hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



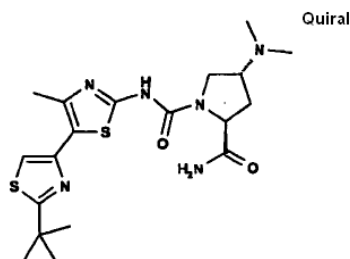
10 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 137, usando amida del ácido (2S, 4S)- 4-hidroxi- pirrolidin- 2- carboxílico en lugar de amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.35 minutos; MS (Método D) M+H 407.8.

**Ejemplo 140** 2-amida 1-[( 2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



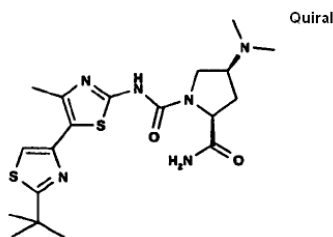
15 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 37, usando amida del ácido (2S, 4R)- 4-dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico en lugar de amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. La purificación es realizada por cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>OH (82/18%). Compuesto del título: HPLC (Método F) Tiempo de Retención 4.20 minutos; MS (Método D) M+H 437.1 y M- H 435.2.

**Ejemplo 141** 2-amida 1-([4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} del ácido (2S,4R)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



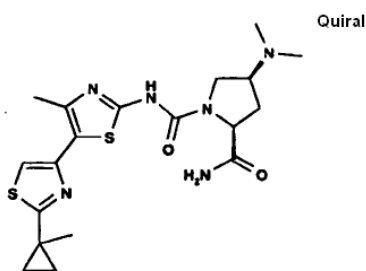
5 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 137, usando amida del ácido (2S, 4R)- 4-dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico en lugar de amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.13 minutos; MS (Método D) M+H 435.1 y M- H 433.1.

**Ejemplo 142** 2-amida 1-[(2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (2S,4S)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



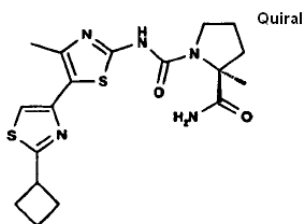
10 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 37, usando amida del ácido (2S, 4S)- 4-dimetilamino- pirrolidin- 2- carboxílico en lugar de amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.23 minutos; MS (Método D) M+H 437.2 y M- H 435.2.

**Ejemplo 143** 2-amida 1-([4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} del ácido (2S,4S)-4-Dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



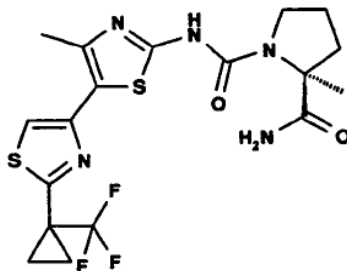
15 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 137, usando amida del ácido (2S, 4S)- 4-dimetilamino- pirrolidin 2- carboxílico en lugar de amida del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.17 minutos; MS (Método D) M+H 435.2 y M- H 433.2.

**Ejemplo 144** 2-amida 1-[(2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



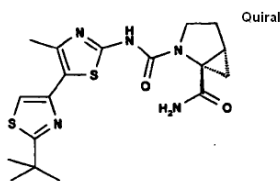
5 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico (2- ciclobutil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5'] tertiazol- 2"- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.71 minutos; MS (Método D) M+H 406.1 y M- H 404.2.

**Ejemplo 145** 2-amida 1-([4'-metil-2 -(1-trifluorometil-ciclopropil)-[4,5'] bitiazolil-2'-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico [4'- metil- 2- (1- trifluorometil- ciclopropil)- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il]- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5'] tertiazol- 2"- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.88 minutos; MS (Método D) M+H 460.0 y M- H 458.0.

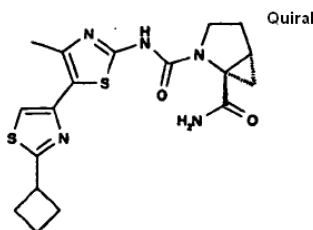
**Ejemplo 146** 1-amida 2-[(2 -tert-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico



15 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 37, usando amida del ácido (1S, 5R)- 2- aza-biciclo [3.1.0] hexano- 1- carboxílico en lugar de amida del ácido (2S, 3S)- 3- metil- pirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.90 minutos; MS (Método D) M+H 406.1 y M- H 404.1.

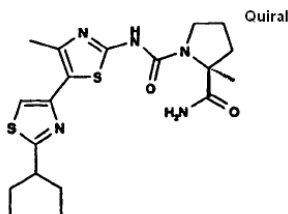
20 **Ejemplo 147** 1-amida 2-[(2 -ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1.2-dicarboxílico





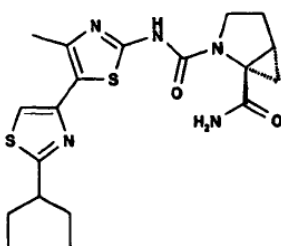
5 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico (2- ciclobutil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida y amida del ácido (1S, 5R)- 2- aza- biciclo [3.1.0] hexano- 1- carboxílico en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida y amida del ácido (S)- 2- metilpirrolidin- 2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.68 minutos; MS (Método D) M+H 404.1 y M- H 402.1.

**Ejemplo 148** 2-amida 1-([2-(1-etilpropil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida) del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



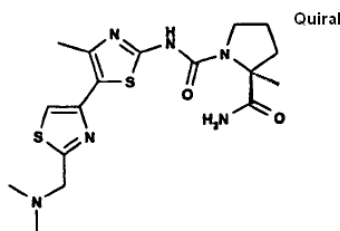
10 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 16, usando ácido imidazol- 1- carboxílico [2- (1- etilpropil)- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il]- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 5.05 minutos; MS (Método D) M+H 422.1 y M- H 420.2.

**Ejemplo 149** 1-amida 2-([2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida) del ácido (1S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-1,2-dicarboxílico



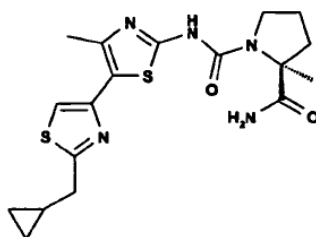
15 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico [2- (1- etil- propil)- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il]- amida y amida del ácido (1S, 5R)- 2- aza- biciclo [3.1.0] hexano- 1- carboxílico en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida y amida del ácido (S)- 2- metilpirrolidin-2- carboxílico. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 5.00 minutos; MS (Método D) M+H 420.1 y M- H 418.1.

20 **Ejemplo 150** 2-amida 1-[(2-dimetilaminometil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



5 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido Imidazol- 1- carboxílico (2- dimetilaminometil-4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 3.54 minutos; MS (Método D) M+H 409.1 y M- H 407.2.

**Ejemplo 151** 2-amida 1-[(2-ciclopropilmetil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] del ácido (S)-2-Metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10 El compuesto del título es preparado como se describe como en el Ejemplo 130, usando ácido imidazol- 1- carboxílico (2- ciclopropilmetil- 4'- metil- [4, 5'] bitiazolil- 2'- il)- amida en lugar de ácido imidazol- 1- carboxílico (2, 4"- dimetil- [4, 2'; 4', 5"] tertiazol- 2"- il)- amida. Compuesto del título: HPLC: (Método F) Tiempo de Retención 4.59 minutos; MS (Método D) M+H 406.1 y M- H 404.2.

**Ejemplo A:** Eficiencia como inhibidores de la PI3 quinasa

15 Prueba con PI3K KinaseGlo: Se dispensaron 50 nL de diluciones de compuesto en placas negras de 384 pozos de bajo volumen NonBinding Styrene (NBS) (Costar Cat. No. NBS#3676). Se transfirió l-a-fosfatidilinositol (PI), provisto como una solución de 10 mg/ml en metanol, a un tubo de vidrio y se secó bajo un haz de nitrógeno. Se resuspendió en OctilGlucósido al 3% (OG) por sometimiento a vortex y se almacenó a 4 °C. El KinaseGlo Luminescent Kinase Assay (Promega, Madison/WI, USA) es un método de HTS homogéneo para medir la actividad de quinasa cuantificando la cantidad de ATP que permanece en solución después de una reacción con quinasa.

20 Se agregaron 5 µL de una mezcla de PI/OG con el subtipo de PI3K (Tabla 1). Las reacciones con quinasa fueron iniciadas mediante la adición de 5 µl de una mezcla de ATP que contiene en un volumen final de 10 µL TRIS-HCl 10 mM pH 7.5, MgCl<sub>2</sub> 3mM, NaCl 50 mM, CHAPS al 0.05%, DTT 1mM y ATP 1 µM, y sucedió a temperatura ambiente. Las reacciones se detuvieron con 10 µl de KinaseGlo y las placas fueron leídas 10 minutos después en un lector Synergy2 utilizando un tiempo de integración de 0.1 segundos por pozo. Se agregó 2.5 µM de un inhibidor panclass1 PI3 de quinasa (estándar) a las placas de ensayo para generar el 100% de inhibición de la reacción de la quinasa, y el 0% de inhibición fue dado por el vehículo solvente (DMSO al 90% en agua). El estándar fue utilizado como compuesto de referencia e incluido en todas las placas de ensayo en la forma de 16 puntos de dilución en duplicado.

25

Tabla 1 PI3Ks por KinaseGlo: condiciones de ensayo y protocolo de reactivos

Vol. (10 $\mu$ L)	Enzima (nM)	ATP ( $\mu$ M)	PI/OG ( $\mu$ M/ $\mu$ g/ml)	NaCl (mM)	Mg <sup>2+</sup> (mM)	CHAPS (%)	DTT (mM)	Tiempo (minutos)
PI3K $\alpha$	10	1	11/10	50	3	0.05	1	30
PI3K $\beta$	25	1	11/10	50	3	0.05	1	30
PI3K $\gamma$	150	1	22/20	50	3	0.05	1	90
PI3K $\delta$	10	1	11/10	50	3	0.05	1	30

Clonación de PI3Ks

5 Los constructos de PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  y PI3K $\delta$  son fusión del dominio p85 $\alpha$  iSH2 y las respectivas isoformas p110. El fragmento p85 $\alpha$  y los genes de isoformas p110 fueron generados por PCR a partir de una primera cadena ADNc generada por RT-PCR a partir de ARN comercial de placenta, testículos y cerebro como se describe más abajo. El constructo de PI3K $\gamma$  fue obtenido de RogerWilliams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003) y está descrito (Pacold, Michael E.; Suire, Sabine; Perisic, Olga; Lara-Gonzalez, Samuel; Davis, Colin T.; Walker, Edward H.; Hawkins, Phillip T.; Stephens, Len; Eccleston, John F.; Williams, Roger L. Crystal structure y functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. Cell (2000), 103(6), 931-943).

Constructos y proteínas de PI3K $\alpha$

PI3K $\alpha$ wt	BV1075	p85iSH2(461-568)-GGGGGGGGGGGG-p110 $\alpha$ (21-1068)-His
------------------	--------	-----------------------------------------------------------

15 BV1075: el constructo para Baculovirus HV-1075 fue generado por una ligación en tres partes consistente de un fragmento p85 y un fragmento p110 $\alpha$  clonado en el vector pBlueBac4.5. El fragmento p85 fue derivado del plásmido p1661-2 digerido con Nhe/Spe. El fragmento p110 $\alpha$  derivado de este clon fue verificado por secuenciación y utilizado en un LR410 como un fragmento SpeI/HindIII. Para la generación del vector de expresión LR410 del baculovirus se utilizó la reacción LR de compuerta para transferir el inserto en el pBlueBac4.5 adaptada Gateway (Invitrogen) vector. El vector de clonación pBlueBac4.5 (Invitrogen) fue digerido con el Nhe/HindIII. Esto dio como resultado el constructo PED 153.8. El componente p85 (iSH2) fue generado por PCR utilizando ORF 318 (descrito más arriba) como plantilla y un cebador de avance KAC1028 (5'- GCTAGCATGCGAGAATATGATAGAT-TATATGAAG- AATATACC) y dos cebadores reversos, KAC1029 (5'- GCCTCCACCAC- CTCCGCCTG-GTTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTGTC) y KAC1039 (5'- TACTAGTC-CGCCTCCAC- CACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC) Los dos cebadores reversos se superponen e incorporan el enlazante 12x Gly y la secuencia terminal N- en el gen p110 $\alpha$  en el sitio SpeI. El enlazante 12x Gly reemplaza el enlazante individual Gly en el constructo BV1052. El fragmento de PCR fue clonado en pCR2.1 TOPO (Invitrogen). De los clones resultantes, se determinó que el p1661-2 era correcto por secuenciación. Este plásmido fue digerido con Nhe y SpeI y el fragmento resultante fue aislado en gel y purificado para subclonación.

30 El fragmento de clonación p110 $\alpha$  fue generado por digestión enzimática del clonLR410 (véase más arriba) con Spe I y HindIII. El sitio SpeI es la región de codificación del gen p110 $\alpha$ . El fragmento resultante fue aislado en gel y purificado por subclonación. El vector de clonación, pBlueBac4.5 (Invitrogen) fue preparado por digestión enzimática con el Nhe y

HindIII. El vector de corte fue purificado con una columna Qiagen y luego desfosforilado con fosfatasa alcalina de intestino de ternera (CIP) (BioLabs). Después de terminar la reacción del CIP el vector de corte fue purificado de nuevo en columna para generar el vector final. Se llevó a cabo una ligación en tres partes utilizando ligasa Roche Rapid y las especificaciones del proveedor. El plásmido final fue verificado por secuenciación.

5 Dominio de quinasa.

Secuencia de proteína de BV 1075:

```

1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGNEK
61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRLLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGGGGGG
121 GLVECLLPNG MIVTLECLRE ATLITIKHEL FKEARKYPLH QLLQDESSYI FVSVTQEAER
181 EEFDETRRL CDLRLFQPFLL KVIEPVGNRE EKILNREIGF AIGMPVCEFD MVDPEVQDF
241 RRNINLVCKE AVDLRDLNSP HSRAMYVYPP NVESPELKP HIYNKLDKGQ IIVVIWVIVS
301 PNNDKQKYTL KINHDCVPEQ VIAEAIRKKT RSMLLSSEQL KLCVLEYQGK YILKVCGCDE
361 YFLEKYPLSQ YKYIRSCIML GRMPNMLMA KESLYSQLPM DCFTMPSYSR RISTATPYMN
421 GETSTKSLWV INSALRIKIL CATYVNVNIR DIDKIYVRTG IYHGGEPLCD NVNTQRVPCS
481 NPRWNEWLNY DIYIPDLPRA ARLCLSICSV KGRKGAKEEH CPLAWGNINL FDYTDTLVSG
541 KMALNLWVVP HGLEDLLNPI GVTGSNPNKE TPCLELEFDW FSSVVKFPDM SVIEEHANWS
601 VSREAGFSYS HAGLSNRLAR DNELRENDKE QLKAISTRDP LSEITEQEKD FLWSHRHYCV
661 TIPEILPKLL LSVKWNRSDE VAQMYCLVKD WPPIKPEQAM ELLDCNYPDP MVRGFAVRCL
721 EKYLTDDKLS QYLIQLVQVL KYEQYLDNLL VRFLKKALT NQRIGHFFFW HLKSEMHNKT
781 VSQRFGLLLE SYCRACGMYL KHLNRQVEAM EKLINLTDIL KQEKKDETQK VQMKFLVEQM
841 RRPDFMDALQ GFLSPLNPAH QLGNLRLLEC RIMSSAKRPL WLNWENPDIM SELLFQNEI
901 IFKNGDDLRLQ DMLTLQIIRI MENIWQNQGL DLRMLPYGCL SIGDCVGLIE VVRNSHTIMQ
961 IQCKGGLKGA LQFNSHTLHQ WLKDKNKGEI YDAAIDLFTS SCAGYCVATF ILGIGDRHNS
1021 NIMVKDDGQL FHIDFGHFLD HKKKKFGYKR ERVVFVLTQD FLIVISKGAQ ECTKTREFER
1081 FQEMCYKAYL AIRQHANLFI NLFSMMLGSG MPQLQSFDDI AYIRKTLALD KTEQEALEYF
1141 MKQMNDAHGG GWTTKMDWIF HTIKQHALNE LGGAHHHHHH
    
```

Constructos y proteínas de PI3Kβ

PI3Kβ	BV949	p85iSH2(461-N58K-568)-GGGGGG-p110β(2-1070)-His
-------	-------	------------------------------------------------

- 10 BV949: Los productos PCR para el dominio inter SH2 (iSH2) de las subunidades p85 PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kδ y para la subunidad p110β de longitud completa fueron generados y fusionados por superposición de PCR. El producto iSH2 PCR fue obtenido a partir de una primera cadena de ADNc generada por RT-PCR a partir de ARN humano comercial de placenta, testículos y cerebro (Clontech), inicialmente utilizando los cebadores gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') y gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3').
- 15 Subsecuentemente, en una reacción de PCR secundaria se agregaron sitios y secuencias enlazantes AttB1 de recombinación Gateway en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento p85 iSH2 respectivamente, utilizando cebadores gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTT-TGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATT ATATGAAGAAT-3') y gwG130-

p05 (5'- ACTGAAGCATCCTCCTC- CTCCTCCT- CCTGGTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTC-3'). El fragmento p110β fue obtenido por PCR utilizando como plantilla un clon p110β (de fuente desconocida cuya secuencia fue verificada) utilizando cebadores gwG130- p04 (5'- ATTAACCCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTT-CAGTTTCATAATGCCTCCTGCT-3') el cual contiene secuencias enlazantes y el extremo 5' de p110β y gwG130- p06 (5'- AGCTCCGT- GATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATC- TGTAGTCTTTCCGAA- CTGTGTG- 3') el cual contiene secuencias del extremo 3' de p110- β fusionado a una etiqueta de Histidina. La proteína de fusión p85- iSH2/ p110β fue ensamblada por una superposición de PCR una reacción de los enlazantes en el extremo 3' del fragmento iSH2 y el extremo 5' del fragmento p110β, utilizando el cebador gwG130- p03 mencionado anteriormente y un cebador que contiene una etiqueta de Histidina superpuesta y las secuencias de recombinación de Attb2 (5'- GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAACTCCGTGATGGTGATGGTGAT GTGCTCC- 3'). Este producto final fue recombinado en una reacción OR Gateway (Invitrogen) en el vector donante pDONR201 (Invitrogen) para generar el clon de entrada ORF253. Este clon fue verificado por secuenciación y utilizado en una reacción LR Gateway (Invitrogen) para transferir el inserto en el vector adaptado Gateway pBlueBac4.5 (Invitrogen) para generación del vector de expresión de baculovirus LR280. Este LR280 tiene una mutación de aminoácido en la secuencia p85.

15 Dominio de quinasa.

Secuencia de proteína de BV949:

```

1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGKEK
61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRRLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGCFSFI
121 MPPAMADILD IWAVDSQIAS DGSIPVDFLL PTGIYIQLEV PREATISYIK QMLWKQVHNY
181 PMFNLLMDID SYMFACVNQT AVYEELEDET RRLCDVRPFL PVLKLVTRSC DPGEKLDISKI
241 GVLIGKGLHE FDSLKDPEVN EFRRKMRKFS EEKILSLVGL SWMDWLKQTY PPEHEPSIPE
301 NLEDKLYGGK LIVAVHFENC QDVFSFQVSP NMNPIKVNEL AIQKRLTIHG KEDEVSPYDY
361 VLQVSGRVEY VFGDHPLIQF QYIRNCVMNR ALPHFILVEC CKIKKMYEQE MIAIEAAINR
421 NSSNLPLPLP PKKTRIISHV WENNNPFQIV LVKGNKLNTE ETVKVHVRAG LFHGTELLCK
481 TIVSSEVSGK NDHIWNEPLE FDINICDLPR MARLCFAVYA VLDKVKTKKS TKTINPSKYQ
541 TIRKAGKVHY PVAWNTMVF DFKGQLRTGD IILHSWSSFP DELEEMLNPM GTVQTNPYTE
601 NATALHVKFP ENKKQPYYP PFDKIEKAA EIASSDSANV SSRGGKKFLP VLKEILDRDP
661 LSQLCENEMD LIWTLRQDCR EIFPQSLPKL LLSIKWNKLE DVAQLQALLQ IWPKLPPREA
721 LELLDNFYPD QYVREYAVGC LRQMSDEELS QYLLQLVQVL KYEFLDCAL SRFLLERALG
781 NRRIGQFLFW HLRSEVHIPA VSVQFGVILE AYCRGSVGHM KVLKQVEAL NKLKTLNSLI
841 KLNNAVKNRA KGKEAMHTCL KQSAYREALS DLQSPLNPCV ILSELYVEKC KYMDSKMKPL
901 WLIVYNNKVFG EDSVGVIFKN GDDLRLQDMLT LQMLRLMDLL WKEAGLDRM LPYGCLATGD
961 RSGLIEVVST SETIADIQLN SSNVAAAAF NKDALLNWLK EYNSGDDLDR AIEEFTLSCA
1021 GYCVASYVLG IGDRHSDNIM VKKTGQLFHI DFGHILGNFK SKFGIKRERV PFILTYDFIH
1081 VIQQGKTGNT EKFGFRQCC EDAYLILRRH GNLFITLFAL MLTAGLPELT SVKDIQYLKD
1141 SLALGKSEEE ALKQFKQKFD EALRESWTTK VNWMHTVRK DYRSGAHHHH HHGA
    
```

Dominio de quinasa

Constructo de PI3Ky y proteína

PI3Ky	BV950	p110γ(Δ143-[Met144-1102])-His
-------	-------	-------------------------------

20

El constructo obtenido del laboratorio Roger Williams, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Descripción del constructo en (Pacold, Michael E.; Suire, Sabine; Perisic, Olga; Lara-Gonzalez, Samuel; Davis, Colin T.; Walker, Edward H.; Hawkins, Phillip T.; Stephens, Len; Eccleston, John F.; Williams, Roger L. Crystal structure and functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. Cell (2000), 103(6), 931-943).  
 5 Los constructos carecen del 144 aa terminal N.

Secuencia de proteína de BV950:

```

1 MSEESQAFQR QLTALIGYDV TDVSNVHDE LEFTRRGLVT PRMAEVASRD PKLYAMHPWV
61 TSKPLPEYLW KKIANNCFI VIHRSTTSQT IKVSPDDTPG AILQSFFTKM AKKKSMLMDIP

121 ESQSEQDFVL RVCGRDEYLV GETPIKNFQW VRHCLKNGEE IHVVLDTPPD PALDEVKKEE
181 WPLVDDCTGV TGYHEQLTIH GKDHEVFTV SLWDCDRKFR VKIRGIDIPV LPRNTDLTVF
241 VEANIQHQQ VLCQRRTSPK PFTEEVLWNV WLEFSIKIKD LPKGALLNLQ IYCGKAPALS
301 SKASAESPSS ESKGKVRLLY YVNLILLIDHR FLRRRGEYVL HMWQISGKGE DQGSFNADKL
361 TSATNPKEN SMSISILLDN YCHPIALPKH QPTPDPEGDR VRAEMPQLR KQLEAI IATD
421 PLNPLTAEDK ELLWHFRYES LKHPKAYPKL FSSVKWQQE IVAKTYQLLA RREVWDQSAL
481 DVGLTMQLLD CNFSDENVRA IAVQKLESE DDDVLHYLLQ LVQAVKFEPY HDSALARFLL
541 KRGLRNKRIG HFLFWFLRSE IAQSRHYQQR FAVILEAYLR GCGTAMLHDF TQQVQVIEML
601 QKVTLDIKSL SAEKYDVSSQ VISQLKQKLE NLQNSQLPES FRVPYDPGLK AGALAIKCK
661 VMASKKKPLW LEFKCADPTA LSNETIGIIF KHGDDLQDM LILQILRIME SIWETESLDL
721 CLLPYGCIST GDKIGMIEIV KDATTIAKIQ QSTVGNTGAF KDEVLNHWLK EKSPTEEFQ
781 AAVERFVYSC AGYCVATFVL GIGDRHNDNI MITETGNLFH IDFGHILGNY KSFLGINKER
841 VPFVLTDFL FVMGTSGKKT SPHFQKFQDI CVKAYLALRH HTNLLIILFS MMLMTGMPQL
901 TSKEDIEYIR DALTVGKNEE DAKKYFLDQI EVCRDKGWTV QFNWFLHLVL GIKQGEKHS
961 HHHHHH
    
```

Constructo y proteína de PI3K $\delta$

PI3K $\delta$	BV1060	p85iSH2(461-568)-GGGGGG-p110b(2-1044)-His
---------------	--------	-------------------------------------------

10 BV1060: Los productos de PCR para el dominio inter SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110 $\delta$  de longitud completa se generaron y fusionaron por superposición por PCR. El producto iSH2 PCR fue generado utilizando como plantilla el ORF318 (véase anteriormente) y los cebadores gwG130- p03 (5'- GGGACAAG-TTTGTACAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATATGC-GAGAATATGATAGATTATGAAGAAT- 3') y gwG154-  
 15 p04 (5'- TCCTCCTCCT- CCTCCTCCTGGTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTC-3'). El fragmento p110 $\delta$  fue obtenido a partir de la primera cadena de ADNc generada por RT- PCR a partir de ARN humano comercial de placenta, testículos y cerebro (Clontech), utilizando inicialmente los cebadores gwG154- p01 (5'- ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT-3') y gwG154- p02 (5'- CTAAGCCTGT- TGTCTTTGGACACGT- 3'). En una reacción de PCR subsecuente se agregaron las secuencias enlazantes y una etiqueta de Histidina al extremo 5' y extremo 3' del fragmento p110 $\delta$  respectivamente, utilizando cebadores gw154- p03 (5'- ATTAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCTGGGGTGGAC-  
 20 TGCCCCATGGA-3') y gwG154- p06 (5'- AGCTCCGTGATGGTGATGGTGAT- GTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT-3'). La proteína de fusión p85- iSH2/ p110 $\delta$  fue ensamblada en una tercera reacción de PCR por enlazantes de superposición en el extremo 3' del fragmento iSH2 y el extremo 5' del fragmento p110 $\delta$ , utilizando el cebador antes mencionado gwG130- p03 y un cebador que contiene una etiqueta de Histidina

superpuesta y las secuencias de recombinación AttB2 Gateway (Invitrogen) (5'- GGG- ACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAA-GCTCCGTGATGGTGATGGTGAGTGCTCC- 3'). Este producto final fue recombinado en una reacción OR Gateway en el vector donador pDONR201 (Invitrogen) para generar el clon de entrada ORF319. Este clon fue verificado por secuenciación y utilizado en una reacción LR Gateway (Invitrogen) para transferir el inserto en el vector adaptado pBlueBac4.5 Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR415.

Secuencia de proteína de BV1060:

```

1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYKEYI EKFKREGNEK
61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRLLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGPPGVD
121 CPMEFWTKEE NQSVVDFLL PTGVYLNFPV SRNANLSTIK QLLWHRAQYE PLFHMLSGPE
181 AYVFTCINQT AEQQELEDEQ RRLCDVQPFV PVLRLVAREG DRVKKLINSQ ISLLIGKGLH
241 EFDSLCDPEV NDFRAKMCQF CEEAAARRQQ LGWEAWLQYS FPLQLEPSAQ TWGPGTLRLP
301 NRALLVNVKF EGSEESFTFQ VSTKDVPLAL MACALRKKAT VFRQPLVEQP EDYTLQVNGR
361 HEYLYGSYPL CQFYICSCS HSGLTPLHLM VHSSSILAMR DEQSNPAPQV QKPRAKPPPI
421 PAKKPSVSL WSLEQPFRIE LIQSKVNAD ERMKLVVQAG LFHGNEMLCK TVSSSEVSVC
481 SEPVWKQRLE FDINICDLPR MARLCFALYA VIEKAKKARS TKKSKKADC PIAWANLMLF
541 DYKDQLKTGE RCLYMWSPV DEKGELLNPT GTVRSNPNTD SAAALLICLP EVAPHPVYYP
601 ALEKILELGR HSECVHVTEE EQLQLREILE RRGSGELYEH EKDLVWKL RH EVQEHFPEAL
661 ARLLLVTKWN KHEDVAQMLY LLCSWPELPV LSALELLDFS FPDCHVGSFA IKSLRKLTD
721 ELFQYLLQLV QVLKYESYLD CELTKFLDR ALANRKIGHF LFWHLRSEMH VPSVALRFGL
781 ILEAYCRGST HHMKVLMKQG EALSCLKALN DFKLSSQKT PKPQTKELMH LCMRQEAYLE
841 ALSHLQSPLD PSTLLAEVCV EQCTFMDSKM KPLWIMYSNE EAGSGGSVGI IFKNGDDLRLQ
901 DMLTLQMIQL MDVLWKQEGL DLRMTPYGCL PTGDRGLIE VVLRSDTIAN IQLNKSMAA
961 TAAFNKDALL NWLKSKNPGE ALDRAIEEFT LSCAGYCVAT YVLGIGDRHS DNIMIRESGQ
1021 LFHIDFGHFL GNFKTKFGIN RERVFFILTY DFKVHIQQ GK TNNSEKFERF RGYCERAYTI
1081 LRRHGLLFLH LFALMRAAGL PELSCSKDIQ YLKDSLALGK TEEEALKHFR VKFNEALRES
1141 WKTKVNWLAH NVSKDNRQEL GGAHHHHHH

```

Purificación de los constructos de PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  y PI3K $\gamma$

- 10 PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  y PI3K $\gamma$  fueron purificados en dos etapas cromatográficas: cromatografía de afinidad inmobilizada de metal (IMAC) en una resina de sefarosa Ni (GE Healthcare) y filtración por gel utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todos los reguladores fueron enfriados a 4°C y se llevó a cabo la lisis con enfriamiento sobre hielo. El fraccionamiento por columna fue realizado a temperatura ambiente. Todos los reguladores usados para purificar PI3K $\beta$  contenían 0.05% de Triton X100 además de lo que se describe más adelante.
- 15 Típicamente se resuspendieron células congeladas a partir de 10 L de cultivo de células Tn5 en "Regulador de Lisis " Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 5%, imidazol 5 mM, NaF 1 mM, ácido ocaidaico (OAA) 0.1 ug/mL, BME 5 mM, 1 x cóctel inhibidor de proteasa completo - libre de EDTA (20 tabletas/1 Litro de regulador, Roche Applied Sciences), benzonasa (regulador 25U/mL, EMD Biosciences) a una relación de 1:6 v/v en pellas a relación de Regulador de Lisis, y se sometieron a lisis mecánicamente 20 impactos utilizando una mano de mortero. El lisado fue centrifugado a 45,000 g durante 30 minutos, y el sobrenadante fue cargado sobre una columna IMAC preequilibrada (3 mL de resina/100 mL de lisado). La columna fue lavada con 3-5 volúmenes de Regulador de Lisis, seguido por un segundo

lavado de 3-5 volúmenes de columna con Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 5%, imidazol 45 mM, NaF 1 mM, OAA 0.1 µg/mL, BME 5 mM, 1x cóctel inhibidor de proteasa completo – libre de EDTA. La proteína fue eluida con Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 0.5 M, glicerol al 5%, imidazol 250 mM, NaF 1 mM, OAA 0.1 µg/mL, BME 5 mM, 1x cóctel inhibidor de proteasa completo – libre de EDTA. Las fracciones pertinentes fueron analizadas por SDS-PAGE y reunidas concordantemente. La proteína fue purificada adicionalmente por filtración por gel sobre una columna Superdex 200 26/60 equilibrada en Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 0.5 M, glicerol al 5%, NaF 1 mM, DTT 5 mM, 1x cóctel inhibidor de proteasa completo – libre de EDTA. Las fracciones pertinentes fueron analizadas por SDS-PAGE y reunidas concordantemente. Se agregó un volumen igual de Regulador de Diálisis (Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 50%, NaF 5 mM, DTT 5 mM) al conjunto y luego se dializó contra el Regulador de Diálisis en dos cambios (un cambio durante la noche). La proteína fue almacenada a -20°C.

#### Purificación de PI3Kδ

El PI3Kδ fue purificado en tres etapas cromatográficas: cromatografía de afinidad inmovilizada con metal sobre una resina de Sefarosa Ni (GE Healthcare), filtración por gel utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente una etapa de intercambio iónico sobre una columna Q-HP (GE Healthcare). Todos los reguladores fueron enfriados a 4 °C y la lisis se llevó a cabo enfriada sobre hielo. El fraccionamiento de la columna fue ejecutado a temperatura ambiente.

Se resuspendieron típicamente células congeladas a partir de 10 L de un cultivo de células Tn5 en "Regulador de Lisis" Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 5%, imidazol 5 mM, NaF 1 mM, 0.1 µg/mL de ácido okadaico (OAA), BME 5 mM, 1 x cóctel inhibidor de proteasa completo – libre de EDTA (20 tabletas/1 L de regulador, Roche Applied Sciences), benzonasa (25U/mL de regulador de lisis, EMD Biosciences) a una relación de 1:10 v/v en pellas a la relación de Regulador de Lisis, y se sometieron a lisis mecánicamente 20 impactos utilizando una mano de mortero. El lisado fue centrifugado a 45,000 g durante 30 minutos, y el sobrenadante fue cargado sobre una columna IMAC preequilibrada (5 mL de resina/100 mL de lisado). La columna fue lavada con 3-5 volúmenes de columna de Regulador de Lisis, seguida por un segundo lavado de 3-5 volúmenes de columna con 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 5%, imidazol 40 mM, NaF 1 mM, OAA 0.1 µg/mL, BME 5 mM, 1 x cóctel de inhibidor de proteasa completo – libre de EDTA. La proteína fue eluida con Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 5%, imidazol 250 mM, NaF 1 mM, OAA 0.1 µg/mL, BME 5 mM, 1 x cóctel inhibidor de proteasa completo - libre de EDTA. Las fracciones pertinentes fueron analizadas por SDS-PAGE y reunidas concordantemente. La proteína fue purificada adicionalmente por filtración por gel sobre una Superdex 200 equilibrada en Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 5%, NaF 1 mM, OAA 0.1 µg/mL, DTT 5 mM, 1 x cóctel inhibidor de proteasa completo - libre de EDTA. Estas fracciones fueron diluidas 1:10 v/v de volumen de reserva a una relación de regulador con "Regulador A" Tris-Cl 20 mM, pH 8.2, glicerol al 5%, NaF 1 mM, 0.1 µg/mL OAA, DTT 5 mM y cargadas en una columna Q-HP preparada. Después de que la carga de la muestra se completó se lavó con Regulador A y "Regulador B" al 5% Tris-Cl 20 mM, pH 8.2, NaCl 1 M, glicerol al 5%, NaF 1 mM, OAA 0.1 µg/mL, DTT 5 mM con 3-5 volúmenes de columna. Se eluyó la proteína utilizando un gradiente 5%-30% de Regulador B. Típicamente la proteína eluye en NaCl aproximadamente 200 mM. Las fracciones pertinentes fueron analizadas por SDS-PAGE y reunidas concordantemente. Se agregó un volumen igual de Regulador de Diálisis (Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 50%, NaF 1 mM, OAA 0.1 µg/mL, DTT 5 mM) a la reserva y luego se dializó contra Regulador de Diálisis con dos cambios (un cambio durante la noche). La proteína fue almacenada a -20 °C

Los siguientes resultados se obtuvieron utilizando los ensayos descritos anteriormente.



# ES 2 437 595 T3

Ejemplo #	PI3Kalfa IC50 [ $\mu$ M]
117	0.026
124	0.028
107	0.044
88	0.076
122	0.050
46	0.009
47	0.040
102	0.21
48	0.005
119	0.008
40	0.037
49	0.017
65	0.031
80	0.25
110	0.071
114	0.13
74	0.13
54	0.19
98	0.14
111	0.052
112	0.049
129	0.024
101	0.099
11	0.048

(continuación)

Ejemplo #	PI3Kalfa IC50 [ $\mu$ M]
66	0.040
1	0.17
7	0.015
3	0.013
59	0.071

Los siguientes resultados adicionales se obtuvieron utilizando los ensayos descritos anteriormente.

Ejemplo No.	PI3Kalfa/ IC50 [ $\mu$ mol l-1]	PI3Kdelta/ IC50 [ $\mu$ mol l-1]	Selectividad PI3Kalfa vs. PI3Kdelta
Ejemplo 133 WO 2004/096797	0.011	0.099	9-veces
9	0.012	452	38-veces
12	0.015	0.974	65-veces
35	0.024	1.739	72-veces
66	0.040	1.273	32-veces
70	0.014	3.450	246-veces

5

Los siguientes resultados adicionales también fueron obtenidos utilizando los ensayos descritos anteriormente.

Ejemplo No.	PI3Kalfa/ IC50 [ $\mu$ mol l-1]	PI3Kbeta/ IC50 [ $\mu$ mol l-1]	PI3Kgamma/ IC50 [ $\mu$ mol l-1]	PI3Kdelta/ IC50 [ $\mu$ mol l-1]
34	0.083	> 9.1	1.98	2.15
35	0.024	7.15	2.32	1.74
37	0.022	7.10	1.70	0.494
151	0.078	0.885	0.928	1.26

Lista de secuencias

- <110> Novartis AG
- <120> Compuestos Orgánicos
- <130> 52407-WO-PCT
- 5 <150> EP 07150228.0
- <151> 2007-12-20
- <160> 20
- <170> PatentIn version 3.3
- <210> 1
- 10 <211> 42
- <212> ADN
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Cebador para PCR
- 15 <400> 1
- gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42
- <210> 2
- <211> 45
- <212> ADN
- 20 <213> Artificial
- <220>
- <223> Cebador para PCR
- <400> 2
- gcctccacca cctccgctg gttaatgct gttcatacgt ttgtc 45
- 25 <210> 3
- <211> 42
- <212> ADN
- <213> Artificial

<220>

<223> Cebador para PCR

<400> 3

tactagtccg cctccaccac ctccgctcc accacctccg cc 42

5 <210> 4

<211> 1180

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> constructo de PI3K quinasa

<400> 4

ES 2 437 595 T3

Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln  
1 5 10 15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile  
20 25 30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu  
35 40 45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg  
50 55 60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile  
65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu  
85 90 95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly  
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro  
115 120 125

Asn Gly Met Ile Val Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Ile  
130 135 140

Thr Ile Lys His Glu Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His  
145 150 155 160

Gln Leu Leu Gln Asp Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln  
165 170 175

Glu Ala Glu Arg Glu Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp  
180 185 190

Leu Arg Leu Phe Gln Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val Gly Asn  
195 200 205

Arg Glu Glu Lys Ile Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala Ile Gly Met  
210 215 220

Pro Val Cys Glu Phe Asp Met Val Lys Asp Pro Glu Val Gln Asp Phe  
225 230 235 240

Arg Arg Asn Ile Leu Asn Val Cys Lys Glu Ala Val Asp Leu Arg Asp



Leu Pro Arg Ala Ala Arg Leu Cys Leu Ser Ile Cys Ser Val Lys Gly  
 500 505 510

Arg Lys Gly Ala Lys Glu Glu His Cys Pro Leu Ala Trp Gly Asn Ile  
 515 520 525

Asn Leu Phe Asp Tyr Thr Asp Thr Leu Val Ser Gly Lys Met Ala Leu  
 530 535 540

Asn Leu Trp Pro Val Pro His Gly Leu Glu Asp Leu Leu Asn Pro Ile  
 545 550 555 560

Gly Val Thr Gly Ser Asn Pro Asn Lys Glu Thr Pro Cys Leu Glu Leu  
 565 570 575

Glu Phe Asp Trp Phe Ser Ser Val Val Lys Phe Pro Asp Met Ser Val  
 580 585 590

Ile Glu Glu His Ala Asn Trp Ser Val Ser Arg Glu Ala Gly Phe Ser  
 595 600 605

Tyr Ser His Ala Gly Leu Ser Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu  
 610 615 620

Arg Glu Asn Asp Lys Glu Gln Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro  
 625 630 635 640

Leu Ser Glu Ile Thr Glu Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp Ser His Arg  
 645 650 655

His Tyr Cys Val Thr Ile Pro Glu Ile Leu Pro Lys Leu Leu Leu Ser  
 660 665 670

Val Lys Trp Asn Ser Arg Asp Glu Val Ala Gln Met Tyr Cys Leu Val  
 675 680 685

Lys Asp Trp Pro Pro Ile Lys Pro Glu Gln Ala Met Glu Leu Leu Asp  
 690 695 700

Cys Asn Tyr Pro Asp Pro Met Val Arg Gly Phe Ala Val Arg Cys Leu  
 705 710 715 720

Glu Lys Tyr Leu Thr Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu  
 725 730 735

Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp Asn Leu Leu Val Arg  
 740 745 750

Phe Leu Leu Lys Lys Ala Leu Thr Asn Gln Arg Ile Gly His Phe Phe  
 755 760 765

Phe Trp His Leu Lys Ser Glu Met His Asn Lys Thr Val Ser Gln Arg  
 770 775 780

Phe Gly Leu Leu Leu Glu Ser Tyr Cys Arg Ala Cys Gly Met Tyr Leu  
 785 790 795 800

Lys His Leu Asn Arg Gln Val Glu Ala Met Glu Lys Leu Ile Asn Leu  
 805 810 815

Thr Asp Ile Leu Lys Gln Glu Lys Lys Asp Glu Thr Gln Lys Val Gln  
 820 825 830

Met Lys Phe Leu Val Glu Gln Met Arg Arg Pro Asp Phe Met Asp Ala  
 835 840 845

Leu Gln Gly Phe Leu Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn  
 850 855 860

Leu Arg Leu Glu Glu Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu  
 865 870 875 880

Trp Leu Asn Trp Glu Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln  
 885 890 895

Asn Asn Glu Ile Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met  
 900 905 910

Leu Thr Leu Gln Ile Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln  
 915 920 925

Gly Leu Asp Leu Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp  
 930 935 940

Cys Val Gly Leu Ile Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln  
 945 950 955 960

Ile Gln Cys Lys Gly Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His  
 965 970 975



Thr Leu His Gln Trp Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp  
 980 985 990

Ala Ala Ile Asp Leu Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala  
 995 1000 1005

Thr Phe Ile Leu Gly Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met  
 1010 1015 1020

Val Lys Asp Asp Gly Gln Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe  
 1025 1030 1035

Leu Asp His Lys Lys Lys Lys Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val  
 1040 1045 1050

Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly  
 1055 1060 1065

Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg Glu Phe Glu Arg Phe Gln Glu  
 1070 1075 1080

Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg Gln His Ala Asn Leu  
 1085 1090 1095

Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser Gly Met Pro Glu  
 1100 1105 1110

Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg Lys Thr Leu Ala  
 1115 1120 1125

Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr Phe Met Lys Gln  
 1130 1135 1140

Met Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr Thr Lys Met Asp Trp  
 1145 1150 1155

Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn Glu Leu Gly Gly  
 1160 1165 1170

Ala His His His His His His  
 1175 1180

ES 2 437 595 T3

	<210> 5		
	<211> 28		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
5	<220>		
	<223> Cebador para PCR		
	<400> 5		
	cgagaatatg atagattata tgaagaat	28	
	<210> 6		
10	<211> 30		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador para PCR		
15	<400> 6		
	tggtttaatg ctgttcatac gtttgcaat	30	
	<210> 7		
	<211> 76		
	<212> ADN		
20	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador para PCR		
	<400> 7		
	<b>gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat</b>	<b>60</b>	
	<b>agattatatg aagaat</b>	<b>76</b>	
25	<210> 8		
	<211> 54		

<212> ADN  
<213> Artificial  
<220>  
<223> Cebador para PCR  
5 <400> 8  
actgaagcat cctcctcctc ctctcctgg ttaatgctg tcatcagtt tgct 54  
<210> 9  
<211> 54  
<212> ADN  
10 <213> Artificial  
<220>  
<223> Cebador para PCR  
<400> 9  
attaaaccag gaggaggagg aggaggatgc ttcagttca taatgcctcc tgct 54  
15 <210> 10  
<211> 57  
<212> ADN  
<213> Artificial  
<220>  
20 <223> Cebador para PCR  
<400> 10  
agctccgtga tggatgagt gatgtgctcc agatctgtag tcttccgaa ctgtgtg 57  
<210> 11  
<211> 61  
25 <212> ADN  
<213> Artificial  
<220>  
<223> Cebador para PCR

<400> 11

gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60  
 c 61

<210> 12

<211> 1194

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Constructo de PI3K quinasa

<400> 12

Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln  
 1 5 10 15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile  
 20 25 30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu  
 35 40 45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Lys Glu Lys Glu Ile Gln Arg  
 50 55 60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile  
 65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu  
 85 90 95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly  
 100 105 110

Gly Gly Gly Cys Phe Ser Phe Ile Met Pro Pro Ala Met Ala Asp Ile

10



Glu Tyr Val Phe Gly Asp His Pro Leu Ile Gln Phe Gln Tyr Ile Arg  
 370 375 380

Asn Cys Val Met Asn Arg Ala Leu Pro His Phe Ile Leu Val Glu Cys  
 385 390 395 400

Cys Lys Ile Lys Lys Met Tyr Glu Gln Glu Met Ile Ala Ile Glu Ala  
 405 410 415

Ala Ile Asn Arg Asn Ser Ser Asn Leu Pro Leu Pro Leu Pro Pro Lys  
 420 425 430

Lys Thr Arg Ile Ile Ser His Val Trp Glu Asn Asn Asn Pro Phe Gln  
 435 440 445

Ile Val Leu Val Lys Gly Asn Lys Leu Asn Thr Glu Glu Thr Val Lys  
 450 455 460

Val His Val Arg Ala Gly Leu Phe His Gly Thr Glu Leu Leu Cys Lys  
 465 470 475 480

Thr Ile Val Ser Ser Glu Val Ser Gly Lys Asn Asp His Ile Trp Asn  
 485 490 495

Glu Pro Leu Glu Phe Asp Ile Asn Ile Cys Asp Leu Pro Arg Met Ala  
 500 505 510

Arg Leu Cys Phe Ala Val Tyr Ala Val Leu Asp Lys Val Lys Thr Lys  
 515 520 525

Lys Ser Thr Lys Thr Ile Asn Pro Ser Lys Tyr Gln Thr Ile Arg Lys  
 530 535 540

Ala Gly Lys Val His Tyr Pro Val Ala Trp Val Asn Thr Met Val Phe  
 545 550 555 560

Asp Phe Lys Gly Gln Leu Arg Thr Gly Asp Ile Ile Leu His Ser Trp  
 565 570 575

Ser Ser Phe Pro Asp Glu Leu Glu Glu Met Leu Asn Pro Met Gly Thr  
 580 585 590

Val Gln Thr Asn Pro Tyr Thr Glu Asn Ala Thr Ala Leu His Val Lys  
 595 600 605

Phe Pro Glu Asn Lys Lys Gln Pro Tyr Tyr Tyr Pro Pro Phe Asp Lys  
 610 615 620  
 Ile Ile Glu Lys Ala Ala Glu Ile Ala Ser Ser Asp Ser Ala Asn Val  
 625 630 635 640  
 Ser Ser Arg Gly Gly Lys Lys Phe Leu Pro Val Leu Lys Glu Ile Leu  
 645 650 655  
 Asp Arg Asp Pro Leu Ser Gln Leu Cys Glu Asn Glu Met Asp Leu Ile  
 660 665 670  
 Trp Thr Leu Arg Gln Asp Cys Arg Glu Ile Phe Pro Gln Ser Leu Pro  
 675 680 685  
 Lys Leu Leu Leu Ser Ile Lys Trp Asn Lys Leu Glu Asp Val Ala Gln  
 690 695 700  
 Leu Gln Ala Leu Leu Gln Ile Trp Pro Lys Leu Pro Pro Arg Glu Ala  
 705 710 715 720  
 Leu Glu Leu Leu Asp Phe Asn Tyr Pro Asp Gln Tyr Val Arg Glu Tyr  
 725 730 735  
 Ala Val Gly Cys Leu Arg Gln Met Ser Asp Glu Glu Leu Ser Gln Tyr  
 740 745 750  
 Leu Leu Gln Leu Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu Pro Phe Leu Asp Cys  
 755 760 765  
 Ala Leu Ser Arg Phe Leu Leu Glu Arg Ala Leu Gly Asn Arg Arg Ile  
 770 775 780  
 Gly Gln Phe Leu Phe Trp His Leu Arg Ser Glu Val His Ile Pro Ala  
 785 790 795 800  
 Val Ser Val Gln Phe Gly Val Ile Leu Glu Ala Tyr Cys Arg Gly Ser  
 805 810 815  
 Val Gly His Met Lys Val Leu Ser Lys Gln Val Glu Ala Leu Asn Lys  
 820 825 830  
 Leu Lys Thr Leu Asn Ser Leu Ile Lys Leu Asn Ala Val Lys Leu Asn  
 835 840 845

ES 2 437 595 T3

Arg Ala Lys Gly Lys Glu Ala Met His Thr Cys Leu Lys Gln Ser Ala  
 850 855 860

Tyr Arg Glu Ala Leu Ser Asp Leu Gln Ser Pro Leu Asn Pro Cys Val  
 865 870 875 880

Ile Leu Ser Glu Leu Tyr Val Glu Lys Cys Lys Tyr Met Asp Ser Lys  
 885 890 895

Met Lys Pro Leu Trp Leu Val Tyr Asn Asn Lys Val Phe Gly Glu Asp  
 900 905 910

Ser Val Gly Val Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met  
 915 920 925

Leu Thr Leu Gln Met Leu Arg Leu Met Asp Leu Leu Trp Lys Glu Ala  
 930 935 940

Gly Leu Asp Leu Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ala Thr Gly Asp  
 945 950 955 960

Arg Ser Gly Leu Ile Glu Val Val Ser Thr Ser Glu Thr Ile Ala Asp  
 965 970 975

Ile Gln Leu Asn Ser Ser Asn Val Ala Ala Ala Ala Ala Phe Asn Lys  
 980 985 990

Asp Ala Leu Leu Asn Trp Leu Lys Glu Tyr Asn Ser Gly Asp Asp Leu  
 995 1000 1005

Asp Arg Ala Ile Glu Glu Phe Thr Leu Ser Cys Ala Gly Tyr Cys  
 1010 1015 1020

Val Ala Ser Tyr Val Leu Gly Ile Gly Asp Arg His Ser Asp Asn  
 1025 1030 1035

Ile Met Val Lys Lys Thr Gly Gln Leu Phe His Ile Asp Phe Gly  
 1040 1045 1050

His Ile Leu Gly Asn Phe Lys Ser Lys Phe Gly Ile Lys Arg Glu  
 1055 1060 1065

Arg Val Pro Phe Ile Leu Thr Tyr Asp Phe Ile His Val Ile Gln  
 1070 1075 1080

Gln Gly Lys Thr Gly Asn Thr Glu Lys Phe Gly Arg Phe Arg Gln



ES 2 437 595 T3

1085						1090										1095
Cys	Cys	Glu	Asp	Ala	Tyr	Leu	Ile	Leu	Arg	Arg	His	Gly	Asn	Leu		
1100						1105					1110					
Phe	Ile	Thr	Leu	Phe	Ala	Leu	Met	Leu	Thr	Ala	Gly	Leu	Pro	Glu		
1115						1120					1125					
Leu	Thr	Ser	Val	Lys	Asp	Ile	Gln	Tyr	Leu	Lys	Asp	Ser	Leu	Ala		
1130						1135					1140					
Leu	Gly	Lys	Ser	Glu	Glu	Glu	Ala	Leu	Lys	Gln	Phe	Lys	Gln	Lys		
1145						1150					1155					
Phe	Asp	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Ser	Trp	Thr	Thr	Lys	Val	Asn	Trp		
1160						1165					1170					
Met	Ala	His	Thr	Val	Arg	Lys	Asp	Tyr	Arg	Ser	Gly	Ala	His	His		
1175						1180					1185					
His	His	His	His	Gly	Ala											
1190																

<210> 13

<211> 966

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Constructo de PI3K quinasa

<400> 13

ES 2 437 595 T3

Met Ser Glu Glu Ser Gln Ala Phe Gln Arg Gln Leu Thr Ala Leu Ile  
1 5 10 15

Gly Tyr Asp Val Thr Asp Val Ser Asn Val His Asp Asp Glu Leu Glu  
20 25 30

Phe Thr Arg Arg Gly Leu Val Thr Pro Arg Met Ala Glu Val Ala Ser  
35 40 45

Arg Asp Pro Lys Leu Tyr Ala Met His Pro Trp Val Thr Ser Lys Pro  
50 55 60

Leu Pro Glu Tyr Leu Trp Lys Lys Ile Ala Asn Asn Cys Ile Phe Ile  
65 70 75 80

ES 2 437 595 T3

Val Ile His Arg Ser Thr Thr Ser Gln Thr Ile Lys Val Ser Pro Asp  
85 90 95

Asp Thr Pro Gly Ala Ile Leu Gln Ser Phe Phe Thr Lys Met Ala Lys  
100 105 110

Lys Lys Ser Leu Met Asp Ile Pro Glu Ser Gln Ser Glu Gln Asp Phe  
115 120 125

Val Leu Arg Val Cys Gly Arg Asp Glu Tyr Leu Val Gly Glu Thr Pro  
130 135 140

Ile Lys Asn Phe Gln Trp Val Arg His Cys Leu Lys Asn Gly Glu Glu  
145 150 155 160

Ile His Val Val Leu Asp Thr Pro Pro Asp Pro Ala Leu Asp Glu Val  
165 170 175

Arg Lys Glu Glu Trp Pro Leu Val Asp Asp Cys Thr Gly Val Thr Gly  
180 185 190

Tyr His Glu Gln Leu Thr Ile His Gly Lys Asp His Glu Ser Val Phe  
195 200 205

Thr Val Ser Leu Trp Asp Cys Asp Arg Lys Phe Arg Val Lys Ile Arg  
210 215 220

Gly Ile Asp Ile Pro Val Leu Pro Arg Asn Thr Asp Leu Thr Val Phe  
225 230 235 240

Val Glu Ala Asn Ile Gln His Gly Gln Gln Val Leu Cys Gln Arg Arg  
245 250 255

Thr Ser Pro Lys Pro Phe Thr Glu Glu Val Leu Trp Asn Val Trp Leu  
260 265 270

Glu Phe Ser Ile Lys Ile Lys Asp Leu Pro Lys Gly Ala Leu Leu Asn  
275 280 285

Leu Gln Ile Tyr Cys Gly Lys Ala Pro Ala Leu Ser Ser Lys Ala Ser  
290 295 300

Ala Glu Ser Pro Ser Ser Glu Ser Lys Gly Lys Val Arg Leu Leu Tyr  
305 310 315 320

Tyr Val Asn Leu Leu Leu Ile Asp His Arg Phe Leu Leu Arg Arg Gly



Ala Tyr Leu Arg Gly Cys Gly Thr Ala Met Leu His Asp Phe Thr Gln  
 580 585 590

Gln Val Gln Val Ile Glu Met Leu Gln Lys Val Thr Leu Asp Ile Lys  
 595 600 605

Ser Leu Ser Ala Glu Lys Tyr Asp Val Ser Ser Gln Val Ile Ser Gln  
 610 615 620

Leu Lys Gln Lys Leu Glu Asn Leu Gln Asn Ser Gln Leu Pro Glu Ser  
 625 630 635 640

Phe Arg Val Pro Tyr Asp Pro Gly Leu Lys Ala Gly Ala Leu Ala Ile  
 645 650 655

Glu Lys Cys Lys Val Met Ala Ser Lys Lys Lys Pro Leu Trp Leu Glu  
 660 665 670

Phe Lys Cys Ala Asp Pro Thr Ala Leu Ser Asn Glu Thr Ile Gly Ile  
 675 680 685

Ile Phe Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Ile Leu Gln  
 690 695 700

Ile Leu Arg Ile Met Glu Ser Ile Trp Glu Thr Glu Ser Leu Asp Leu  
 705 710 715 720

Cys Leu Leu Pro Tyr Gly Cys Ile Ser Thr Gly Asp Lys Ile Gly Met  
 725 730 735

Ile Glu Ile Val Lys Asp Ala Thr Thr Ile Ala Lys Ile Gln Gln Ser  
 740 745 750

Thr Val Gly Asn Thr Gly Ala Phe Lys Asp Glu Val Leu Asn His Trp  
 755 760 765

Leu Lys Glu Lys Ser Pro Thr Glu Glu Lys Phe Gln Ala Ala Val Glu  
 770 775 780

Arg Phe Val Tyr Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Val Leu  
 785 790 795 800

Gly Ile Gly Asp Arg His Asn Asp Asn Ile Met Ile Thr Glu Thr Gly  
 805 810 815

Asn Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Ile Leu Gly Asn Tyr Lys Ser  
 820 825 830

Phe Leu Gly Ile Asn Lys Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Pro Asp  
 835 840 845

Phe Leu Phe Val Met Gly Thr Ser Gly Lys Lys Thr Ser Pro His Phe  
 850 855 860

Gln Lys Phe Gln Asp Ile Cys Val Lys Ala Tyr Leu Ala Leu Arg His  
 865 870 875 880

His Thr Asn Leu Leu Ile Ile Leu Phe Ser Met Met Leu Met Thr Gly  
 885 890 895

Met Pro Gln Leu Thr Ser Lys Glu Asp Ile Glu Tyr Ile Arg Asp Ala  
 900 905 910

Leu Thr Val Gly Lys Asn Glu Glu Asp Ala Lys Lys Tyr Phe Leu Asp  
 915 920 925

Gln Ile Glu Val Cys Arg Asp Lys Gly Trp Thr Val Gln Phe Asn Trp  
 930 935 940

Phe Leu His Leu Val Leu Gly Ile Lys Gln Gly Glu Lys His Ser Ala  
 945 950 955 960

His His His His His His  
 965

<210> 14

<211> 45

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Cebador para PCR

<400> 14

tcctcctcct cctcctcctg gtttaagtct gttcatcagt ttgct 45

10 <210> 15

<211> 26  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 5 <223> Cebador para PCR  
 <400> 15  
 atgccccctg ggtggactg ccccat 26  
 <210> 16  
 <211> 26  
 10 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador para PCR  
 <400> 16  
 15 ctactgcctg ttgtcttg acacgt 26  
 <210> 17  
 <211> 53  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 20 <220>  
 <223> Cebador para PCR  
 <400> 17  
 attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctggggtgg actgccccat gga 53  
 <210> 18  
 25 <211> 56  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>

<223> Cebador para PCR

<400> 18

agctccgta tggatggt gatgtgctcc ctgcctgtg tcttggaca cgttgt 56

<210> 19

5 <211> 60

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador para PCR

10 <400> 19

gggaccactt tgtacaagaa agctggggtt aagctccgtg atggtgatgg tgagtgctcc 60

<210> 20

<211> 1169

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Constructo de PI3K quinasa

<400> 20



ES 2 437 595 T3

Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln  
 1 5 10 15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile  
 20 25 30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu  
 35 40 45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg  
 50 55 60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile  
 65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu  
 85 90 95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly  
 100 105 110

Gly Gly Gly Pro Pro Gly Val Asp Cys Pro Met Glu Phe Trp Thr Lys  
 115 120 125

Glu Glu Asn Gln Ser Val Val Val Asp Phe Leu Leu Pro Thr Gly Val  
 130 135 140

Tyr Leu Asn Phe Pro Val Ser Arg Asn Ala Asn Leu Ser Thr Ile Lys  
 145 150 155 160

Gln Leu Leu Trp His Arg Ala Gln Tyr Glu Pro Leu Phe His Met Leu  
 165 170 175

Ser Gly Pro Glu Ala Tyr Val Phe Thr Cys Ile Asn Gln Thr Ala Glu  
 180 185 190

Gln Gln Glu Leu Glu Asp Glu Gln Arg Arg Leu Cys Asp Val Gln Pro  
 195 200 205

Phe Leu Pro Val Leu Arg Leu Val Ala Arg Glu Gly Asp Arg Val Lys  
 210 215 220

Lys Leu Ile Asn Ser Gln Ile Ser Leu Leu Ile Gly Lys Gly Leu His  
 225 230 235 240

ES 2 437 595 T3

Glu Phe Asp Ser Leu Cys Asp Pro Glu Val Asn Asp Phe Arg Ala Lys  
 245 250 255  
 Met Cys Gln Phe Cys Glu Glu Ala Ala Ala Arg Arg Gln Gln Leu Gly  
 260 265 270  
 Trp Glu Ala Trp Leu Gln Tyr Ser Phe Pro Leu Gln Leu Glu Pro Ser  
 275 280 285  
 Ala Gln Thr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Arg Leu Pro Asn Arg Ala Leu  
 290 295 300  
 Leu Val Asn Val Lys Phe Glu Gly Ser Glu Glu Ser Phe Thr Phe Gln  
 305 310 315 320  
 Val Ser Thr Lys Asp Val Pro Leu Ala Leu Met Ala Cys Ala Leu Arg  
 325 330 335  
 Lys Lys Ala Thr Val Phe Arg Gln Pro Leu Val Glu Gln Pro Glu Asp  
 340 345 350  
 Tyr Thr Leu Gln Val Asn Gly Arg His Glu Tyr Leu Tyr Gly Ser Tyr  
 355 360 365  
 Pro Leu Cys Gln Phe Gln Tyr Ile Cys Ser Cys Leu His Ser Gly Leu  
 370 375 380  
 Thr Pro His Leu Thr Met Val His Ser Ser Ser Ile Leu Ala Met Arg  
 385 390 395 400  
 Asp Glu Gln Ser Asn Pro Ala Pro Gln Val Gln Lys Pro Arg Ala Lys  
 405 410 415  
 Pro Pro Pro Ile Pro Ala Lys Lys Pro Ser Ser Val Ser Leu Trp Ser  
 420 425 430  
 Leu Glu Gln Pro Phe Arg Ile Glu Leu Ile Gln Gly Ser Lys Val Asn  
 435 440 445  
 Ala Asp Glu Arg Met Lys Leu Val Val Gln Ala Gly Leu Phe His Gly  
 450 455 460  
 Asn Glu Met Leu Cys Lys Thr Val Ser Ser Ser Glu Val Ser Val Cys  
 465 470 475 480  
 Ser Glu Pro Val Trp Lys Gln Arg Leu Glu Phe Asp Ile Asn Ile Cys



Ser Tyr Leu Asp Cys Glu Leu Thr Lys Phe Leu Leu Asp Arg Ala Leu  
740 745 750

Ala Asn Arg Lys Ile Gly His Phe Leu Phe Trp His Leu Arg Ser Glu  
755 760 765

Met His Val Pro Ser Val Ala Leu Arg Phe Gly Leu Ile Leu Glu Ala  
770 775 780

Tyr Cys Arg Gly Ser Thr His His Met Lys Val Leu Met Lys Gln Gly  
785 790 795 800

Glu Ala Leu Ser Lys Leu Lys Ala Leu Asn Asp Phe Val Lys Leu Ser  
805 810 815

Ser Gln Lys Thr Pro Lys Pro Gln Thr Lys Glu Leu Met His Leu Cys  
820 825 830

Met Arg Gln Glu Ala Tyr Leu Glu Ala Leu Ser His Leu Gln Ser Pro  
835 840 845

Leu Asp Pro Ser Thr Leu Leu Ala Glu Val Cys Val Glu Gln Cys Thr  
850 855 860

Phe Met Asp Ser Lys Met Lys Pro Leu Trp Ile Met Tyr Ser Asn Glu  
865 870 875 880

Glu Ala Gly Ser Gly Gly Ser Val Gly Ile Ile Phe Lys Asn Gly Asp  
885 890 895

Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln Met Ile Gln Leu Met Asp  
900 905 910

Val Leu Trp Lys Gln Glu Gly Leu Asp Leu Arg Met Thr Pro Tyr Gly  
915 920 925

Cys Leu Pro Thr Gly Asp Arg Thr Gly Leu Ile Glu Val Val Leu Arg  
930 935 940

Ser Asp Thr Ile Ala Asn Ile Gln Leu Asn Lys Ser Asn Met Ala Ala  
945 950 955 960

Thr Ala Ala Phe Asn Lys Asp Ala Leu Leu Asn Trp Leu Lys Ser Lys  
965 970 975

Asn Pro Gly Glu Ala Leu Asp Arg Ala Ile Glu Glu Phe Thr Leu Ser  
 980 985 990

Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Tyr Val Leu Gly Ile Gly Asp Arg  
 995 1000 1005

His Ser Asp Asn Ile Met Ile Arg Glu Ser Gly Gln Leu Phe His  
 1010 1015 1020

Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Gly Asn Phe Lys Thr Lys Phe Gly  
 1025 1030 1035

Ile Asn Arg Glu Arg Val Pro Phe Ile Leu Thr Tyr Asp Phe Val  
 1040 1045 1050

His Val Ile Gln Gln Gly Lys Thr Asn Asn Ser Glu Lys Phe Glu  
 1055 1060 1065

Arg Phe Arg Gly Tyr Cys Glu Arg Ala Tyr Thr Ile Leu Arg Arg  
 1070 1075 1080

His Gly Leu Leu Phe Leu His Leu Phe Ala Leu Met Arg Ala Ala  
 1085 1090 1095

Gly Leu Pro Glu Leu Ser Cys Ser Lys Asp Ile Gln Tyr Leu Lys  
 1100 1105 1110

Asp Ser Leu Ala Leu Gly Lys Thr Glu Glu Glu Ala Leu Lys His  
 1115 1120 1125

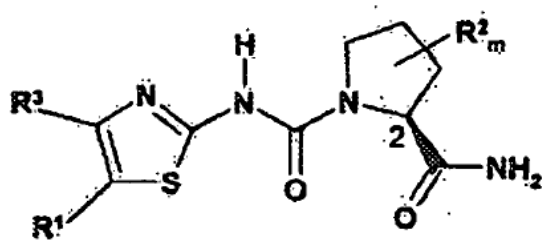
Phe Arg Val Lys Phe Asn Glu Ala Leu Arg Glu Ser Trp Lys Thr  
 1130 1135 1140

Lys Val Asn Trp Leu Ala His Asn Val Ser Lys Asp Asn Arg Gln  
 1145 1150 1155

Glu Leu Gly Gly Ala His His His His His His  
 1160 1165

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA



IA:

5 en donde

m representa 1;

R<sup>1</sup> representa 4- piridilo sustituido en la posición 2- por un sustituyente seleccionado del grupo consistente de

10 fluoro, cloro, ciano, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, per- deuterio C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo, C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo, C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, 1- (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>- cicloalquilo, 1- (halo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo, 1- (per- deuterio- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>- cicloalquilo, 1- ciano- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>- cicloalquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, hidroxi- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, halo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilsulfonilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilsulfonilo, dimetilamino, dietilamino, etil- metil- amino, etil- propil- amino, ciclopropil amino, 2- metoxi- etil- amino, 4- dimetilamino- piperidin- 1- il, metil- (1- metil- piperidin- 4- il)- amino, 4- metil- piperazin- 1- il, 3- dimetilamino- pirrolidin- 1- il, Isopropil- metil- amino, 2- dimetilamino- etil)- metil- amino, 2- azetidín- 1- il, 7- aza- biciclo [2.2.1] hept- 7- il, 3- aza- biciclo [3.2.2] non- 3- il, bencil- etil- amino; 1- (4- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo- fenilo)- C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- cicloalquilo, (4- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo- fenilo)- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, 1- fenilo- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>- cicloalquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquifenilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcoxifenilo C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alcoxifenilo, N, N- dialquilamino alcoxifenilo, 4- (C<sub>1</sub>- C<sub>7</sub>- alquilo)- tetrahidro- pirano- 4- il, bencilo, fenilo o un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo el cual bencilo, fenilo o heterociclo aromático es opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo, halo- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- alquilo;

20 R<sup>2</sup> representa halo, ciano, nitro, hidroxi, fenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> dialquilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi en donde cada alquilo o cicloalquilo puede ser mono o poli-sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxi, fenilo y en donde cada fenilo puede ser mono o poli-sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo; o

25 dos sustituyentes R<sup>2</sup> juntos forman un alcandiilo o alquendiilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxi o halo, para formar una unidad estructural cíclica; o dos sustituyentes R<sup>2</sup> forman juntos un enlace para formar un doble enlace;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, mono-, poli- o per-deuterio C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, halo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1,

30 en donde R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo, dimetilo, cloro, dimetilamino metilo.

3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R<sup>2</sup> representa hidroxilo, metilo, fluoro o cloro
4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el sustituyente R<sup>2</sup> está en la posición 2 del anillo de pirrolidina.
- 5 5. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, seleccionado de,
- 2- amida 1- { [5- (2- tert- butil- piridin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida) del ácido (2S, 4R)- 4- hidroxil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- { [5- (2- tert- butil- piridin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida} del ácido (2S, 4S)- 4- hidroxil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 10 2- amida 1- { [5- (2- tert- butil- piridin 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {4- metil- 5- [2- (1- metillociclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il]- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 15 2- amida 1- { [5- (2- ciclopropil- piridin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {5- [2- (2- fluoro- fenil)- piridin 4- il]- 4- metiltiazol- 2- il] amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- {[5- (2- ciclobutil- piridin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 20 2- amida 1- ( {4- metil- 5- [2- (1- metillociclobutil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il]- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- {[5- (2- isopropil- piridin 4- il)- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {4- metil- 5- [2- (1- trifluorometil- ciclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il]- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 25 2- amida 1- ( {4- metil- 5- [2- (2, 2, 2- trifluoro- 1, 1- dimetiloetilo)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il]- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {4- metil- 5- [2- (1- trifluorometil- ciclobutil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il]- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {5- [2- (1- ciano- ciclopropil)- piridin 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 30 2- amida 1- ( {5- [2- (1- ciano- ciclobutil)- piridin 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- { [5- (2- dietilamino- piridin 4- il)- 4- metiltiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 35 2- amida 1- [(5- {2- [1- (4- metoxi- fenil)- 1- metil- etil]- piridin 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida] del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,

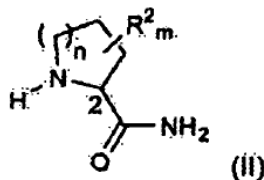
- 2- amida 1- [(5- {2- [1- (4- metoxi- fenil)- ciclopropilo]- piridin 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il)- amida] del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- { [5- (2- {1- [4- (3- dimetilamino- propoxi)- fenil]- 1- metil- etil]- piridin 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 5 2- amida 1- ( {4- metil- 5- [2- (1- *d*<sub>3</sub>- metilciclobutil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {4- dimetilaminometil- 5- [2- (1- *d*<sub>3</sub>- metilciclobutil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 10 2- amida 1- ( {5- [2- (2- fluoro- 1, 1- dimetiletil)- piridin 4- il]- 4- metil- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {4- metil- 5- [2- (1- metilciclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 4, 4- Difluoro- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- { [5- (2- tert- butil- piridin 4- il)- tiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- { [5- (2- ciclobutil- piridin 4- il)- tiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 15 2- amida 1- ( {5- [2- (1- metil- ciclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {5- [2- (1- trifluorometil- ciclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il) amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 20 2- amida 1- ( {5- [2- (2, 2, 2- trifluoro- 1, 1- dimetil- etil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {5- [2- (1- trifluorometil- ciclobutil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {5- [2- (1- metil- ciclobutil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 25 2- amida 1- { [5- (2- dietilamino- piridin 4- il)- tiazol- 2- il]- amida} del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- [(5- {2- [1- (4- metoxi- fenil)- 1- metil- etil]- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida] del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- [(5- {2- [1- (4- metoxi- fenil)- ciclopropilo]- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida] del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 30 2- amida 1- ( {5- [2- (1- *d*<sub>3</sub>- metil- ciclobutil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 2- amida 1- ( {4- *d*<sub>3</sub>- metil- 5- [2- (1- metilciclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,
- 35 2- amida 1- ( {4- *d*<sub>3</sub>- metil- 5- [2- (2, 2, 2- trifluoro- 1, 1- dimetil- etil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico,



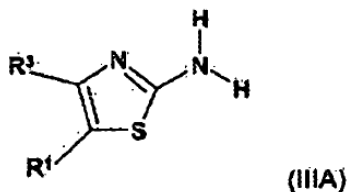
2- amida 1- ((4- cloro- 5- [2- (1- metilciclopropil)- piridin 4- il]- tiazol- 2- il)- amida) del ácido (S)- 2- Metil- pirrolidin- 1, 2- dicarboxílico.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico.
- 5 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer.
8. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo; uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 10. Una composición farmacéutica combinada, adaptado para la administración simultánea o secuencial, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; cantidad(s) terapéuticamente efectiva de uno o más asociados de la combinación, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o una composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento del cáncer
12. Un procedimiento para la manufactura de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

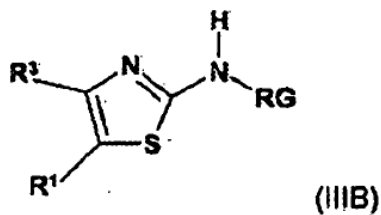
20



en donde los sustituyentes son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, bien con un compuesto de fórmula IIIA



- 25 en donde los sustituyentes son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y R<sup>3</sup> puede representar adicionalmente Cloro, en la presencia de un agente de activación ("método A") o con un compuesto de fórmula IIIB



en donde R<sup>1</sup> es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; RG representa un grupo reactivo (tal como imidazolilcarbonilo) y

5 R<sup>3</sup> es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y puede representar adicionalmente Cloro, ("método B"),

en cada caso opcionalmente en la presencia de un diluyente y opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción y

recuperar opcionalmente el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o en forma de una sal y,

10 convertir opcionalmente un compuesto de la fórmula I obtenible de acuerdo con el método A o método B en un compuesto diferente de la fórmula I, y/o convertir una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar un isómero obtenible de un compuesto de la fórmula I a partir de uno o más isómeros obtenibles diferentes de la fórmula I.