

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 571**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2010 E 10715318 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2414369**

54 Título: **Derivados de imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

30 Prioridad:

02.04.2009 EP 09380069

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

19.10.2015

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS CARLOS III
(100.0%)
C/ Melchor Fernández Almagro 3
28029 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PASTOR FERNÁNDEZ, JOAQUÍN;
KURZ, GUIDO y
MARTÍNEZ GONZÁLEZ, SONIA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 571 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 imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos innovadores útiles farmacéuticamente, compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína y lípido quinasas (tales como los inhibidores de la familia de fosfoinositida 3'OH quinasa (PI3 quinasa), particularmente el subtipo de clase I). Los compuestos son de utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades como el cáncer. La invención se refiere también al empleo de compuestos de este tipo como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a rutas sintéticas para su preparación.

Antecedentes de la invención

15 El mal funcionamiento de las proteínas quinasas (PK) es el marcador característico de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican las PK. Las actividades potenciadas de las PK se implican también en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación celular en la musculatura vascular lisa asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis postquirúrgicas. Las PK se implican también en las afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK pueden desempeñar también un papel principal en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

25 Para una referencia general sobre el mal funcionamiento o la desregulación de las PK véase, por ejemplo, *Current Opinion in Chemical Biology*, 1999, 3, 459-465.

30 Las fosfatidilinositol 3-quinosas (PI3K) son una familia de lípido y serina/treonina quinasas que catalizan la fosforilación del lípido de membrana fosfatidilinositol (PI) en 3'-OH del anillo de inositol para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP₂) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), que actúan como sitios de reclutamiento para diversas proteínas de señalización intracelular que, a su vez, forman complejos de señalización para transmitir señales extracelulares a la cara citoplasmática de la membrana plasmática.

35 Estos subtipos de 3'-fosfoinositida funcionan como segundos mensajeros en las vías de transducción de señales intracelulares (véanse, por ejemplo, *Trends Biochem. Sci* 22 87, 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck et al; *Chem. Rev.* 101 (8), 2365-80 (2001) de Leslie et al (2001); *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 17, 615-75 (2001) de Katso et al; y *Cell. Mol. Life Sci.* 59 (5), 761-79 (2002) de Toker et al).

40 Las múltiples isoformas de PI3K clasificadas según sus subunidades catalíticas, su regulación según las correspondientes subunidades reguladoras, los patrones de expresión y las funciones específicas de señalización (p110 α , β , δ , γ) realizan esta reacción enzimática (*Exp. Cell. Res.* 25 (1), 239-54 (1999) de Vanhaesebroeck y Katso et al, 2001, anteriormente).

45 Las isoformas estrechamente relacionadas p110 α y β se expresan de forma ubicua, mientras que δ y γ se expresan de forma más específica en el sistema celular hematopoyético, células del músculo liso, miocitos y células endoteliales (véase, por ejemplo, *Trends Biochem. Sci* 22 87, 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck et al). Su expresión se podría regular también de manera inducible en función del tipo celular, de tejido y los estímulos así como el contexto de la enfermedad. La inducibilidad de la expresión de la proteína incluye la síntesis de la proteína así como la estabilización de la proteína que se regula en parte por la asociación con subunidades reguladoras.

50 Hasta la fecha, se han identificado ocho PI3K de mamífero, incluyendo cuatro PI3K de clase I. La clase I incluye PI3K α , PI3K β y PI3K δ . Todas las enzimas de clase I son complejos heterodiméricos que comprenden una subunidad catalítica (p110 α , p110 β o p110 δ) asociada con un dominio SH2 que contiene la subunidad adaptadora p85. Las PI3K de clase I se activan a través de la señalización de la tirosina quinasa y se involucran en la supervivencia y proliferación celular. PI3K α y PI3K β se han implicado también en la tumorigénesis en varios cánceres humanos. De este modo, los inhibidores farmacológicos de PI3K α y PI3K β son útiles para tratar diversos tipos de cáncer.

60 La PI3K γ , el único miembro de las PI3K de clase Ib, consiste en una subunidad catalítica p110 γ , que se asocia con una subunidad reguladora p110. La PI3K γ se regula por receptores acoplados a proteínas G (GPCR) mediante la asociación con subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas G heterotriméricas. La PI3K γ se expresa principalmente en las células hematopoyéticas y cardiomiocitos y se implica en la inflamación y la función de mastocitos. De este modo, los inhibidores farmacológicos de la PI3K γ son útiles para tratar varias enfermedades inflamatorias, alergias y enfermedades cardiovasculares.

65 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 asociadas con cánceres

humanos y enfermedades proliferativas (véanse, por ejemplo, Parsons et al, *Nature* 436:792 (2005); Hennessey et al, *Nature Rev. Drug Discovery* 4: 988-1004 (2005).

5 La Solicitud de la Patente Internacional WO 2007/064797 desvela diversos compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, en este documento no se hace mención alguna de imidazotiadiazoles.

10 Las Solicitudes de la Patente de Estados Unidos 2007/0049591 y US 2007/0093490 y la Solicitud de la Patente Internacional WO 2004/058769 desvelan diversos compuestos que pueden ser útiles como inhibidores de la quinasa. Además, la Solicitud de Patente Internacional WO 2007/0136736 desvela diversos compuestos que pueden ser útiles como inhibidores de Lck. Sin embargo, Todos estos documentos hacen mención únicamente a compuestos cuya estructura de anillo principal es un sistema de 6, 5 anillos.

15 La Solicitud de la Patente Internacional WO 2004/111060 desvela diversos imidazotiadiazoles que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Sin embargo, este documento se refiere principalmente a imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazoles sustituidos por arilo-6, sustituido en la posición 2 con un grupo enlazador de azufre (o su derivado oxidado). Además, la Solicitud de Patente Internacional WO 03/0518990 desvela también diversos imidazotiadiazoles, que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Sin embargo, este documento se refiere principalmente a imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazoles sustituidos por arilo-6, sustituido en la posición 2 con un grupo sulfonamida.

20 El artículo en la revista *European Journal of Medicinal Chemistry* (2003), 38(7-8), 781-786 de Terzioglu et al desvela diversos compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, este documento sólo desvela compuestos que contienen un resto de carbohidrida.

25 El artículo italiano en la revista *Arzneimittel-Forschung* (2000), 50(6), 550-553 de Andreani et al desvela diversos compuestos que incluyen imidazotiadiazoles específicos. Sin embargo, en este artículo de revista no se hace mención alguna de que los compuestos desvelados en el mismo puedan ser útiles como inhibidores de la proteína quinasa.

30 La Solicitud de la Patente Internacional WO 97/11075 desvela diversos compuestos de imidazotiadiazoles como herbicidas. Sin embargo, no existe divulgación alguna de que compuestos de este tipo puedan ser útiles como productos farmacéuticos, por ejemplo, en el tratamiento contra el cáncer.

35 La Solicitud de la Patente Europea EP 662 477 y el artículo de la revista *Journal of the Indian Chemical Society* (1979), 56(7), 716-17 de Joshy et al, desvelan que diversos compuestos heterobocíclicos, incluidos compuestos de imidazotiadiazol específicos, pueden ser activos como fungicidas. Sin embargo, en estos documentos no existe divulgación alguna de que los compuestos desvelados en los mismos sean útiles como inhibidores de la proteína quinasa.

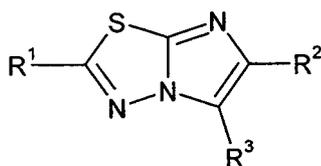
40 El artículo de la revista italiana *Farmaco, Edizione Scientifica* (1985), 40(3), 190-9 de Abignente et al y la Solicitud de la Patente Europea EP 41215 desvelan diversos imidazotiadiazoles, que se han podido testar por sus propiedades medicinales para fines de investigación.

45 Se han desvelado también diversos imidazotiadiazoles en *Journal of the Indian Chemical Society* (1982), 59(10), 1170-3 como fungicidas y/o bactericidas potenciales.

50 La Solicitud de la Patente Internacional WO 2009/040552 desvela diversos compuestos de imidazotiadiazol para su uso como inhibidores de la quinasa. Sin embargo, este documento no se refiere predominantemente a imidazotiadiazoles sustituidos directamente en las posiciones 2 y 5 con un grupo aromático.

Divulgación de la invención

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



55

en la que:

R¹ representa:

60

(i) arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A¹;

(ii) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^2 ;

R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 R^3 representa arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^3 y A^4 , respectivamente;

cada A^1 , A^2 , A^3 y A^4 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

- 10 (i) Q^1 ;
 (ii) alquilo C_{1-12} o heterocicloalquilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ y Q^2 ;
 (iii) arilo o heteroarilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q^3 ;

15 cada Q^1 , Q^2 , y Q^3 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

20 halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-SC(=Y)OR^{10a}$, $-SC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)_2OR^{10a}$, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y E^1), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre E^2);

25 cada R^{10a} , R^{11a} , y R^{12a} representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y E^3), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre E^4); o

30 cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} puede (por ejemplo, cuando se une al mismo átomo, átomo adyacente (es decir, relación 1,2) o a átomos que son dos átomos de átomo separados, es decir, en una relación 1,3) unirse entre sí para formar (por ejemplo, junto con el átomo de nitrógeno requerido al que se pueden unir) un anillo de 4 a 20 miembros (por ejemplo, 4 a 12), que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que ya pueden estar presentes, por ejemplo, (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) entre oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (por ejemplo, triple o, preferentemente, dobles enlaces), y anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y E^5 ;

40 cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 y E^5 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

- (i) Q^4 ;
 (ii) alquilo C_{1-12} o heterocicloalquilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $=O$ y Q^5 ;
 45 (iii) arilo o heteroarilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q^6 ;

cada Q^4 , Q^5 , y Q^6 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

50 halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OC(=Y)-R^{20}$, $-OC(=Y)-OR^{20}$, $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OS(O)_2OR^{20}$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2OR^{20}$, alquilo C_{1-12} , heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $=O$ y J^1), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre J^2);

55 cada Y representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, $=O$, $=S$ o $=N(R^{23})$:

60 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre J^3 y $=O$), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre J^4); o

65 cualquier par relevante de R^{20} , R^{21} y R^{22} puede (por ejemplo, cuando se une al mismo átomo, átomo adyacente (es decir, relación 1,2) o a átomos que son dos átomos de átomo separados, es decir, en una relación 1,3) unirse

entre sí para formar (por ejemplo, junto con el átomo de nitrógeno requerido al que se pueden unir) un anillo de 4 a 20 miembros (por ejemplo, 4 a 12), que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que ya pueden estar presentes, por ejemplo, (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) entre oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (por ejemplo, triple o, preferentemente, dobles enlaces), y anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre J^5 y =O;

cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

- (i) Q^7 ;
- (ii) alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y Q^8 ;
- (iii) arilo o heteroarilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q^9 ;

cada Q^7 , Q^8 , y Q^9 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

-CN o, más preferentemente, halo, $-N(R^{50})R^{51}$, $-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)N(R^{50})R^{51}$, $-N(R^{52})C(=Y^a)R^{51}$, $-NR^{52}S(O)_2R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$, $-SR^{50}$, $-S(O)R^{50}$, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

cada Y^a representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, =O, =S o $=NR^{53}$;

cada R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, $-OR^{60}$ y $-N(R^{61})R^{62}$; o cualquier par relevante de R^{50} , R^{51} y R^{52} puede (por ejemplo, cuando se une al mismo átomo o a átomos adyacentes) unirse entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que ya pueden estar presentes, los heteroátomos se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (por ejemplo, triple o, preferentemente, dobles enlaces), y anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y alquilo C_{1-3} ;

R^{60} , R^{61} , y R^{62} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o su éster, amida, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

siempre que R^2 represente H, entonces:

- (i) cuando R^1 representa 4-clorofenilo, entonces R^3 no representa fenilo o 4-clorofenilo no sustituido;
- (ii) cuando R^1 representa 4-metoxifenilo, entonces R^3 no representa 4-clorofenilo o fenilo no sustituido;

compuestos, ésteres, amidas, solvatos y sales a los que se hace referencia en lo sucesivo en el presente documento como "los compuestos de la invención".

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Las sales de este tipo se pueden formar mediante medios habituales, por ejemplo mediante la reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de una base o ácido apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido por la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales se pueden preparar intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

Por "su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable", los inventores incluyen las sales de este tipo de éster o amida, y solvatos de este tipo de éster, amida o sal. Por ejemplo, se pueden mencionar ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables tales como los que se definen en el presente documento, así como los solvatos o las sales farmacéuticamente aceptables.

Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención también se incluyen dentro del alcance de la invención. Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden tener un grupo apropiado, por ejemplo un grupo ácido, convertido al éster o amida apropiado. Los ésteres farmacéuticamente aceptables (de ácidos carboxílicos) son éster de alquilo C_{1-6} , éster de arilo C_{5-10} y/o éster de alquilo C_{1-6} -arilo C_{5-10} . Las amidas farmacéuticamente aceptables (de ácidos carboxílicos) son las de fórmula $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, en la que R^{21} y R^{22} representan independientemente alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-10} , o arilo C_{5-10} -alquilenilo C_{1-6} . Preferentemente, los grupos alquilo C_{1-6} que se pueden mencionar en el contexto de ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de este tipo no son cíclicos, por ejemplo, lineales y/o ramificados.

Preferentemente, los ésteres y amidas específicos de los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen ésteres y amidas de los compuestos de la invención.

5 Los compuestos adicionales de la invención que pueden mencionarse incluyen derivados de carbamato, carboxamido o ureido, por ejemplo derivados de este tipo de grupos funcionales existentes amino.

Los inventores desvelan profármacos de compuestos de la invención.

10 El término "profármaco" de un compuesto pertinente de la invención incluye cualquier compuesto que, después de la administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar este compuesto en una cantidad detectable experimentalmente, y en un tiempo predeterminado (por ejemplo, en un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces al día)). Para que no haya lugar a dudas, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas a la administración oral.

15 Se pueden preparar profármacos de compuestos de la invención al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de manera tal que se escindieron las modificaciones *in vivo* cuando el profármaco de este tipo se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones se consiguen normalmente sintetizando el compuesto original con un sustituyente profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que se une un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo en un compuesto de la invención a cualquier grupo que se puede
20 escindir *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos de ésteres de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases N-Mannich. Se puede hallar información general sobre profármacos, por ejemplo en Bundegaard, H. *Design of Prodrugs* pág. 1-92, Elsevier,
25 Nueva York-Oxford (1985).

Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y de este modo existen como isómeros geométricos E (*entgegen*) y Z (*zusammen*) de cada doble enlace individual. Los isómeros posicionales se pueden abarcar también por los compuestos de la invención. Todos los isómeros de este tipo (por ejemplo, siempre que un
30 compuesto de la invención incorpore un doble enlace o un anillo fusionado, se abarcan las formas cis- y trans-) y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención (por ejemplo, se pueden incluir isómeros posicionales únicos y mezclas de isómeros posicionales dentro del alcance de la invención).

Los compuestos de la invención pueden exhibir también tautomería. Todas las formas tautoméricas (o tautómeros) y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por
35 ejemplo, los tautómeros protónicos (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de alguno de los electrones enlazantes.

Los compuestos de la invención pueden contener también uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir isomería óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar empleando técnicas habituales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar
45 mediante la separación de una mezcla racémica o de otro tipo de los compuestos empleando técnicas habituales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden fabricar mediante la reacción de los materiales de partida apropiados ópticamente activos en condiciones que no causen racemización o epimerización, (es decir, un método "*chiral pool*", mediante la reacción del material de partida apropiado con un "auxiliar quiral" que se puede eliminar posteriormente en una etapa adecuada, por derivatización
50 (es decir, una resolución, que incluye una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral seguido por separación de los derivados diastereoméricos por medios habituales tales como cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral apropiado o un catalizador quiral en condiciones conocidas por los expertos en la materia.

Todos los estereoisómeros (que incluyen, pero no se limitan a, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) se incluyen dentro del alcance de la invención.

55 En las estructuras mostradas en el presente documento, en las que no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral, se contemplan entonces todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces este estereoisómero se especifica y se define de esta manera.

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

65 La presente invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero por el hecho de que se sustituyan uno o más átomos

por un átomo con una masa atómica o número másico diferente a la masa atómica o al número másico encontrado usualmente en la naturaleza (o uno encontrado de forma más abundante en la naturaleza). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular según se especifica en el presente documento, se contemplan en el alcance de los compuestos de la invención. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I . Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y para ensayos de distribución en tejido sustrato. Los isótopos (^3H) y carbono-14 (^{14}C) tritados son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y por consiguiente se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar generalmente siguiendo los procedimientos análogos a los desvelados en el Esquema 1 y/o en los siguientes Ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no marcado isotópicamente.

A menos que se indique lo contrario, el término de grupos alquilo C_{1-q} y alquileo C_{1-q} (en los que q es el límite superior del intervalo) definidos en el presente documento, pueden ser de cadena lineal o, cuando existe un número suficiente de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada, saturados o insaturados (formando de esta manera, por ejemplo, un grupo alquenilo o alquínilo).

Los grupos cicloalquilo C_{3-q} (cuando q es el límite superior del intervalo) que se pueden mencionar, pueden ser grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, cuyos grupos cicloalquilo se pueden además puentear (formando de esta manera, por ejemplo, sistemas de anillos fusionados tales como tres grupos cicloalquilo fusionados). Los grupos cicloalquilo de este tipo pueden ser saturados o insaturados que contienen uno o más dobles o triples enlaces (formando por ejemplo un grupo cicloalquenilo o cicloalquínilo). Los sustituyentes se pueden unir a cualquier punto del grupo cicloalquilo. Además, cuando existe un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de grupos cicloalquilo de este tipo pueden ser también en parte cíclicos. Para que no haya lugar a dudas, los sustituyentes opcionales también pueden ser otros grupos cíclicos, que pueden unirse mediante un único átomo de carbono para ambos anillos, formando de esta manera un ciclo espiro.

El término "halo", cuando se utiliza en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos heterocicloalquilo son grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos en los que al menos uno (por ejemplo, uno a cuatro) de los átomos en el sistema de anillo se selecciona entre N, O y S, y en los que el número total de átomos en el sistema de anillo es entre cinco y diez. Los grupos heterocicloalquilo de este tipo también se pueden unir mediante puentes. Además, los grupos heterocicloalquilo de este tipo pueden ser saturados o insaturados que contienen uno o más doble y/o triple enlaces, formando por ejemplo un grupo heterocicloalquenilo C_{2-q} (cuando q es el límite superior del intervalo) o un grupo heterocicloalquínilo C_{7-q} . Los grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que se pueden mencionar incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, aziridinilo, azetidínilo, dihidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (incluyendo 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (incluyendo 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluyendo 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), ditianilo (incluyendo 1,4-ditianilo), ditiolanilo (incluyendo 1,3-ditiolanilo), imidazolidínilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo-[3.2.1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidínilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidínilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tales como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritianilo (incluyendo 1,3,5-tritianilo), tropanilo y similares. Los sustituyentes en los grupos heterocicloalquilo pueden, cuando corresponda, ubicarse en cualquier átomo en el sistema de anillo que incluye un heteroátomo. El punto de unión de grupos heterocicloalquilo puede ser mediante cualquier átomo en el sistema de anillo que incluye (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo o cualquier anillo carbocíclico fusionado que puede estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en la forma oxidada N- o S- (es decir, aquellos heteroátomos que se pueden sustituir con uno o dos sustituyentes =O, según corresponda). Como se indica en el presente documento, otros átomos de carbono de los grupos heterocicloalquilo mencionados en el presente documento pueden también sustituirse por uno o más sustituyentes =O. Para que no haya lugar a dudas, los sustituyentes opcionales pueden ser también otros grupos cíclicos, que se pueden unir mediante un único átomo de carbono común a ambos anillos (formando de esta manera un ciclo espiro).

Para que no haya lugar a dudas, el término "bicíclico" (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de los grupos heterocicloalquilo) se refiere a grupos en los que el segundo anillo de un sistema de dos anillos se forma entre dos átomos adyacentes del primer anillo. El término "unido por puente" (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de los grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo) se refiere a grupos monocíclicos o bicíclicos en los que dos átomos no adyacentes se unen por una cadena de alquileo o heteroalquileo (según corresponda).

65

Los grupos arilo son grupos arilo C₆₋₁₀. Los grupos de este tipo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tienen entre 6 y 10 átomos de carbono en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático. Los grupos arilo C₆₋₁₀ incluyen fenilo, naftilo y similares, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema de anillo. Sin embargo, cuando los grupos arilo son bicíclicos o tricíclicos, se unen al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Para que no haya lugar a dudas, los sustituyentes opcionales incluyen aquellos definidos en el presente documento e incluyen también sustituyentes =O que se pueden unir a cualquier anillo no aromático de un grupo arilo policíclico (por ejemplo, bicíclico) (sin embargo, en una realización, los sustituyentes =O no se incluyen). Para que no haya lugar a dudas, los sustituyentes opcionales pueden ser también otros grupos cíclicos, que pueden estar, cuando se unen a un anillo no aromático de un grupo arilo, unidos mediante un único átomo de carbono común a ambos anillos (formando de esta manera un ciclo espiro). A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" cuando se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomo(s) (por ejemplo, uno a cuatro heteroátomos) seleccionado(s) entre N, O y S. Los grupos heteroarilo son aquellos que tienen entre 5 y 10 miembros y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático (formando de esta manera, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi-, o tricíclico). Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son bicíclicos o tricíclicos, se unen al resto de la molécula a través de un anillo aromático. Los grupos heteroarilo que se pueden mencionar incluyen acridinilo, benzimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazano, benzotiadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, preferentemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahydroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo pueden, cuando corresponda, localizarse en cualquier átomo en el sistema de anillo que incluye un heteroátomo. Para que no haya lugar a dudas, los sustituyentes opcionales incluyen aquellos definidos en el presente documento e incluyen también sustituyentes =O que se pueden unir a cualquier anillo no aromático de un grupo heteroarilo policíclico (por ejemplo, bicíclico) (pero, en una realización, no se incluyen sustituyentes =O). Para que no haya lugar a dudas, los sustituyentes opcionales pueden ser también otros grupos cíclicos, que pueden estar, cuando se unen a un anillo no aromático de un grupo heteroarilo, unidos mediante un único átomo de carbón común a ambos anillos (formando de esta manera un ciclo espiro). El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo en el sistema de anillo que incluye (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que puede estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heteroarilo pueden estar también en la forma oxidada N- o S-.

Se puede señalar de forma específica que el grupo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. En el caso que se especifique que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede consistir en un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo heteroarilo monocíclico) fusionado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo arilo o heteroarilo monocíclico).

Se pueden mencionar heteroátomos que incluyen fósforo, silicio, boro y preferentemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

Para que no haya lugar a dudas, en casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención pueda ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son de ninguna manera interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que haya más de un sustituyente A¹ presente, entonces los sustituyentes A¹ pueden ser iguales o diferentes. Además, en el caso en el que haya dos sustituyentes A¹ presentes, en los que uno represente -OR^{10a} y el otro represente -C(O)-R^{10a}, entonces los grupos R^{10a} no han de considerarse como interdependientes.

Para que no haya lugar a dudas, en el caso en el que se presenten sustituyentes cíclicos (por ejemplo, grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo) en grupos (tales como grupos alquilo), entonces los sustituyentes cíclicos se pueden unir al mismo átomo de carbono, formando de esta manera, por ejemplo, un grupo ciclo espiro.

Todas las características individuales (por ejemplo, características preferentes) mencionadas en el presente documento se pueden tomar de forma aislada o en combinación con cualquier otra característica (incluyendo la característica preferente) mencionada en el presente documento (por lo tanto, las características preferentes se pueden tomar junto con otras características preferentes, o independientemente de ellas).

El experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención que son objeto de la presente invención incluyan aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos suficientemente resistentes para sobrevivir al aislamiento de por ejemplo una mezcla de reacción en un grado útil de pureza.

5 Para que no haya lugar a dudas, cuando se emplea en el presente documento un término tal como " R^{10a} a R^{12a} ", será comprensible para el experto en la materia referirse a R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} , inclusive. Del mismo modo, un término como " A^1 a A^4 " cuando se emplea en el presente documento, será comprensible para el experto en la materia referirse a A^1 , A^2 , A^3 y A^4 , inclusive.

10 En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de la invención como se ha definido previamente pero en los que R^2 representa hidrógeno. En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la invención como se ha definido previamente pero en los que R^2 representa alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (por ejemplo, especialmente aquellos en los que R^2 representa metilo no sustituido).

15 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, por ejemplo, en particular para la realización en la que R^2 representa hidrógeno:

20 cuando R^1 representa arilo sustituido, entonces es preferentemente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^1 ; y/o

R^1 representa un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^2 ;

R^3 representa arilo no sustituido (por ejemplo, fenilo); y/o

cuando R^3 representa un grupo heteroarilo entonces representa preferentemente:

25 (i) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^4 ;

(ii) un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros en el que el heteroátomo se selecciona entre oxígeno y azufre, y en el que el grupo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^4 ;

30 (iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros en el que se encuentran presentes dos o más átomos de nitrógeno, cuyo grupo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^4 ;

(iv) un grupo heteroarilo bicíclico (por ejemplo, un anillo de 8, 9 o 10 miembros), en el que el punto de unión al biciclo requerido de fórmula I es mediante un anillo que contiene un heteroátomo, y en el que el anillo bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^4 ;

35 (v) un grupo heteroarilo bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^4 .

Se pueden mencionar compuestos adicionales de la invención que incluyen aquellos en los que cada uno de los grupos aromáticos representados por R^1 y R^3 se sustituye por un sustituyente definido en el presente documento.

Se pueden mencionar compuestos preferentes de la invención que incluyen aquellos en los que:

40 el punto de unión de los grupos heteroarilo que pueden representar R^1 y R^3 es mediante un anillo heterocíclico (por ejemplo, anillo heteroaromático) de este grupo heteroarilo (por ejemplo, cuando el anillo heteroarilo es bicíclico en el que se encuentra un anillo de benceno fusionado a un anillo heterocíclico, entonces el punto de unión es mediante el anillo heterocíclico, en lugar del anillo de benceno, por ejemplo, un grupo indolilo se une preferentemente a través de la posición 2 o 3);

45 cuando cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} y/o R^{20} , R^{21} y R^{22} se unen entre sí, entonces pueden unirse cuando los sustituyentes se unen al mismo átomo (es decir, el mismo átomo de carbono al que se unen necesariamente);

50 cuando cualquiera de R^1 y R^3 represente un grupo heteroarilo, entonces puede ser un:

(i) un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene entre uno y cuatro heteroátomos (por ejemplo, entre uno y tres, preferentemente uno o dos), en el que los heteroátomos se seleccionan preferentemente entre oxígeno, azufre y especialmente nitrógeno, y en el que el anillo se sustituye opcionalmente como se define en el presente documento;

55 (ii) un grupo heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros, que contiene entre uno y cuatro heteroátomos (por ejemplo, entre uno y tres, preferentemente uno o dos), y en el que el biciclo consiste en un anillo de 5 o 6 miembros fusionado con otro anillo de 5 o 6 miembros. Preferentemente, consiste en un anillo de benceno fusionado a un grupo heteroarilo monocíclico como se define en el presente documento (por ejemplo, un anillo de 5 o 6 miembros como se ha definido previamente).

60 Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que los grupos definidos por R^1 y/o R^3 se sustituyen (o al menos uno de esos grupos se sustituyen). Preferentemente, cuando se sustituyen grupos de este tipo, se sustituyen con uno o dos sustituyentes como se define en el presente documento. Se prefiere que los sustituyentes de este tipo se ubiquen en la posición *para* y/o *meta* en relación con el punto de unión al biciclo requerido (imidazoltiazol) del compuesto de fórmula I (por ejemplo, cuando R^1 y/o R^3 representa fenilo, entonces los sustituyentes se ubican preferentemente en la posición 3 y/o 4; cuando R^1 y/o R^3 representa 3-piridil sustituido,

entonces se prefiere que los sustituyentes se sustituyan en la posición 5 y/o 6; cuando R¹ y/o R³ representa 5-pirimidinil sustituido, entonces el sustituyente se ubica preferentemente en la posición 2). Preferentemente, hay al menos un sustituyente presente en el grupo R¹ y/o R³ (más particularmente, hay al menos un sustituyente presente en ambos grupos), que se encuentra en la posición *meta* o, preferentemente, en la posición *para*.

5

Los compuestos más preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

- 10 A¹, A², A³ y A⁴ representan independientemente, cada vez que se utilizan en el presente documento, Q¹ o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Q²;
- 15 cada Q¹, Q² y Q³ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento halo, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a} o alquilo C₁₋₁₂ (por ejemplo, C₁₋₆) (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y preferentemente E¹);
- 20 cada R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, y preferentemente E³); o
- 25 cualquier par relevante de R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo, R^{10a} y R^{11a}) se puede unir entre sí para formar (por ejemplo, cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno necesario al cual se unen) un anillo de 4 a 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces (por ejemplo, uno o dos), y cuyo anillo puede contener además dos o preferentemente un heteroátomo (seleccionado preferentemente entre nitrógeno y, especialmente oxígeno), y anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre E⁵ y =O;
- 30 E¹, E², E³, E⁴ y E⁵ (por ejemplo, E¹, E² y E³) representan independientemente, cada vez que se utilizan en el presente documento, Q⁴ o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y preferentemente Q⁵ (más preferentemente de grupos E¹ a E⁵ que representan Q⁴);
- 35 cada Q⁴, Q⁵ y Q⁶ (por ejemplo, Q⁴) representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento halo, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor;
- 40 cada Y representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, =O;
- 45 cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre J³ y =O; o
- 50 cualquier par de R²⁰, R²¹ y R²² (por ejemplo, R²⁰ y R²¹) se puede unir entre sí para formar (por ejemplo, cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno requerido al que se unen) un anillo de 4 a 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces (por ejemplo, uno o dos), y cuyo anillo puede contener además dos o preferentemente un heteroátomo (preferentemente seleccionado entre nitrógeno y especialmente oxígeno), y anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre J⁵ y =O;
- 55 cada J¹, J², J³, J⁴ y J⁵ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento: (i) Q⁷; o (ii) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y Q⁸ (más preferentemente, cada J¹, J², J³, J⁴ y J⁵ (por ejemplo, cada J¹ y J²) representa independientemente Q⁷);
- 60 cada Q⁷, Q⁸ y Q⁹ (por ejemplo, Q⁷) representa independientemente -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰ o preferentemente halo (por ejemplo, flúor) o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- 65 cada Y^a representa independientemente =O;
- cada sustituyente R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor;
- R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² representan independientemente metilo o hidrógeno.

Los grupos arilo y heteroarilo preferentes que pueden representar independientemente R¹ y R³ incluyen fenilo, naftilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizino, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, benzotienilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,3-benzodioxolilo, tetrazolilo, benzotiazolilo, y/o benzodioxanilo sustituidos opcionalmente. Los grupos particularmente preferentes que pueden representar independientemente R¹ y R³ incluyen fenilo, piridilo (por ejemplo, 3-piridilo) y pirimidinilo (por ejemplo, 5-pirimidinilo) sustituidos opcionalmente.

Los sustituyentes preferentes en los grupos arilo o heteroarilo que pueden representar independientemente R¹ o R³ incluyen (según corresponda):

- =O (por ejemplo, en el caso de grupos cicloalquilo o preferentemente heterocicloalquilo);
- CN;
- halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo);
- 65 alquilo C₁₋₄, cuyo grupo alquilo puede ser cíclico, en parte cíclico, no saturado o preferentemente lineal o ramificado (por ejemplo, alquilo C₁₋₄) (tal como etilo, n-propilo, isopropilo, *t*-butilo o preferentemente, n-butilo o

metilo)), los cuales se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR^{z1}$, $-N(R^{z4})R^{z5}$ (formando de esta manera, por ejemplo, un grupo $-CH_2-CH_2-OH$ o $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$) y preferentemente, halo (por ejemplo, flúor; formando de esta manera, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo o preferentemente trifluorometilo); arilo (por ejemplo, fenilo), cuando corresponda (por ejemplo, cuando un sustituyente en un grupo alquilo, forme de este modo, por ejemplo, un grupo bencilo);

$-OR^{z1}$;
 $-C(O)R^{z2}$;
 $-C(O)OR^{z3}$;
 $-N(R^{z4})R^{z5}$;
 $-S(O)_2R^{z6}$;
 $-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$;
 $-N(R^{z9})R^{z10}$;

en el que R^{z1} a R^{z10} representan independientemente, cada vez que se utilizan en el presente documento, H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, etilo, n-propilo, *t*-butilo o preferentemente, n-butilo, metilo o isopropilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), $-N(R^{z11})C(O)OR^{z12}$ y $-C(O)N(R^{z13})R^{z14}$, en el que R^{z11} a R^{z14} representan independientemente H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo o *t*-butilo), o R^{z13} y R^{z14} se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros (que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, formando de esta manera, por ejemplo, un grupo morfolinilo).

20 Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

R^1 representa arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre A^1 o heteroarilo (por ejemplo, piridilo, tal como 3-piridilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^2 ;

cuando R^1 represente un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces representa preferentemente un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o preferentemente 6 miembros), que contiene preferentemente dos o preferentemente un heteroátomo(s) (seleccionado(s) preferentemente entre oxígeno, azufre o especialmente nitrógeno);

R^2 representa hidrógeno o metilo;

R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre A^3 o heteroarilo (por ejemplo, piridilo, tal como 3-piridilo y pirimidinilo,

tal como 5-pirimidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^4 ; cuando R^3 represente un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces representa preferentemente un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o preferentemente 6 miembros), que contiene preferentemente uno o dos heteroátomos (seleccionados preferentemente entre oxígeno, azufre o especialmente nitrógeno); R^1 y R^3 representan preferentemente grupos aromáticos sustituidos (arilo o heteroarilo) como se define en el presente documento; cuando R^2 represente hidrógeno, entonces se prefiere que R^1 represente un heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento;

A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 representan independientemente Q^1 ;

cada Q^1 , Q^2 y Q^3 (por ejemplo, Q^1) representa independientemente halo (por ejemplo, flúor), $-CN$, $-OR^{10a}$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-C(=Y)OR^{10a}$ o $-S(O)_2R^{10a}$;

cada R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo, R^{10a}) representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre E^3 ;

cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 y E^5 (por ejemplo, E^3) representa independientemente Q^4 ;

cada Q^4 , Q^5 y Q^6 (por ejemplo, Q^4) representa independientemente $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ o $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$; cada Y representa independientemente =S o preferentemente =O;

R^{20} , R^{21} y R^2 (por ejemplo, R^{20} y R^{21}) representan independientemente hidrógeno o preferentemente alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo o *t*-butilo); o

R^{20} y R^{21} , cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se unen entre sí para formar un anillo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (por ejemplo, nitrógeno o preferentemente oxígeno) formando de esta manera, por ejemplo, un grupo morfolinilo;

R^{22} representa hidrógeno.

Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

R^1 representa arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre A^1 o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 miembros tal como pirazolilo) (por ejemplo, 4-pirazolilo), un anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros, tal como indolilo (por ejemplo, 5-indolilo o 2-oxo-1,2-dihidroindolilo) o preferentemente un grupo heteroarilo de 6 miembros, (por ejemplo, piridilo, tal como 3-piridilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^2 ;

cuando R^1 represente un heteroarilo bicíclico, entonces se une al imidazotriazol necesario de los compuestos de la invención (véase, la fórmula I anterior) mediante un anillo aromático (por ejemplo, un anillo de benceno);

R^2 representa hidrógeno o metilo (preferentemente hidrógeno);

R^3 representa arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^3 o heteroarilo (por ejemplo, piridazinilo o preferentemente piridilo, tal como 3-piridilo y pirimidinilo, tal como 5-pirimidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A^4 ;

cuando R³ represente un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces representa preferentemente un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o preferentemente 6 miembros), que contiene preferentemente uno o dos heteroátomos (seleccionados preferentemente entre oxígeno, azufre o especialmente nitrógeno); R¹ y R³ representan preferentemente grupos aromáticos sustituidos (arilo o heteroarilo) como se definen en el presente documento; cuando R² represente hidrógeno, entonces se prefiere que R¹ represente un heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento;

A¹, A², A³, y A⁴ representan independientemente Q¹ o (por ejemplo, A¹, A² o A⁴) pueden representar alternativamente alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) (por ejemplo, metilo o etilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros; que puede unirse mediante un único átomo de carbono común al grupo heterocicloalquilo y al anillo cíclico no aromático de un grupo arilo o heteroarilo al que se une el grupo heterocicloalquilo), los cuales se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Q²;

cada Q¹, Q² y Q³ (por ejemplo, Q¹) representa independientemente alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre E¹; que contiene preferentemente uno o dos heteroátomos), -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a} o más preferentemente, halo (por ejemplo, cloro o preferentemente flúor), -CN, -OR^{10a}, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)OR^{10a} o -S(O)₂R^{10a};

Q² representa halo (por ejemplo, flúor) o -NR^{12a}S(O)₂R^{10a} (por ejemplo, en un grupo alquilo) o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃) (por ejemplo metilo, cuyo grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor) o -C(=Y)OR^{10a} (por ejemplo, en un heteroátomo, por ejemplo de un grupo heterocicloalquilo); cada R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo, R^{10a}) representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo o etilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidinilo, tal como 4-piperidinilo), estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre E³ (preferentemente cada R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre E³; en el que E³ puede ser flúor u otro sustituyente como se define en el presente documento, tal como -N(R²⁰)R²¹); o R^{10a} (por ejemplo, como una parte del grupo -NR^{12a}S(O)₂R^{10a} mencionado anteriormente) puede representar arilo o heteroarilo (preferentemente arilo, tal como fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre E⁴; o R^{10a} y R^{11a} (por ejemplo, en el caso de -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}) pueden unirse entre sí para formar un anillo de 5 o preferentemente 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (por ejemplo, nitrógeno o preferentemente oxígeno), formando de esta manera, por ejemplo, un grupo morfolinilo (cuyo anillo puede sustituirse por uno o más sustituyentes E⁵ (pero, por ejemplo, en el caso de un anillo formado mediante el enlace de un grupo -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, está preferentemente insustituido); R^{12a} representa alquilo C₁₋₃ o preferentemente hidrógeno; cada E¹, E², E³, E⁴ y E⁵ (por ejemplo, E³) representa independientemente alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃), heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y preferentemente Q⁵) o E¹ a E⁵ (por ejemplo, E³) independientemente (y más preferentemente) representan Q⁴ (en el que E⁴ es preferentemente halo (por ejemplo, flúor)); cada Q⁴, Q⁵ y Q⁶ (por ejemplo, Q⁴) representa independientemente halo (por ejemplo, flúor), -C(=Y)-OR²⁰ o más preferentemente, -N(R²⁰)R²¹, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹ o -N(R²²)C(=Y)OR²¹;

cada Y representa independientemente =S o preferentemente =O; R²⁰, R²¹ y R²² (por ejemplo, R²⁰ y R²¹) representan independientemente hidrógeno o preferentemente alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o *t*-butilo); o R²⁰ y R²¹, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se unen entre sí para formar un anillo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (por ejemplo, nitrógeno o preferentemente oxígeno) formando de esta manera, por ejemplo, un grupo morfolinilo; R²² representa hidrógeno.

Se pueden mencionar compuestos preferentes de la invención que incluyen aquellos en los que:

R¹ representa arilo o preferentemente heteroarilo (por ejemplo, 3-piridilo) sustituido (por ejemplo, en la posición *meta* en el punto de unión al imidazotiadiazol, es decir, en el caso de 3-piridilo, en la posición 5) con -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, y opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno a tres, cuando R¹ representa piridililo) sustituyentes adicionales seleccionados entre A¹ o A² (según corresponda); R^{12a} representa alquilo C₁₋₃ o preferentemente hidrógeno;

R^{10a} (por ejemplo, como una parte del grupo -NR^{12a}S(O)₂R^{10a} mencionado anteriormente) representa arilo o heteroarilo (preferentemente arilo, tal como fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre E⁴ (preferentemente cuando represente fenilo, entonces el grupo se sustituye preferentemente por ejemplo, con dos sustituyentes E⁴ ubicados en las posiciones *ortho* y *para*; en la que cada E⁴ representa preferentemente flúor);

cuando R¹ represente piridililo (por ejemplo, 3-piridililo) sustituido en la posición 5 con -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, entonces las posiciones 2 y 4 están preferentemente insustituidas y la posición 6 se sustituye (pero preferentemente)

opcionalmente por A²;

cuando R¹ represente fenilo sustituido en la posición 3 con -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, entonces las posiciones en 2, 5 y 6 están preferentemente insustituídas y la posición 4 se sustituye opcionalmente (pero preferentemente) por A¹;

A¹ y A² representan independientemente Q¹;

5 Q¹ representa -OR^{10a} (en la que R^{10a} es preferentemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

preferentemente R^{10a} representa en este caso metilo no sustituido);

E⁴ representa Q⁴;

Q⁴ representa halo (especialmente flúor);

10 R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo) (preferentemente hidrógeno);

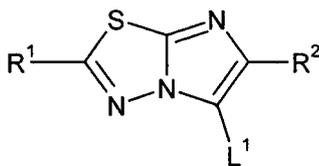
R³ representa un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros (en el que hay uno o dos heteroátomos preferentemente seleccionados entre nitrógeno; formando de esta manera, por ejemplo, un grupo piridazinilo (por ejemplo, 4-piridazinilo); preferentemente no sustituido), en el que se puede sustituir con uno o más sustituyentes A⁴, pero que es preferentemente insustituido.

15 Los compuestos particularmente preferentes de la invención incluyen los de los ejemplos descritos en lo sucesivo.

Los compuestos de la invención pueden fabricarse según las técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo como se describe en lo sucesivo.

20 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende:

(i) la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II,



II

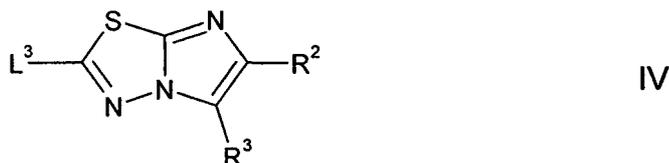
25 en la que L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un grupo de yodo, bromo, cloro o sulfonato (por ejemplo, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂CH₃ o -OS(O)₂PhMe) (más preferentemente L¹ representa yodo), y R¹ y R² son tal y como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula III,

L²-R³

III

35 en la que L² representa un grupo adecuado tal como -B(OH)₂, -B(OR^{wx})₂ o -Sn(R^{wx})₃, en el que cada R^{wx} representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆, o en el caso de -B(OR^{wx})₂, los respectivos grupos R^{wx} pueden unirse entre sí para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il), y R³ es tal y como se ha definido previamente (más preferentemente L² representa -B(OR^{wx})₂). Esta reacción puede realizarse, por ejemplo en presencia de un sistema catalizador adecuado, por ejemplo un metal (o una sal o su complejo) tal como CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄ (es decir, tetrakis (trifenilfosfina) paladio), Pd₂(dba)₃ o NiCl₂ y un ligando tal como *t*-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(*o*-Tol)₃, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,2'-bis(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-bifenil, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bi-naftil, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno), 1,3- bis(difenilfosfino)propano, xantphos, o una mezcla de los mismos, junto con una base adecuada tal como, Na₂CO₃, K₃PP₄, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, K₂CO₃, CsF, Et₃N, (*i*-Pr)₂NEt, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o sus mezclas) en un disolvente adecuado, tal como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, dimetil éter de polietilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidiona, tetrahidrofurano, dimetoxietano (DME) o sus mezclas (preferentemente se emplea un disolvente aprótico polar, por ejemplo, dioxano o DME). La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo a temperatura ambiente o superior (por ejemplo, a temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo del sistema disolvente). La reacción puede llevarse a cabo también en condiciones de reacción de irradiación por microondas, por ejemplo a temperatura elevada (por ejemplo, superior a 100 °C, tal como aproximadamente 135 a 140 °C). Los grupos alternativos L² que se pueden mencionar incluyen grupos de metales alcalinos (por ejemplo, litio) y grupos halo, que se pueden convertir en un haluro de magnesio (es decir, un reactivo de Grignard), en el que el magnesio puede someterse a una reacción de transmetalación, siendo intercambiados de este modo con, por ejemplo, cinc;

(ii) la reacción del compuesto de fórmula IV,



5 en la que L³ representa un grupo saliente adecuado, como el que se ha definido previamente respecto a L¹ (por ejemplo, yodo), y R² y R³ son tal y como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula V,



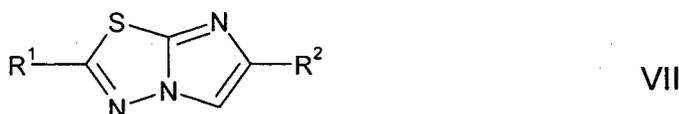
10 en la que L⁴ representa un grupo saliente adecuado, como el que se ha definido previamente respecto a L² (por ejemplo, ácido borónico), y R¹ es tal y como se ha definido previamente, por ejemplo en condiciones de reacción, tales como las descritas previamente respecto a la etapa del proceso (i) previa. Alternativamente, las etapas (i) y (ii) se pueden realizar en el mismo recipiente, es decir, los restos L¹ y L³ se pueden reemplazar con R³ y R¹ en el mismo recipiente;

15 (iii) para los compuestos de fórmula I en los que hay un sustituyente Q¹ a Q⁶ presente (es decir, sustituyentes presentes Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵ y/o Q⁶), en los que tales grupos representan -OR^{10a} o -OR²⁰, según corresponda, en los que R^{10a} y R²⁰ no representan hidrógeno (y más preferentemente representan alquilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, por ejemplo alquilo C₁₋₁₂ o C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se define en el presente documento), la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que hay un Q¹ a Q⁶ presente, que representa -OR^{10a} y -OR²⁰ (según corresponda), en la que R^{10a} y R²⁰ representan hidrógeno, con un compuesto de fórmula VI,



25 en la que L⁵ representa un grupo saliente adecuado, como el que se ha definido previamente respecto a la definición de L¹ (por ejemplo, cloro o preferentemente bromo), y R^x representa R^{10a} o R²⁰ (según corresponda), siempre que no represente hidrógeno (y preferentemente represente alquilo C₁₋₁₂ o C₁₋₆ opcionalmente sustituido tal y como se define en el presente documento), en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la materia, la reacción se puede realizar aproximadamente a temperatura ambiente o superior (por ejemplo, hasta 30 40-180 °C), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, (por ejemplo, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, pirrolidinopiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, trimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hidróxido de sodio, N-etildiisopropilamina, N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, *tert*-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio, litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina o sus mezclas) y un disolvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano, trietilamina, agua o sus mezclas).

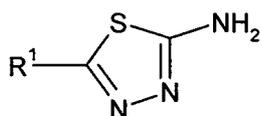
40 Los compuestos de fórmula II en los que L¹ representa halo, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII,



45 en la que R¹ y R² son tal y como se han definido previamente, con una fuente de iones haluro, por ejemplo un electrófilo que proporciona una fuente de iones yodo que incluye yodo, diyodoetano, diyodotetracloroetano, o preferentemente, N-yodosuccinimida, una fuente de iones bromuro que incluye N-bromosuccinimida y bromo, y una fuente de iones cloruro que incluye N-clorosuccinimida, cloro y monocloruro de yodo.

50 Se pueden preparar también otros compuestos de fórmula II en condiciones convencionales, por ejemplo, como las que se describen en el presente documento. Por ejemplo, para la síntesis de compuestos de fórmula II en la que L¹ representa un grupo sulfonato, la reacción de un compuesto corresponde a un compuesto de fórmula II pero en la que L¹ representa -OH con un haluro de sulfonilo apropiado, en condiciones de reacción convencionales, tales como en presencia de una base (por ejemplo, como se ha descrito previamente respecto a la preparación de compuestos de fórmula I (etapa del proceso (iii))).

55 Los compuestos de fórmula VII (por ejemplo, aquellos en los que R² representa hidrógeno o metilo) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII,



VIII

en la que R¹ es tal y como se ha definido previamente, con un compuesto de fórmula IX,

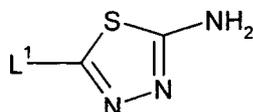


en la que R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo (por ejemplo, flúor) (más preferentemente R^{2a} representa hidrógeno o metilo), en condiciones de reacción convencionales conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IX puede estar ya presente en agua, y por tanto, se puede realizar la reacción en presencia de agua como un disolvente, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, tal como un alcohol (por ejemplo, *n*-butanol), por ejemplo a temperatura ambiente o preferentemente, a temperatura elevada tal como a reflujo.

10

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula X,

15



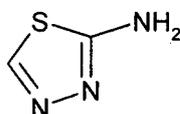
X

en la que L¹ es tal y como se ha definido previamente, con un compuesto de fórmula V como se ha definido previamente, por ejemplo en condiciones de reacción, tales como las que se han descrito previamente respecto a la preparación de compuestos de fórmula I (etapa del proceso (ii)).

20

Los compuestos de fórmula X en los que L¹ representa halo, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XI,

25



XI

en presencia de una fuente de iones haluro (por ejemplo, en el caso de iones de bromuro, bromo), como los que se han descrito previamente respecto a la preparación de compuestos de fórmula II, por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, metanol) opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como una base inorgánica débil, por ejemplo, bicarbonato de sodio.

30

Los compuestos de fórmula III, V, VI, IX y XI (así como algunos otros compuestos intermedios) están disponibles comercialmente, se conocen en la literatura, o se pueden obtener mediante analogía con los procesos descritos en el presente documento, o por procedimientos sintéticos habituales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida disponibles utilizando reactivos y condiciones de reacción apropiados. Además, el experto en la materia apreciará que cuando se describen las reacciones para introducir el resto "-R¹" de compuestos de fórmula I, se pueden realizar reacciones similares para introducir el resto "-R³" (o "-R²ⁿ") en compuestos de fórmula I y viceversa. Además, se pueden describir procesos para preparar compuestos de fórmula I en la literatura, por ejemplo en:

35

40

- Werber, G. et al.; *J. Heterocycl. Chem.*; EN; 14; 1977; 823-827;
 Andanappa K. Gadad et al *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 5651-5659;
 Paul Heinz et al *Monatshefte für Chemie*, 1977, 108, 665-680;
 M.A. El-Sherbeny et al *Boll. Chim. Farm.* 1997, 136, 253-256;
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;
 Bretonnet et al *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1872;
 Asunción Marín et al *Farmaco* 1992, 47 (1), 63-75;
 Severinsen, R. et al *Tetrahedron* 2005, 61, 5565-5575;
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;
 M. Kuwahara et al, *Chem. Pharm Bull.*, 1996, 44, 122;
 Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* 2000, 65(20), 6319-6337;
 Shintani, R.; Okamoto, K. *Org. Lett.* 2005, 7(21), 4757-4759;
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;
 J. Kobe et al, *Tetrahedron*, 1968, 24, 239;
 P.F. Fabio, A.F. Lanzilotti y S.A. Lang, *Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals*, 1978, 15, 407;
 F.D. Bellamy y K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 25, 839;

55

- M. Kuwahara et al, *Chem. Pharm Bull.*, 1996, 44, 122;
 A.F. Abdel-Magid y C.A Maryanoff. *Synthesis*, 1990, 537;
 M. Schlosser et al *Organometallics in Synthesis*. A Manual, (M. Schlosser, Ed.), Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, 2002, y referencias citadas en el mismo;
- 5 L. Wengwei et al, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 1941;
 M. Plotkin et al *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 2269; Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino and Borohydrides*, VCH, NY, 1991; O. C. Dermer, *Chem. Rev.*, 1934, 14, 385;
 N. Defacqz, et al, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 9111;
 S.J. Gregson et al, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 1161;
- 10 A. M. Abdel Magib, et al, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 3849;
 A.F. Abdel-Magid y C.A Maryanoff. *Synthesis*, 1990, 537;
 T. Ikemoto y M. Wakimasu, *Heterocycles*, 2001, 55, 99;
 E. Abignente et al, *Il Farmaco*, 1990, 45, 1075;
 T. Ikemoto et al, *Tetrahedron*, 2000, 56, 7915;
- 15 T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1999;
 S. Y. Han y Y.-A. Kim. *Tetrahedron*, 2004, 60, 2447;
 J. A. H. Lainton et al, *J. Comb. Chem.*, 2003, 5, 400; o
 Wiggins, J. M. *Synth. Commun.*, 1988, 18, 741
- 20 Se pueden mencionar otras etapas de transformación específicas (incluyendo aquellas que se pueden emplear a fin de formar compuestos de fórmula I) que incluyen:
- (i) reducciones, por ejemplo de un ácido carboxílico (o éster) a un aldehído o a un alcohol, utilizando condiciones reductoras apropiadas (por ejemplo, -C(O)OH (o su éster), se pueden convertir en un grupo -C(O)H o -CH₂-OH, utilizando DIBAL y LiAlH₄, respectivamente (o agentes reductores quimioselectivos similares));
- 25 (ii) reducciones de un grupo aldehído (-C(O)H) a un grupo alcohol (-CH₂OH), utilizando condiciones de reducción apropiadas tales como las mencionadas en el punto (i) anterior;
- (iii) oxidaciones, por ejemplo de un resto que contiene un grupo alcohol (por ejemplo, -CH₂OH en un aldehído (por ejemplo, -C(O)H) o de un resto -S- en un resto -S(O)- o -S(O)₂- (o la reacción de reducción inversa), por ejemplo en presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo MnO₂ o mcpba o similares;
- 30 (iv) aminación reductora de un aldehído y una amina, en condiciones de reacción apropiadas, por ejemplo en el procedimiento "en un solo recipiente" en presencia de un agente reductor apropiado, tal como un agente reductor quimioselectivo, tal como cianoborohidruro de sodio o preferentemente, triacetoxiborohidruro de sodio, o similares. Alternativamente, se pueden realizar reacciones de este tipo en dos etapas, por ejemplo en una etapa de condensación (en presencia de por ejemplo, un agente deshidratante tal como ortoformiato de trimetilo o MgSO₄ o tamices moleculares, etc) seguido de una etapa de reducción (por ejemplo, mediante la reacción en presencia de un agente reductor tal como un quimioselectivo mencionado previamente o NaBH₄, AlH₄, o similares), por ejemplo, la conversión de -NH₂ a -N(H)-isopropilo mediante condensación en presencia de acetona (H₃C-C(O)-CH₃) seguido por la reducción en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio (por ejemplo, una aminación reductora total);
- 40 (v) formación de una amida o sulfonamida, por ejemplo mediante la reacción de un cloruro de sulfonilo con una amina o mediante una reacción de acoplamiento a la amida, es decir, la formación de una amida a partir de un ácido carboxílico (o su éster), por ejemplo -C(O)OH (o su éster), se puede convertir a un grupo -C(O)N(R^{10a})R^{11a} (en el que R^{10a} y R^{11a} son tal y como se han definido previamente, y se puede unir entre sí, por ejemplo, tal y como se ha definido previamente), y cuya reacción puede (por ejemplo -COOH) realizarse en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-dodiclohexilcarbodiimida, o similares) o en el caso de un éster (por ejemplo, -C(O)OCH₃ o -C(O)OCH₂CH₃), se puede realizar en presencia de por ejemplo, trimetilaluminio o alternativamente el grupo -C(O)OH se puede activar en primer lugar para el correspondiente haluro de acilo (por ejemplo, C(O)Cl, según el tratamiento con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, o similares), y en todos los casos, el compuesto relevante se hace reaccionar con un compuesto de fórmula HN(R^{10a})R^{11a} (en el que R^{10a} y R^{11a} son tal y como se han definido previamente), en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, base adecuada y/o en una atmósfera inerte);
- 50 (vi) conversión de una amida primaria a un grupo funcional nitrilo, por ejemplo en condiciones de reacción de deshidratación, por ejemplo, en presencia de POCl₃, o similares;
- (vii) reacciones de sustitución nucleófila (por ejemplo, sustitución nucleófila aromática), en las que cualquier nucleófilo sustituye un grupo saliente, por ejemplo, una amina puede sustituir a un grupo saliente -S(O)CH₃;
- (viii) transformación de un grupo metoxi a un grupo hidroxilo, mediante la reacción en presencia de un reactivo apropiado, tal como un complejo de sulfuro de dimetilo-fluoruro de boro o BBr₃ (por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano);
- 60 (ix) reacciones de alquilación, acilación o sulfonilación, que se pueden realizar en presencia de una base y un disolvente (tales como aquellas que se han descrito previamente);
- (x) etapas de desprotección específicas, tales como la desprotección de un grupo protector N-Boc mediante la reacción en presencia de un grupo ácido o un hidroxilo protegido como un éter de sililo (por ejemplo, un grupo protector *terc*-butil-dimetilsililo) se puede desproteger mediante la reacción con una fuente de iones fluoruro, por ejemplo, empleando el reactivo de fluoruro de tetrabutylamino (TBAF).
- 65

Los sustituyentes R¹, R² y R³ (o los sustituyentes a partir de los mismos, por ejemplo, definidos por A¹, A², A³, A⁴ o Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷, Q⁸ y/o Q⁹) en los compuestos finales de la invención o intermedios relevantes se pueden modificar una o más veces, después o durante los procesos descritos previamente a modo de métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de métodos de este tipo incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones o nitraciones. Las reacciones de este tipo pueden dar lugar a la formación de un compuesto final simétrico o asimétrico de la invención o intermedio. Los grupos precursores se pueden intercambiar a un grupo diferente de este tipo, o a los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción. Por ejemplo, en casos en los que está presente un -CO₂H, el experto en la materia apreciará que en cualquier etapa durante la síntesis (por ejemplo, la etapa final), el grupo éster relevante se puede hidrolizar para formar un grupo funcional de ácido carboxílico.

Los compuestos de la invención que llevan un grupo funcional carboxiéster se pueden convertir en varios derivados según los métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster en carboxamidas, carboxamidas N-sustituidas, carboxamidas N,N-disustituidas, ácidos carboxílicos, y similares. Las condiciones operativas son aquellas ampliamente conocidas en la técnica y pueden comprender, por ejemplo, en la conversión de un grupo carboxiéster en un grupo carboxamida, la reacción con amoníaco o hidróxido de amonio en presencia de un disolvente adecuado tal como alcohol inferior, dimetilformamida o sus mezclas; preferentemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido de amonio en una mezcla de metanol/dimetilformamida, a una temperatura que oscila aproximadamente de 50 °C a aproximadamente 100 °C. Las condiciones operativas análogas se aplican en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o N,N-disustituidas en las que la amina primaria o secundaria adecuada se utiliza en lugar de amoníaco o hidróxido de amonio. Asimismo, los grupos carboxiéster se pueden convertir en derivados de ácido carboxílico a través de condiciones de hidrólisis acídicas o básicas, ampliamente conocidas en la técnica. Además, los derivados de amino de los compuestos de la invención se pueden convertir fácilmente en los derivados de carbamato, carboxamido o ureido correspondientes.

Los compuestos de la invención se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción empleando técnicas habituales (por ejemplo, recristalizaciones).

Los expertos en la materia apreciarán que, en los procesos descritos previamente y en lo sucesivo, los grupos funcionales de los compuestos intermedios necesitan ser protegidos por los grupos protectores.

La protección y desprotección de los grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados previamente.

Los grupos protectores se pueden eliminar según técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y como se describe en lo sucesivo. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos descritos en el presente documento se pueden convertir químicamente en compuestos sin protección empleando técnicas de desprotección convencionales.

El tipo de química implicada dictará la necesidad, y el tipo, de grupos protectores así como la secuencia para conseguir la síntesis.

El empleo de grupos protectores se describe por completo en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Uso médico y farmacéutico

Los compuestos de la invención se indican como productos farmacéuticos. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, para su uso como un producto farmacéutico.

Para que no haya lugar a dudas, aunque los compuestos de la invención pueden poseer actividad farmacológica como tal, algunos derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, protegidos) de compuestos de la invención pueden existir o prepararse para que no posean actividad de este tipo, pero pueden administrarse por vía parenteral u oral y a partir de ahí metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención. Los compuestos de este tipo (que pueden poseer alguna actividad farmacológica, siempre que la actividad de este tipo sea considerablemente inferior a la de los compuestos "activos" en los que se metabolizan) se pueden describir por tanto como "profármacos" de compuestos de la invención.

Un "profármaco de un compuesto de la invención" es tal y como se ha definido previamente, incluyendo compuestos que forman un compuesto de la invención, en una cantidad detectable experimentalmente, en un tiempo predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 1 hora), después de la administración oral o parenteral. Todos los profármacos de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Además, ciertos compuestos de la invención pueden no poseer o poseer una actividad farmacológica mínima como tal, pero se pueden administrar por vía oral o parenteral, y de ahí en adelante metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que poseen actividad farmacológica como tal. Los compuestos de este tipo (que

incluyen también compuestos que pueden poseer alguna actividad farmacológica, pero esta actividad es considerablemente inferior a la de los compuestos "activos" de la invención en los que se metabolizan), se pueden describir también como "profármacos".

- 5 Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles puesto que poseen actividad farmacológica, y/o se metabolizan en el cuerpo después de la administración oral o parenteral para formar compuestos que poseen actividad farmacológica.

10 Los compuestos de la invención pueden inhibir proteínas o lípidos quinasas, tales como una PI3 quinasa (especialmente una PI3K de clase I), por ejemplo como puede mostrarse en las pruebas descritas a continuación (por ejemplo, la prueba para la inhibición de PI3K α descrita a continuación) y/o en pruebas conocidas por los expertos en la materia. De este modo, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos en un individuo en el que se desea y/o requiere la inhibición de proteínas o lípidos quinasas de este tipo (por ejemplo, PI3K, particularmente PI3K de clase I).

15 El término "inhibir" se puede referir a cualquier reducción y/o prevención mensurable de la actividad catalítica de la quinasa (por ejemplo, PI3K, particularmente PI3K de clase I). La reducción y/o prevención de la actividad de la quinasa se puede medir comparando la actividad de la quinasa en una muestra que contiene un compuesto de la invención y una muestra equivalente de la quinasa (por ejemplo, PI3K, particularmente PI3K de clase I) en ausencia de un compuesto de la invención, como sería evidente para los expertos en la materia. El cambio mensurable puede ser objetivo (por ejemplo, mensurable por alguna prueba o marcador, por ejemplo en un ensayo o prueba *in vivo* o *in vitro*, tal como se describe en lo sucesivo, o de otra manera otro ensayo o prueba adecuados conocidos por los expertos en la materia) o subjetivo (por ejemplo, el sujeto indica o siente un efecto).

20 Se pueden hallar compuestos de la invención para exhibir una inhibición del 50 % de una proteína o lípido quinasa (por ejemplo, PI3K, tal como PI3K de clase I) a una concentración de 100 μ M o inferior (por ejemplo a una concentración por debajo de 50 μ M, o incluso por debajo de 10 μ M, tal como por debajo de 1 μ M), cuando se analizó en un ensayo (u otra prueba), por ejemplo como se describe en lo sucesivo, o de otra manera otro ensayo o prueba adecuados conocidos por el experto en la materia.

30 De este modo, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de un trastorno en el que se sabe que una proteína o lípido quinasa (por ejemplo, PI3K, tal como PI3K de clase I) desempeña un papel y que se caracteriza por o se asocia a una actividad elevada total de esa quinasa (debido a, por ejemplo, la cantidad aumentada de la quinasa o la actividad catalítica aumentada de la quinasa). Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de una enfermedad/trastorno que surge del crecimiento, función o comportamiento celular anormal asociado con la proteína o lípido quinasa (por ejemplo, PI3K, tal como PI3K de clase I). Las afecciones/trastornos de este tipo incluyen cáncer, trastornos inmunes, enfermedades cardiovasculares, infecciones virales (o enfermedad viral), inflamación, trastornos de la función metabólica/endocrina y trastornos neurológicos.

40 Los trastornos/afecciones para los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento por tanto incluye cáncer (tales como linfomas, tumores sólidos o un cáncer como se describe a continuación), enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias (tales como asma, alergia y enfermedad de Crohn), inmunosupresión (tal como rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes), trastornos relacionados comúnmente con el trasplante de órganos, enfermedades relacionadas con el SIDA y otras enfermedades asociadas. Otras enfermedades asociadas que se pueden mencionar (particularmente debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular) incluyen otros trastornos de proliferación celular y/o enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, trastornos óseos, aterosclerosis, proliferación celular en la musculatura vascular lisa asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis postquirúrgicas. Otros estados de enfermedad que se pueden mencionar incluyen enfermedad cardiovascular, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades relacionadas con las hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas a la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica, enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de linfocitos T y trastornos del SNC.

50 Como se ha señalado previamente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento contra el cáncer. De forma más específica, los compuestos de la invención pueden por tanto ser útiles en el tratamiento de varios cánceres incluyendo, pero no se limitan a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata, piel, carcinoma de células escamosas, testículos, tracto genitourinario, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y pasajes biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células peludas, cavidad bucal y faringe

(oral), labios, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, sistema nervioso central y cerebral, Hodgkin y leucemia; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de células peludas, linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloides, incluyendo leucemias mieloides aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Además, las proteínas o lípidos quinasas (por ejemplo, PI3K, tales como PI3K de clase I) se pueden implicar también en la multiplicación de virus y parásitos. También pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Por consiguiente, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones virales, afecciones parasitarias, así como trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de la invención se indican en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las afecciones mencionadas previamente. Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad según la reivindicación 9. Los inventores también desvelan un método de tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, cáncer u otra enfermedad como se menciona en el presente documento) que se asocia con la inhibición de la proteína o lípido quinasa (por ejemplo, PI3K, tal como PI3K de clase I) que se desea y/o requiere (por ejemplo, un método de tratamiento de una enfermedad/trastorno que surge del crecimiento, función o comportamiento celular anormal asociado a las proteínas o lípidos quinasas, por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I), cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha definido previamente pero sin las condiciones, a un paciente que padece, o es susceptible a, una afección de este tipo.

"Paciente" incluye pacientes mamíferos (incluidos humanos). Por consiguiente, el método de tratamiento discutido previamente puede incluir el tratamiento de un cuerpo humano o animal.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico en el paciente tratado. El efecto puede ser objetivo (por ejemplo, mensurable por alguna prueba o marcador) o subjetivo (por ejemplo, el sujeto indica o siente un efecto).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, por cualquier otra vía parenteral o mediante inhalación, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero se administran preferentemente por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, incluyendo, comprimidos, cápsulas o elixires para la administración oral, supositorios para la administración rectal, soluciones estériles o suspensiones para la administración parenteral o intramuscular, y similares. El tipo de formulación farmacéutica se puede seleccionar teniendo en cuenta la vía prevista de administración y la práctica farmacéutica convencional. Los vehículos farmacéuticamente aceptables de este tipo pueden ser inertes químicamente a los compuestos activos y no pueden tener efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso.

Se pueden preparar formulaciones de este tipo según la práctica farmacéuticamente convencional y/o aceptada. Por el contrario, la preparación de formulaciones adecuadas se puede conseguir de forma no inventiva por los expertos en la materia utilizando técnicas rutinarias y/o según la práctica farmacéutica convencional y/o aceptada.

Según otro aspecto adicional de la invención, se proporciona por tanto una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se ha definido previamente, en una mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En función de por ejemplo, la potencia y las características físicas del compuesto de la invención (es decir, principio activo), las formulaciones farmacéuticas que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el principio activo se presenta en al menos 1 % (o al menos 10 %, al menos 30 % o al menos 50 %) en peso. Es decir, la relación del principio activo a los otros componentes (es decir, la adición de un adyuvante, diluyente y vehículo) de la composición farmacéutica es al menos 1:99 (o al menos 10:90, al menos 30:70 o, al menos 50:50) en peso.

La cantidad del compuesto de la invención en la formulación dependerá de la gravedad de la afección, y del paciente, a tratar, así como el(los) compuesto(s) que se emplea(n), pero se puede determinar de forma no inventiva por los expertos en la materia.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, como se ha definido previamente, proceso que comprende asociar un compuesto de la invención, como se ha definido

previamente, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de la invención pueden combinarse también con otros agentes terapéuticos que son inhibidores de las proteínas quinasas (por ejemplo PI3K, tal como la PI3K de clase I) y/o útiles en el tratamiento contra el cáncer y/o enfermedad proliferativa. Los compuestos de la invención pueden combinarse también con otras terapias.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

- 10 (A) un compuesto de la invención, tal y como se ha definido anteriormente pero sin las condiciones; y
(B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento contra el cáncer y/o enfermedad proliferativa,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Los productos de combinación de este tipo proporcionan la administración de un compuesto de la invención junto con el otro agente terapéutico, y de este modo se puede presentar como formulaciones separadas, en la que al menos una de estas formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos uno comprende el otro agente terapéutico, o se puede presentar (es decir, formular) como una preparación combinada (es decir, presentada como una única formulación que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

De este modo, se proporciona además:

25 (1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, tal y como se ha definido previamente pero sin las condiciones, otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento contra el cáncer y/o enfermedad proliferativa, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(2) un kit de partes que comprende componentes:

- 30 (a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, tal y como se ha definido previamente pero sin las condiciones, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
(b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento contra el
35 cáncer y/o enfermedad proliferativa en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma adecuada para la administración junto con el otro.

40 La invención proporciona además un proceso para la preparación de un producto de combinación tal y como se ha definido previamente, proceso que comprende asociar un compuesto de la invención, tal y como se ha definido previamente pero sin las condiciones, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento contra el cáncer y/o enfermedad proliferativa, y al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Por "asociar", los inventores se refieren a que los dos componentes se vuelven adecuados para la administración conjunta.

50 De este modo, respecto al proceso para la preparación de un kit de partes tal y como se ha definido previamente, asociando los dos componentes "asociados" entre sí, los inventores incluyen que los dos componentes del kit de partes pueden:

- 55 (i) proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, de forma independiente entre sí), que posteriormente se unen para su uso en conjunto entre sí en terapia de combinación; o
(ii) envasarse y presentarse entre sí como componentes separados de un "paquete de combinación" para su uso conjunto en terapia de combinación.

60 En función del trastorno, y el paciente, a tratar, así como la vía de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar en distintas dosis terapéuticamente eficaces en un paciente en necesidad del mismo. Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, particularmente un humano, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica en el mamífero durante un periodo de tiempo razonable. Un experto en la materia reconocerá que la selección de la dosis y la composición exacta y el régimen de administración más apropiado se verán influenciados también por, entre otros, las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, y la condición física y agudeza mental del receptor, así como la potencia del compuesto específico, la edad, el estado, el peso, el sexo, la respuesta del paciente que se
65 va a tratar, y la etapa/ gravedad de la enfermedad.

La administración puede ser continua o intermitente (por ejemplo, por inyección en bolo). La dosificación se puede determinar también por la cadencia y la frecuencia de administración. En el caso de la administración oral o parenteral, la dosificación puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de la invención.

5 En cualquier caso, el médico, o el experto, será capaz de determinar de forma rutinaria la dosificación real, que será la más adecuada para un paciente individual. Las dosificaciones mencionadas previamente son ejemplos del caso medio, por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y estos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son inhibidores efectivos de proteínas quinasas (por ejemplo, PI3K, tal como la PI3K de clase I).

15 Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener una acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser absorbidos más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, biodisponibilidad oral mayor y/o aclaramiento menor) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre, los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en las indicaciones señaladas previamente o de otro tipo.

20 Ejemplos/ensayos biológicos

Prueba de la actividad de PI3K

25 Se midió la actividad de la quinasa utilizando el ensayo ADP Plus Hunter™ comercial disponible en DiscoverX (Nº 33-016), que es un ensayo homogéneo para medir la acumulación de ADP, un producto universal de la actividad de la quinasa. La enzima PI3K (p110 α /p85 α se adquirió en Carna Biosciences (Nº 07CBS-0402A). El ensayo se realizó siguiendo las recomendaciones del fabricante con ligeras modificaciones: el tampón de quinasa se sustituye principalmente por 50 mM de HEPES, pH 7,5, 3 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 1 mM de EGTA, CHAPS al 0,04 %, 30 2 mM de TCEP y 0,01 mg/ml de BGG. La PI3K se evaluó en un experimento de titulación para determinar la concentración óptima de proteína para el ensayo de inhibición. Para calcular la CI₅₀ de los compuestos ETP, se añadieron en serie 1:5 diluciones de los compuestos a la enzima a una concentración fija (2,5 μ g/ml). La enzima se preincubó con el inhibidor y 30 μ M de sustrato PIP₂ (P9763, Sigma) durante 5 minutos y después se añadió ATP a la concentración final de 50 μ M. La reacción se llevó a cabo durante 1 hora a 25 °C. El reactivo A y B se añadieron 35 secuencialmente a los pocillos y las placas se incubaron durante 30 min a 37 °C. Los recuentos de fluorescencia se leyeron en un instrumento Victor (Perkin Elmer) con las configuraciones recomendadas (544 y 580 nm como longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente). Los valores se normalizaron contra la actividad del control incluido para cada enzima (es decir, actividad de la PI3K quinasa al 100 %, sin compuesto). Estos valores se marcaron contra la concentración de inhibidor y se ajustaron a una curva dosis-respuesta sigmoidea utilizando el 40 software Graphpad.

Ejemplos

45 Los nombres de los compuestos indicados anteriormente se generaron con MDL ISIS/DRAW 2.5 SP 2, Autonom 2000.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Condiciones experimentales generales

50 Se sintetizó 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/138834.

55 Los análisis HPLC-MS se llevaron a cabo en una Agilent serie 1100 utilizando ESI+ (o API 2000) para la ionización y las marcas diferentes de las columnas RP-C₁₈ para la separación. El análisis de los compuestos finales se realizó utilizando una columna Gemini NX C18 (100 x 2,0 mm, 5 μ m) a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min y un gradiente del 5 %-100 % de B en 8 min (B= ACN + ácido fórmico al 0,1 %; A= H₂O + ácido fórmico al 0,1 %) o según se informó. El peso molecular calculado es el promedio isotópico, y la "masa encontrada" se refiere al isótopo más abundante detectado por LC-MS.

60 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance II 300 (300 MHz) y se referencian internamente en los picos de disolventes residuales. Los datos espectrales para RMN ¹H se indicaron en la forma habitual: desplazamiento químico (δ ppm), multiplicidad (s= singlete, d= doblete, t= triplete, c= cuadruplete, hp =heptaplete, m= multiplete, a= ancho), constante de acoplamiento (Hz), integración.

65

Abreviaturas: En lo sucesivo en el presente documento, el término "DMC" significa diclorometano, "CHCl₃" significa cloroformo, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "THF" significa tetrahidrofurano, "ACN" significa acetonitrilo, "DMF" significa dimetilformamida, "DME" significa dimetoxietano, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "Et₂O" significa dietil éter, "Hex" significa hexano, "EtOAc" significa acetato de etilo, "BA/BE" significa ácido/éster borónico, "Pd(Ph₃P)₂Cl₂" significa diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), "Pd(dppf)Cl₂. DCM" significa complejo de diclorometano de dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno paladio(II), "NIS" significa N-yodosuccinimida, "Na₂SO₄" sulfato disódico, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "K₂CO₃" significa carbonato dipotásico, "Na₂CO₃" significa carbonato disódico, "NaHCO₃" bicarbonato sódico, "sat" significa saturado, "ac" significa acuoso, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, "T_r" significa tiempo de retención, "MS" significa espectrometría de masas, "TLC" significa cromatografía en capa fina, "F_r" significa factor de retardo, "g" significa gramo(s), "mmol" significa milimol(es), "eq" significa equivalente(s), "ml" significa mililitro(s), "min" significa minuto(s), "h" significa hora(s), "TA" significa temperatura ambiente.

Intermedio A

2-Bromo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se agitó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1 g, 5,55 mmol, 1 eq) y cloroacetona (1,327 ml, 16,665 mmol, 3 eq) en agua (24 ml) a temperatura de reflujo durante la noche. Se añadió más cloroacetona (1,106 ml, 13,887 mmol, 2,5 eq), y el calentamiento continuó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en NaOH₃ (sol sat, 43 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un residuo marrón oscuro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM) proporcionando el producto deseado (sólido blanco 0,613 g, 50 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,7 ml/min): T_r = 4,81 min, [M+H]⁺ m/z 217,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1 H), 2,32 (s, 3H).

Intermedio B

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

A una mezcla de 2-bromo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,550 g, 2,522 mmol, 1 eq), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (0,551 g, 3,026 mmol, 1,2 eq) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,209 g, 0,252 mmol, 0,1 eq) en DME (3 ml) se añadió K₂CO₃ (1 ml, sat ac). La mezcla se calentó en un horno microondas (130 °C, 1 h), se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo (sólido amarillo, 0,720 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (SiO₂, DCM/MeOH al 0-40 %) para dar el producto deseado (sólido amarillo, 0,347 g, 50 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r = 3,77 min, [M+H]⁺ m/z 276,1.

Intermedio C

2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se disolvió 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,346 g, 1,257 mmol) en DCM (4,2 ml), y se añadió NIS (0,283 mg, 1,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se enfrió con tiosulfato sat ac y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NH₄Cl sat ac, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en Et₂O, y el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío proporcionando el producto deseado (sólido marrón (0,295 g, 58 %). TLC (ciclohexano/EtOAc 1:1) F_r 0,46; HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r = 4,53 min, [M+H]⁺ m/z 402,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3, 1H), 6,86 (d, J = 8,3, 1H), 3,91 (d, J = 14,3, 6H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 1

2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

A una suspensión de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,035 g, 0,087 mmol, 1 eq) en dioxano (1,8 ml), se añadieron ácido 3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenilborónico (0,047 g, 0,217 mmol, 2,5 eq), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,006 g, 0,0087 mmol, 0,1 eq), carbonato potásico (0,06 g, 0,435 mmol, 5 eq) y agua (0,8 ml). La mezcla de reacción se sometió a irradiación MW (120 °C, 35 min, 200 W), se enfrió a TA y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-0,5 % en DCM). Las fracciones del producto proporcionaron un residuo aceitoso que se purificó además por trituración con Et₂O proporcionando un sólido amarillo pálido (0,02 g) y por HPLC preparativa para dar el producto puro (0,010 g, 25 %). HPLC-MS: (50-100 % B en 8 min, 0,6 ml/min): T_r = 2,41 min, [M+H]⁺ m/z 448,1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 8,03 (dd, J = 8,3, 7,7, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,39 (dt, J = 3,4, 2,0, 2H), 6,94 (d, J = 8,2, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 2**5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridin-2-carbonitrilo**

5 Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,125 g, 0,312 mmol, 1 eq), éster de pinacol del ácido 2-cianopiridin-5-borónico (0,095 g, 0,414 mmol, 1,33 eq), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,008 g, 0,009 mmol, 0,03 eq) y carbonato de cesio (0,305 g, 0,935 mmol, 3 eq) en DME (4 ml) y agua (0,1 ml) se calentó en el horno microondas (45 min, 130 °C), se enfrió a TA, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM al 0-100 % en hexano, a continuación MeOH al 0-3 % en DCM). Se concentraron las fracciones del producto para dar un sólido que se purificó además por HPLC preparativa proporcionando el producto puro (0,002 g, rendimiento del 2 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min): T_r= 5,52 min, [M+H]⁺ m/z 378.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 9,16 (d, J = 1,5, 1H), 8,18 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,4, 0H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,54 (s, 1H).

Ejemplo 3**5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

20 Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,125 g, 0,312 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,119 g, 0,414 mmol, 1,33 eq), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,008 g, 0,009 mmol, 0,03 eq) y carbonato de cesio (0,305 g, 0,935 mmol, 3 eq) en DME (4 ml) y agua (0,1 ml) se calentó en el horno microondas (45 min, 130 °C), se enfrió a TA, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexano). Se concentraron y trituraron con Et₂O las fracciones del producto, el sólido se filtró y se secó para dar el producto deseado (sólido 0,070 g, 52 %). HPLC-MS: (50-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min): T_r= 1,11 min, [M+H]⁺ m/z 436.0. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 8,62 (d, J = 1,6, 1H), 8,22 (d, J = 1,6, 0H), 7,44 (d, J = 2,2, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 2,2, 1H), 6,96 (d, J = 8,5, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 1H).

Ejemplo 4**2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metil-5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

35 Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,070 g, 0,174 mmol, ácido de piridin-3-borónico (0,026 g, 0,209 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,014 g, 0,017 mmol) y carbonato potásico (0,5 ml, sat ac) en DME (1,7 ml) se calentó en el horno microondas a 150 °C durante 2 horas. Puesto que la conversión fue incompleta, se añadieron otros 1,2 eq de ácido de piridin-3-borónico y 0,1 eq de Pd(dppf)Cl₂.DCM, y la mezcla se sometió a otras 7 horas de irradiación por microondas a 150 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se obtuvo un sólido amarillo (0,055 g) que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc al 0-60 %) para dar el producto deseado (sólido blanco, 0,042 g, 39 %). HPLC-MS: (5-100% B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,09 min, [M+H]⁺ m/z 353,1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 9,00 (d, J = 2,2, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,48-7,29 (m, 3H), 6,88 (d, J = 9,0, 1 H), 3,90 (d, J = 5,0, 7H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 5**2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

50 Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,10 g, 0,249 mmol), ácido 2-metoxi-5-piridinoborónico (0,046 g, 0,299 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,021 g, 0,025 mmol) y carbonato potásico (0,7 ml, sat ac) en DME (2,5 ml) se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se obtuvo un sólido amarillo (0,120 g) que se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH al 0-40 %) para dar un sólido marrón (0,080 g). Una segunda cromatografía (SiO₂, ciclohexano/ EtOAc al 0-60 %) proporcionó un producto puro (sólido blanco, 0,056 g, 59 %). TLC (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 1:2) F_r= 0,19; HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,58 min, [M+H]⁺ m/z 383,1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 8,48 (d, J = 2,1, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 6,88 (dt, J = 17,3, 8,7, 2H), 4,01-3,80 (m, 9H), 2,52-2,31 (m, 3H).

Ejemplo 6**2,5-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

65 Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,070 g, 0,174 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (0,038 g, 0,209 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,014 g, 0,017 mmol) y carbonato potásico (0,5 ml, sat ac) en DME se calentó en el horno microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó

con DCM, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se obtuvo un sólido amarillo (0,054 g) que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc al 0-60 %) para dar el producto deseado (sólido blanco, 0,030 g, 42 %). TLC (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc 1:2) $F_r = 0,20$; HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 5,47$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 412,1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm 7,32 (dd, $J = 7,9, 5,6, 3\text{H}$), 6,91 (dd, $J = 23,2, 8,3, 2\text{H}$), 3,94-3,81 (m, 13H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 7

5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-pirimidin-2-ilamina

Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,041 g, 0,102 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,056 g, 0,255 mmol, 2,5 eq), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (0,007 g, 0,0102 mmol, 0,1 eq) y carbonato potásico (0,07 g, 0,51 mmol, 5 eq) en agua (0,3 ml) y dioxano (2,2 ml) se sometió a irradiación MW (120 °C, 35 min, 200 W). Se evaporaron los disolventes, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-3 % en DCM) y HPLC preparativa (RP-C18, ACN/agua) para dar el producto deseado (0,012 g). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 4,08$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 369,1.

Ejemplo 8

5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridin-2-ol

Una solución de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,028 g, 0,073 mmol, 1 eq) en HCl al 25% (0,75 ml) se sometió a irradiación por microondas (95 °C, 2 h, 200 w). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se neutralizó con NaHCO_3 (sol sat) y se extrajo con EtOAc y posteriormente con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El crudo (0,007 g) se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, ACN/agua) proporcionando el producto deseado (sólido amarillento, 0,005 g, 19 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 3,94$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 369,1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm 12,94 (s, 2H), 7,82 (dd, $J = 9,5, 2,5, 1\text{H}$), 7,72 (d, $J = 2,2, 1\text{H}$), 7,34 (dd, $J = 8,3, 2,0, 1\text{H}$), 7,30 (d, $J = 2,0, 1\text{H}$), 6,88 (d, $J = 8,4, 1\text{H}$), 6,69 (d, $J = 9,5, 1\text{H}$), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Intermedio D

2-Metoxi-4-(6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)fenol

A una solución de 2-bromo-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,53 g, 7,02 mmol, 1 eq) en dioxano (30 ml), se añadió 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,76 g, 7,02 mmol, 1 eq) seguido por Na_2CO_3 2M ac (15 ml, 30 mmol, 4,3 eq). La suspensión se desgasificó (N_2 , 15 min) y se equipó con un balón de argón. Se añadió rápidamente $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (1,23 g, 1,75 mmol, 0,25 eq) y el matraz de reacción se colocó en un baño precalentado (115 °C). Después de agitar a temperatura de reflujo durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM; la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 2-metoxi-4-(6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)fenol como un producto crudo (sólido marrón, 3 g) que se empleó en la próxima etapa sin purificación adicional. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min + 2 min 100 % B, flujo 0,5 ml/min, 50 °C): $T_r = 3,27$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 262,0.

Intermedio E

4-(5-yodo-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenol

El material crudo de la etapa previa se disolvió en DMF seco (25 ml), y se añadió NIS (1,7 g, 7,7 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h y después se concentró. El residuo se repartió entre DCM y agua que contiene algún tiosulfato de sodio ac. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando un aceite negro que se trituró con Et_2O . El sólido se filtró y secó al vacío proporcionando el producto deseado como un sólido marrón claro (0,73 g). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min + 2 min 100 % B, flujo 0,5 ml/min, 50 °C): $T_r = 3,99$ min (pureza del 50 %), $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 387,9.

Intermedio F

4-(5-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenol

Se desgasificó (Ar) una mezcla de 6-(3,4-dimeoxi-fenil)-3-yodo-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazina (material crudo de la etapa previa, 0,72 g, 1,8 mmol, 1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,70g, 2,42 mmol, 1,3 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,31 g, 0,37 mmol, 0,20 eq) y Cs_2CO_3 (1,80 g, 5,59 mmol, 3,0 eq) en DME (20 ml) y agua (4 ml), se mantuvo en atmósfera de Ar y se calentó en un matraz de fondo redondo con dos bocas equipado con un condensador de reflujo (3 h, 115 °C). Una vez que se completó la conversión, la mezcla de reacción se enfrió a TA, y el pH se ajustó a 7 añadiendo una solución saturada acuosa de NH_4Cl . Se evaporaron los disolventes, y el residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron

(MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo (0,9 g) se absorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH) proporcionando el producto deseado (sólido marrón, 0,143 g, 0,34 mmol, rendimiento del 5 %, 3 etapas). Se purificó además una pequeña cantidad por HPLC preparativa (RP-C18, ACN/agua) y se trituró con Et₂O. HPLC-MS: (10-95 % B en 4 min, 0,5 ml/min + 2min 100 % B, 0,8ml/min): T_r= 3,99 min, [M+H]⁺ m/z 422,1; RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ/ppm RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1 H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 4,07-3,93 (m, 4H), 2,40-2,25 (m, 3H).

Ejemplo 9

2-(4-(5-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenoxi)etilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 4-(5-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenol (0,030 g, 0,07 mmol, 1 eq) en DMF seco (0,8 ml), se añadieron 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (0,020 g, 0,09 mmol, 1,25 eq) y K₂CO₃ (0,01 g, 0,09 mmol, 1,25 eq). La mezcla se agitó a 105 °C durante 2 h y se enfrió a TA. Se evaporó el disolvente, y el residuo seco se recogió en DMC, se lavó con agua (2x 1ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por HPLC preparativa (RP-C18, ACN/agua) dio el producto deseado (0,006 g, 15 %). HPLC-MS: (50-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min): T_r= 1,75 min, [M+H]⁺ m/z 565; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 8,42 (d, J = 1,7, 1H), 7,95 (d, J = 1,8, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (t, J = 2,5, 1H), 7,32 (t, J = 4,5, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 3H), 2,19-2,07 (m, 8H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo 10

2-(4-(5-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenoxi)-N,N-dimetilacetamida

A una solución de 4-(5-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenol (0,042 g, 0,1 mmol, 1 eq) en DMF seco (1 ml), se añadieron 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,016 g, 0,13 mmol, 1,25 eq) y K₂CO₃ (0,018g, 0,13 mmol, 1,25 eq). La mezcla se agitó a 105 °C durante 1 h y se enfrió a TA. Se evaporó el disolvente, y el residuo seco se recogió en DCM, se lavó con agua (2x 1 ml), se secó (Mg SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por HPLC preparativa (RP-C18, ACN/agua) y la trituración con Et₂O dio el producto deseado. HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min): T_r= 4,68 min, [M+H]⁺ m/z 507,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 1,7, 1H), 7,95 (d, J = 1,8, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,1, 1H), 7,29 (d, J = 2,1, 1H), 5,12-5,01 (m, 2H), 4,57 (d, J = 9,2, 2H), 4,03-3,90 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,37 (d, J = 0,6, 3H).

Ejemplo 11

5-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3-metoxifenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

A una solución de 4-(5-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenol (0,042 g, 0,1 mmol, 1 eq) en DMF seco (1 ml), se añadió clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,024 g, 0,13 mmol, 1,25 eq), iPr₂EtN (0,021 ml, 0,13 mmol, 1,3 eq) y K₂CO₃ (0,018g, 0,13 mmol, 1,25 eq). La mezcla se agitó a 105 °C durante 1 h y se enfrió a TA. Se evaporó el disolvente, y el residuo seco se recogió en DCM, se lavó con agua (2x 1 ml), se secó (Mg SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía en fase inversa (RP-C18, ACN/agua) utilizando un cartucho preenvasado y posteriormente la HPLC preparativa dio el producto deseado. HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,6 ml/min): T_r= 3,3 min, [M+H]⁺ m/z 534,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 8,44 (d, J = 1,7, 1H), 7,98 (d, J = 1,8, 1H), 7,49 (d, J = 0,8, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,31 (d, J = 2,1, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,01-3,89 (m, 6H), 3,69-3,59 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,62-2,51 (m, 3H), 2,38 (dd, J = 9,0, 2,7, 7H).

Intermedio G

2-Bromoimidazo[2,1 -b][1,3,4]tiadiazol

A una suspensión de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (60 g, 0,33 mol) en H₂O (1,5 L), se añadió una solución de cloroatoacetaldehído (50 % en peso en agua, 64,5 ml, 0,50 mol), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h. Se añadió una segunda parte de cloroatoacetaldehído (20,6 ml, 0,5 eq), y la agitación continuó durante la noche. El material de partida se consumió por completo, y la mezcla de reacción se enfrió a TA. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con agua. El licor madre se neutralizó con una solución sat ac de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2x 1L). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2x 600 ml), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo marrón obtenido se trituró con una mezcla de MeOH y MTBE (1:1, 70 ml) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido. Los licores madre se purificaron por cromatografía (SiO₂, DCM) para proporcionar algún producto más. Rendimiento combinado: 9,4 g (14 %). MS (ESI⁺): m/z=204 [M+H]⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 7,36 (d, 1H); 7,56 (d, 1H).

Intermedio H**2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

- 5 Se añadió NIS (3,83 g, 16,2 mmol, 1,1 eq) a una solución de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (3,0 g, 14,7 mmol, 1 eq) en DMF seco (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 4 h y después se vertió en Na₂S₂O₃ ac (10 %) y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el producto deseado (sólido marrón pálido: 4,34 g, 89 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm 7,29 (1H, s).

10 Intermedio I**Éster terc-butílico del ácido 4-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

- 15 A una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,8 g, 3,2 mmol, 1 eq), 1-boc-4-hidroxipiperidina (0,97 g, 4,8 mmol, 1,5 eq) y trifenilfosfina (1,26 g, 4,8 mmol, 1,5 eq) en THF anhidro (8 ml) se añadió DIAD (0,94 ml, 4,8 mmol, 1,5 eq) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó a TA durante 45 h. Se eliminó el disolvente, y el residuo aceitoso naranja claro resultante se trató con AcOEt/c-hexano al 20 % para dar cristales blancos (PPh₃O) que se filtraron y se lavaron con la misma mezcla. El filtrado se evaporó para dar un residuo aceitoso que se trató con c-hexano y unas cuantas gotas de AcOEt para dar un precipitado blanco que se eliminó por filtración y un residuo aceitoso que se solidificó al reposar. El producto crudo (1,93 g que contiene algunos c-hexano) se utilizó tal y como estaba en la etapa anterior. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna Isolute Flash Si II, 25 g de gel de sílice, AcOEt al 0-8% en c-hexano) para dar el producto deseado (0,991 g). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,10 min, [M+H]⁺ m/z 334,3.

Intermedio J**Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

- 30 A una solución de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,262 g, 0,794 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (13 ml), se añadieron terc-butil éster del ácido 4-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (0,413 g, 0,953 mmol, 1,2 eq), CS₂CO₃ (0,517 g, 1,588 mmol, 2 eq), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,056 g, 0,079 mmol, 0,1 eq) y agua (6 ml). La mezcla resultante se calentó a 115 °C durante la noche. Se eliminaron los disolventes y el crudo se purificó en una columna Isolute Flash Si II (25 g de gel de sílice, EtOAc al 10 %-21% en c-hexano) para dar el producto deseado (0,21 g). HPLC-MS (10-95% B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,98 min, [M+H]⁺ m/z 557,1.

40 Intermedio K**Éster terc-butílico del ácido 4-[4-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-metoxi-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

- 45 Una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-[4-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (94 mg, 0,169 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (73 mg, 0,253 mmol, 1,5 eq), 1,4-dioxano (5 ml), K₂CO₃ (70 mg, 0,507 mmol, 3 eq), H₂O (2 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12 mg, 0,0169 mmol, 0,1 eq) se calentó con irradiación por microondas (120 °C, 30 min). Se eliminaron los disolventes y el residuo se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en una columna Isolute Flash Si II (EtOAc al 10-25 % en c-hexano y MeOH al 20 % en DCM) y mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (7 mg) como un sólido amarillo. La fase acuosa se extrajo además con MeOH/DCM 1:9, las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con MeOH/DMSO, se filtró y se lavó con CH₃CN para dar el producto deseado (18 mg, rendimiento total: 25 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 2,95 min, [M+H]⁺ m/z 591,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,49 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,73 (s, 2H), 4,67 (m, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 12**60 5-[2-[3-Metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

- 65 Éster terc-butílico del ácido 4-[4-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-metoxi-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (23 mg; 0,039 mmol; 1 eq) se suspendió en DCM anhidro (3 ml) y se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (0,097 ml, 0,39 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo se coevaporó con DCM (x3). El residuo se trituró en CH₃CN y se filtró para dar el producto deseado como sal de HCl (19 mg, 92 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 3,25 min, [M+H]⁺

m/z 491,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 2H), 8,88 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,76 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Intermedio L

5 Éster terc-butílico del ácido 4-{2-Metoxi-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenoxi}-piperidin-1-carboxílico

10 Una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-[4-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (94 mg, 0,169 mmol, 1 eq), ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (39 mg, 0,253 mmol, 1,5 eq), EtOH (5 ml), Et₃N (0,070 ml, 0,507 mmol, 3 eq) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12 mg, 0,0169 mmol, 0,1 eq) se calentó con irradiación por microondas (120 °C, 30 min). Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y el residuo se trató con Et₂O. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado (12 mg; 13 %) como un aceite incoloro. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r = 3,30 min, [M+H]⁺ m/z 538,3; RMN ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,87 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 13

20 2-[3-Metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

25 Éster terc-butílico del ácido 4-{2-Metoxi-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenoxi}-piperidin-1-carboxílico (11 mg; 0,0204 mmol; 1 eq) se disolvió en DCM anhidro (1 ml) y se añadió HCl 4M (0,051 ml, 0,204 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El exceso del ácido se coevaporó con DCM (x3) para dar el producto deseado (9 mg, 100 %) como un sólido blanco. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r = 3,24 min, [M+H]⁺ m/z 438,2; RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,98 (s, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 7,66 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 4,76 (m, 1 H), 4,10 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,17 (m, 4H).

30 Ejemplo 14

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-metoxi-fenoxi}-piperidin-1-carboxílico

35 Una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-[4-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (82 mg, 0,147 mmol, 1 eq), éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (48 mg, 0,22 mmol, 1,5 eq), 1,4-dioxano (4 ml), K₂CO₃ (61 mg, 0,441 mmol, 3 eq), H₂O (1,6 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0,0147 mmol, 0,1 eq) se calentó con irradiación por microondas (120 °C, 30 min). Se eliminaron los disolventes y el residuo se purificó en una columna Isolute Flash Si II (MeOH al 0-3 % en DCM). El producto obtenido se trituró con EtOAc y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con acetona. El filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el producto deseado (11 mg, 14 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r = 5,90 min, [M+H]⁺ m/z 524,2; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2H), 4,53 (m, 1 H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

45 Ejemplo 15

5-{2-[3-Metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-pirimidin-2-ilamina

50 Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-metoxi-fenoxi}-piperidin-1-carboxílico (9 mg; 0,017 mmol; 1 eq) se disolvió en DCM anhidro (1 ml) y se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (0,042 ml, 0,17 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se coevaporó con DCM (x3). El residuo se trituró en CH₃CN y se filtró. El sólido aceitoso se disolvió en MeOH y se evaporó para dar el producto deseado como sal de HCl (6 mg, 77 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r = 3,29 min, [M+H]⁺ m/z 424,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 3H), 7,77 (s, 1 H), 7,55 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Intermedio M

60 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

65 Una solución de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,5 g, 2,5 mmol, 1 eq), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (0,683 g, 3,7 mmol, 1,5 eq), dioxano (12,5 ml) y Na₂CO₃ (solución ac 2M, 3,8 ml) se desgasificó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Pd(Ph₃P)₂Cl₂ y la reacción se calentó a 110 °C durante 2 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, ciclohexano/etil

acetato al 20-100 %). El producto se purificó adicionalmente triturándolo con Et₂O, se filtró y se secó proporcionando el producto deseado (0,080 g). RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ/ppm 8,18 (d, J = 1,4, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,4, 1H), 7,15 (d, J = 8,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). El filtrado se concentró, se volvió a disolver en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM/MeOH al 1 %) para proporcionar el producto deseado (0,65 g, que contiene algún Ph₃PO) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Intermedio N

2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se disolvió 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (a partir de la etapa previa, 0,65 g, 2,50 mmol, 1 eq) en DMF (9 ml), y se añadió NIS (0,41 g, 1,75 mmol, 0,7 eq). La mezcla se agitó a TA en atmósfera de argón. Después de 2 horas, el análisis HPLC-MS indicó una conversión incompleta; se añadió 0,1 g de NIS, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadieron otros 0,08 g de NIS, y después de otras 2 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se vertió en 20 ml de tiosulfato de sodio ac (10 %) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, y el residuo (0,888g) se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, ciclohexano/EtOAc al 20-100 %) para proporcionar el producto deseado (sólido blanco, 0,336 g, rendimiento del 36 %, 2 etapas). HPLC-MS: (10-95 % B en 4 min, 0,5 ml/min + 2min 100 % B, 0,7ml/min): T_r= 4,42 min, [M+H]⁺ m/z 387,9; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ/ppm 7,50 (dd, J = 2,2, 8,4, 1H), 7,42 (d, J = 2,1, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 8,5, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 16

2,5-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,10 g, 0,3 mmol, 1 eq), dioxano (5 ml), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (0,12 g, 0,6 mmol, 2,5 eq), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,018 g, 0,1 eq), K₂CO₃ (0,178 g, 1,3 mmol, 5 eq) y agua (2 ml) se calentó en un horno microondas (120 °C, 30 min). La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, ciclohexano/EtOAc al 5-100 %). El producto obtenido se trituró con MeOH/Et₂O para dar el producto deseado (sólido amarillo, 0,026 g, 26 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 10 min, 0,6 ml/min, 50 °C): T_r= 7,24 min, [M+H]⁺ m/z 398,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ/ppm 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,0, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0, 8,4, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2, 1H), 7,09 (d, J = 8,5, 1 H), 3,88 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 17

5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,10 g, 0,3 mmol, 1 eq), dioxano (5 ml), éster de pinacol del ácido de 2-cianopiridin-5-borónico (0,155g, 0,64 mmol, 2,5 eq), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,018 g, 0,1 eq), carbonato potásico (0,178 g, 1,3 mmol, 5 eq), y agua (2 ml) se calentó en el horno microondas (120 °C, 30 min) y se dejó enfriar a TA. Se formó un precipitado que se filtró (0,048 g) y se lavó con una mezcla de Et₂O y un poco de MeOH para proporcionar el producto deseado (sólido blanco, 0,029 g, 31 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,37 min, [M+H]⁺ m/z 364,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ/ppm 9,47-9,39 (m, 1H), 8,68 (dd, J = 8,3, 2,3, 1H), 8,23-8,10 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 8,3, 2,3, 1 H), 7,51 (d, J = 2,1, 1 H), 7,17 (d, J = 8,5, 1 H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 18

2-Amino-5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-nicotinonitrilo

Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,1 g, 0,258 mmol, 1 eq), 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo (0,11 g, 0,449 mmol, 1,74 eq), PdCl₂(Ph₃P)₂ (36 mg, 0,052 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ (solución acuosa 2M, 0,5 ml) en dioxano se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se trató con agua, se sometió a ultrasonidos y se filtró después. El sólido se lavó con agua, Et₂O, Et₂O/MeOH (9:1), y se secó. El residuo se purificó en gel de sílice (isolute flash Si II, DCM/MeOH de 5 al 10% MeOH y biotage, MeOH/DCM, 0% al 10%) para dar el producto deseado (21 mg, 22%). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,68 min, [M+H]⁺ m/z 379,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ/ppm 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,72 (s, 2H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,17 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 19

Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico

Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,3 g, 0,775 mmol, 1 eq), PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,11 g, 0,155 mmol, 0,2 eq), éster de pinacol del ácido de 2-(4-boc-piperazin-1-il)pirimidina-5-borónico (0,454 g, 1,16 mmol, 1,5 eq) y Na₂CO₃ (solución acuosa 2M, 1,5 ml) en dioxano (4,5 ml) se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y los disolventes se eliminaron con presión reducida. El residuo se trató con agua, se sometió a ultrasonidos y se filtró. El sólido se lavó con agua, Et₂O y se secó para dar el producto deseado (416 mg, 100 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 6,48 min, [M+H]⁺ m/z 524,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 2H), 7,70 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

10 Ejemplo 20

2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

A una suspensión de terc-butil éster del ácido 4-{5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (0,105 g, 0,201 mmol, 1 eq) en dioxano (1,5 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (0,5 ml, 0,2 mmol, 10 eq) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Tras 18 h, se añadió HCl adicional (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 7 h. Los disolventes se eliminaron con presión reducida y el residuo se trató con CH₃CN. Los sólidos se filtraron y se lavaron con CH₃CN para dar el producto deseado como sal de HCl (72 mg, 77%). HPLC-MS: (5-40 % B in 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4.68 min, [M+H]⁺ m/z 424.2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 2,79 (m, 4H).

Ejemplo 21

25 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

A una mezcla de 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (52 mg, 0,113 mmol, 1 eq), Et₃N (0,032 ml, 0,226 mmol, 2 eq), formaldehído (0,102 ml, 1,36 mmol, 12 eq) y ácido acético (0,02 ml, 0,136 mmol, 1,2 eq) en MeOH (2 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (0,1 g, 1,58 mmol, 14 eq). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió en NaHCO₃/EtOAc sat. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado (6 mg, 12 %). HPLC-MS: (5-40 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,64 min, [M+H]⁺ m/z 438,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

Intermedio O

40 Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico

Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,2 g, 0,517 mmol, 1 eq), PdCl₂(Ph₃P)₂ (73 mg, 0,103 mmol, 0,2 eq), terc-butil éster del ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (0,354 g, 0,775 mmol, 1,5 eq) y Na₂CO₃ (solución acuosa 2M, 1 ml) en dioxano (4 ml) se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y los disolventes se eliminaron con presión reducida. El residuo se trató con agua, se sometió a ultrasonidos y se filtró. El sólido se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (Biotage, cHex/EtOAc 10 al 100 %) para proporcionar el producto deseado (170 mg, 56 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 7,36 min, [M+H]⁺ m/z 591,2; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 22

55 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(6-piperazin-1-il-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1 b][1,3,4]tiadiazol

A una solución de terc-butil éster del ácido 4-{5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (0,15 g, 0,254 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió un exceso de HCl 4M en dioxano (20 eq) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 6,5 h. Los disolventes se eliminaron con presión reducida para proporcionar el producto deseado como sal de HCl (146 mg, 100 %). HPLC-MS: (5-40 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,65 min y 5,96 min, [M+H]⁺ m/z 491,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,24 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,24 (m, 4H).

Ejemplo 23**2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

5 A una mezcla de 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(6-piperazin-1-il-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (105 mg, 0,199 mmol, 1 eq), Et₃N (0,056 ml, 0,399 mmol, 2 eq), formaldehído (0,180 ml, 2,39 mmol, 12 eq) y ácido acético (0,02 ml, 0,239 mmol, 1,2 eq) en MeOH (4 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (0,175 g, 2,79 mmol, 14 eq). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a sequedad y el residuo se disolvió en NaHCO₃/EtOAc sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice (isolute flash Si II, 10g, 96:4 DCM/NH₃ 7N en MeOH) para dar el producto deseado (50 mg, 50 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,47 min, [M+H]⁺ m/z 505,3; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 24**2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

20 Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,25 g, 0,646 mmol, 1 eq), éster de pinacol del ácido de 2-(metiltio)pirimidina-5-borónico (0,244 g, 0,968 mmol, 1,5 eq) y K₂CO₃ (0,357 g, 2,584 mmol, 4 eq) en 1,2-DME/H₂O (9/1, 5 ml) se agitó a TA durante 10 min. A continuación, se añadió PdCl₂(dppf) (0,053 g, 0,0646 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron y se añadió agua al residuo. La suspensión se extrajo con EtOAc (x3) y los orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó en un cartucho Isolute Si II empleando MeOH en DCM (0 % al 1 %) para dar el producto deseado (47 mg). La fase acuosa se evaporó a sequedad y el residuo se volvió a disolver en DCM y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó tal y como se ha descrito previamente para dar un producto deseado adicional (136 mg). Cantidad total obtenida: 183 mg. Rendimiento total: 73 %. HPLC-MS: (5-100% B in 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,46 min, [M+H]⁺ m/z 386,2; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Ejemplo 25**2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-metanosulfinil-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

35 Se añadió MCPBA (0,043 g, 0,249 mmol, 1,2 eq) a una solución de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,08 g, 0,207 mmol, 1 eq) en DCM anhidro (volumen min.) a 0 °C con atmósfera de Ar. Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la TA y se agitó durante 2 h. Se añadió más DCM, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ (2x) ac 2N, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se secó proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo pálido (72 mg, 87 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,98 min, [M+H]⁺ m/z 402,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 9,9 Hz, 7H), 2,99 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 26**N'-(5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-pirimidin-2-il)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina**

45 Se disolvió 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-metanosulfinil-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (66 mg, 0,164 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (volumen min) a 75 °C. Se añadió N,N-dimetiletildiamina (0,053 ml, 0,493 mmol, 3 eq), y la solución se calentó a 85 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se trituró en Et₂O, se filtró y se lavó con más disolvente para dar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (46 mg, 66 %). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 2,87 min, [M+H]⁺ m/z 426,3; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 2H), 7,43-7,38 (m, 3H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 3,95 (d, J = 9,0 Hz, 7H), 3,52 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 7H) ppm.

Ejemplo 27**2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

60 Se disolvió 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,20 g, 0,606 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml), y se añadió ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (0,121 g, 0,667 mmol, 1,1eq) seguido de una solución saturada de K₂CO₃ (1 ml). La suspensión se desgasificó (N₂, 10 min), y se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,085 g, 0,121 mmol, 0,2 eq). La mezcla se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 2 h, cuando se observó la conversión completa por LC-MS, se añadió éster de pinacol del ácido 3-metoxipiridin-5-borónico (0,284 g, 1,21 mmol, 2 eq) seguido por Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,085 g, 0,121 mmol, 0,2 eq) y una solución saturada de K₂CO₃ (1 ml). La mezcla se agitó en un horno microondas (120 °C, 30 min), se enfrió a TA y se concentró. El residuo se recogió en AcOEt y n-BuOH y se

lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, y el crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM/EtOAc) y posteriormente, por HPLC preparativa (RP-C18, ACN/agua) para dar el producto deseado. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,09 min, [M+H]⁺ m/z 369,1; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 8,82 (1H, d, J= 1,5 Hz), 8,21 (1H, d, J= 2,7 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 2,7, 1,5 Hz), 7,94 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,46 (1H, d, J= 2,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s) ppm.

Ejemplo 28

10 5-[2-(3-Metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

A una mezcla de reacción de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,150 g, 0,455 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (0,477mmol) y PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,064 g) en dioxano (3 ml), se añadió una solución ac sat de K₂CO₃ (1 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h en un tubo cerrado. El disolvente se evaporó, el residuo se precipitó con agua, y después del secado, la goma resultante se lavó con Et₂O. El residuo se suspendió en dioxano (3 ml), y se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (1,2 eq), PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,2 eq) y una solución sat de K₂CO₃ (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía automatizada en DCM/MeOH, 100:0 a 95:5) y después por HPLC preparativa proporcionando 5 mg de un sólido amarillo claro que se lavó con MeOH y Et₂O para obtener 2 mg del producto deseado. HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,63 min, [M+H]⁺ m/z 392,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (t, J = 11,5 Hz, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 1H).

Ejemplo 29

25 3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

A una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,150 g, 0,455 mmol), ácido 3 cianofenilborónico (0,477mmol) y PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,064 g) en dioxano (3 ml), se añadió una solución ac de Na₂CO₃(2M, 0,9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h en un tubo cerrado. El disolvente se evaporó, el residuo se precipitó con agua, y después del secado, la goma resultante se lavó con Et₂O. El residuo se suspendió en dioxano (3 ml), y se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (1,05 eq), PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,2 eq) y una solución ac sat de K₂CO₃ (0,9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h y después se concentró a sequedad. El residuo se lavó con agua, seguido de etil éter. El sólido resultante se lavó con DMC seguido de MeOH. El filtrado de DCM se evaporó y se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (0,10 g). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,15 min, [M+H]⁺ m/z 387,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38-8,25 (m, 2H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,92-7,74 (m, 2H), 6,75 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 30

40 5-[2-(4-Metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

A una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,150 g, 0,455 mmol), ácido 3 cianofenilborónico (0,477mmol) y PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,064 g) en dioxano (3 ml), se añadió una solución ac de Na₂CO₃(2M, 0,9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h en un tubo cerrado. El disolvente se evaporó, el residuo se precipitó con agua, y después del secado, la goma resultante se lavó con Et₂O. El residuo se suspendió en dioxano (3 ml), y se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (1,05 eq), PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,2 eq) y una solución sat de K₂CO₃ (0,9 ml) y se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con agua, seguido de etil éter. El precipitado resultante se lavó con DMC seguido de MeOH y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (0,010 g). HPLC-MS: (5-100 % B en 8 min, 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 5,57 min, [M+H]⁺ m/z 392,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,85 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,72 (s, 2H), 3,86 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 31

60 N-{3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-metanosulfonamida

Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (150 mg, 0,45 mmol, 1eq), ácido 3-(metilsulfonilamino)fenilborónico (127 mg, 0,591 mmol, 1,3 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (64 mg, 0,091 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ ac 2M (1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se evaporó el dioxano, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo (130 mg) se utilizó como tal para el segundo acoplamiento que se realizó en las mismas condiciones (empleando 170 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)- 3-trifluorometil-piridin-2-ilamina y 70 mg de PdCl₂(PPh₃)₂). Los disolventes se eliminaron con presión reducida, se añadió agua y el sólido se filtró y se lavó con agua. Tras el reposo, apareció un

sólido en el filtrado acuoso. Se filtró y se lavó con éter para dar el producto deseado (43 mg, 21 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 5,57$ min, $[M+H]^+$ m/z 458,1; RMN 1H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (s, 3H), 7,11 (s, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,93 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

5 Ejemplo 32

5-(2-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (150 mg, 0,455 mmol, 1 eq), ácido piridin-3-borónico (67 mg, 0,546 mmol, 1,1 eq), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (80 mg, 0,114 mmol, 0,25 eq) y Na_2CO_3 ac 2M (1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se desechó y la fase acuosa se volvió a extraer con $CHCl_3/iPrOH$ 1:1. Los orgánicos se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se precipitó en éter con un poco de DCM y MeOH y se filtró para dar el intermedio deseado (77 mg, 50 %). Este intermedio se utilizó para el segundo acoplamiento que se realizó en las mismas condiciones (empleando 110 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina y 70 mg de $PdCl_2(PPh_3)_2$). El disolvente se eliminó al vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con $CHCl_3/iPrOH$ 1:1. Los orgánicos se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se precipitó en éter con un poco de DCM y MeOH y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, 10:0 a 9:1 a 95:5 con TEA al 1%) y por HPLC para proporcionar el producto deseado (2 mg, 1 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 4,28$ min, $[M+H]^+$ m/z 363,1; RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 9,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 8,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,81 (dd, $J = 4,8$, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,9$, 5,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H).

Ejemplo 33

4-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (150 mg, 0,455 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (70 mg, 0,477 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (64 mg, 0,091 mmol) en dioxano (3 ml) y K_2CO_3 sat (1 ml) se calentó a 110 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó a sequedad, se añadió agua y el precipitado de la suspensión se filtró y se lavó con Et_2O y MeOH para dar el intermedio deseado (50 mg). El presente producto se suspendió en dioxano, después se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (1,2 eq), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ y K_2CO_3 sat (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía automatizada (DCM/MeOH- NH_3 , 100 a 95:5) para obtener un sólido marrón que se volvió a purificar por HPLC para proporcionar el producto deseado (5 mg, 3 %) como un sólido amarillo claro. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 5,24$ min, $[M+H]^+$ m/z 387,0; RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$, 2H), 8,09 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,83 (s, 1H), 6,75 (s, 2H).

Intermedio P

40 N-[3-(5-Yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencil]-metanosulfonamida

Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,25 g, 0,757 mmol, 1 eq), ácido (3-metanosulfonilaminometilfenil)borónico (0,208 g, 0,908 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,493 g, 1,514 mmol, 2 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,053 g, 0,075 mmol, 0,1 eq), 1,4-dioxano (6 ml) y agua (6 ml) se calentó en un tubo de presión a 115 °C durante 4 h. Los disolventes se eliminaron y la suspensión obtenida se repartió entre agua y MeOH al 10 % en DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en una columna Isolute Flash Si II (EtOAc) para dar el producto deseado (77 mg, 23 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 4,04$ min, $[M+H]^+$ m/z 435,0.

50 Ejemplo 34

N-[3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-bencil]-metanosulfonamida

Se disolvió N-[3-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencil]-metanosulfonamida (77 mg, 0,177 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (76 mg, 0,265 mmol, 1,5 eq), K_2CO_3 (73 mg, 0,531 mmol, 3 eq), H_2O (2 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (12 mg, 0,0177 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó en un tubo de presión a 105 °C durante la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo obtenido se suspendió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con CH_3CN y se filtró. El sólido se purificó en un cartucho Isolute Si II (DCM/MeOH, 0 %-5 %). El producto obtenido se precipitó en CH_3CN y se filtró para dar el producto deseado (5 mg, 6 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 4,70$ min, $[M+H]^+$ m/z 469,1; RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80 (s, 1 H), 7,73 (t, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,93 (s, 3H).

65

Intermedio Q**3-(5-Yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida**

5 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (150 mg, 0,45 mmol), ácido 3-aminocarbonilfenilborónico (85 mg, 0,50 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg, 0,045 mmol) y Na₂CO₃ (145 mg, 1,4 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con DCM (35 ml) y NaHCO₃ sat (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat (3 x 20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter y se filtró para dar el producto deseado (73 mg, 42 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,59 min, [M+H]⁺ m/z 371,1.

Ejemplo 35**3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida**

15 Una mezcla de 3-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida (70 mg, 0,18 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (75 mg, 0,24 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg) y Na₂CO₃ (60 mg, 0,567 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO₃ sat ac (2 x 20 ml) y salmuera (30 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna y por HPLC para dar el producto deseado (2 mg, 3 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 4,26 min, [M+H]⁺ m/z 405,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,67 (s, 2H).

Intermedio R**2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

30 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,18 g, 0,546 mmol, 1 eq), éster de pinacol del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borónico (0,145 g, 0,655 mmol, 1,2 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,077 g, 0,109 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ ac 2M (1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con agua. La suspensión se filtró (evitando coger el sólido rojizo más pesado) y se lavó con agua. El sólido (110 mg) se utilizó en la siguiente etapa de la síntesis sin tratamiento adicional. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,98 min, [M+H]⁺ m/z 345,9.

Ejemplo 36**5-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

40 Una mezcla de 2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (110 mg, 0,319 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (119 mg, 0,414 mmol, 1,3 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (45 mg, 0,064 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ ac 2M (1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con agua. La suspensión se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 9:1) para proporcionar el producto deseado (16 mg, 13 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 4,62 min, [M+H]⁺ m/z 380,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1 H), 7,74 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,24 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Intermedio S**5-Yodo-2-(4-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

50 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (50 mg, 0,152 mmol), ácido 4-metilpiridin-3-borónico (23 mg, 0,167 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol) y K₂CO₃ sat ac (0,25 ml) en dioxano (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM, 0 % a 40 %) para dar el producto deseado (50 mg, 96 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,75 min, [M+H]⁺ m/z 343,1.

Ejemplo 37**5-[2-(4-Metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

65 Una mezcla de 5-yodo-2-(4-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (18 mg, 0,053 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,068 mmol, 1,3 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9 mg, 0,011 mmol, 0,2 eq) y K₂CO₃ sat ac (0,22 ml) en DME (0,5 ml) se calentó con irradiación por microondas a 120 °C

durante 30 min. Cuando se enfrió, se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5) para proporcionar el producto deseado (8 mg, 40 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 4,32$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 377,1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Intermedio T

5-yodo-2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (100 mg, 0,303 mmol), ácido 1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-bórico (115 mg, 0,333 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (50 mg, 0,061 mmol) y una solución de K_2CO_3 sat (0,37 ml) en DME (1 ml) se calentó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0 % a 10 % en DCM) para dar el producto deseado (46 mg, 28 %) como un sólido amarillo. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 4,72$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 552,2. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 3,90 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 38

5-[2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

Una mezcla de 5-yodo-2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (46 mg, 0,082 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (31 mg, 0,106 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (13 mg, 0,016 mmol) y Na_2CO_3 sat (0,41 ml) en DME (0,82 ml) se calentó con irradiación por microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Isolute/Flash, Sill, MeOH al 0 % a 5 % en DCM) para dar el producto deseado (19,5 mg, 41 %) como un sólido amarillo. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 5,77$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 586,2; RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 10,90 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 39

5-[2-(2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3trifluorometilpiridin-2-ilamina

Una mezcla de 5-[2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (6,4 mg, 0,011 mmol) y HCl (4N en dioxano, 0,03 ml, 0,11 mmol) en MeOH (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró a partir de Et_2O para dar el producto deseado como sal de HCl (5 mg, 86 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 3,01$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 486,1; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 8,19 (m, 1H), 8,04 (m, 1 H), 7,31 (m, 3H), 6,56 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Intermedio U

5-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1H-indol

Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,150 g, 0,455 mmol, 1 eq) y ácido 5-indolilborónico (0,088g, 0,546 mmol, 1,2 eq), Na_2CO_3 ac 2M (1 ml) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,064 g, 0,091 mmol, 0,2 eq) en dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, se volvió a disolver en DCM/agua (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-70 % en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (91 mg, 54 %) como un sólido amarillo. (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 4,53$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 367,0.

Ejemplo 40

5-[2-(1H-Indol-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

Una mezcla de 5-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1H-indol (0,091 g, 0,247 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,107 g, 0,371 mmol, 1,5 eq), Na_2CO_3 ac 2M (1 ml) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,035 g, 0,049 mmol, 0,2 eq) en dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C durante 24 h. El disolvente

se eliminó al vacío, se volvió a disolver en DCM/agua (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10 % en DCM y una segunda columna MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar el producto deseado (12 mg, 12 %) como un sólido amarillo. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 5,08 min, [M+H]⁺ m/z 401,0; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 6,73 (s, 2H), 6,64 (s, 1 H).

Intermedio V

10 5-yodo-2-(3-metanosulfonil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,20 g, 0,606 mmol, 1 eq), ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico (0,182g, 0,909 mmol, 1,5 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,085 g, 0,121 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ 2M (1,0 ml) en dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C durante 24 h. Se añadió más PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró a partir de MeOH y se filtró para dar el producto deseado (91 mg, 37 %) como un sólido naranja. Se empleó en la siguiente etapa de la síntesis sin tratamiento adicional. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,98 min, [M+H]⁺ m/z 405,9.

20 Ejemplo 41

5-[2-(3-Metanosulfonil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

25 Una mezcla de 5-Yodo-2-(3-metanosulfonil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,091 g, 0,225 mmol, 1 eq), y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,097 g, 0,337 mmol, 1,5 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg, 0,045 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ 2M (1 ml) y dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó, el residuo se volvió a disolver en DCM/agua (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró a partir de MeOH y se filtró. El sólido se purificó por cromatografía en columna (0-5 % MeOH en DCM) para dar el producto deseado 20 mg, 20 %) como un sólido amarillo. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 5,25 min, [M+H]⁺ m/z 440,0; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

35 Intermedio W

[3-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetil-amina

40 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,150 g, 0,455 mmol, 1 eq), ácido 3-(N,N-dimetilamino)fenilborónico (0,113g, 0,682 mmol, 1,5 eq), Cs₂CO₃ (0,296 g, 0,909 mmol, 2 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,032 g, 0,027 mmol, 0,06 eq) se disolvió en dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 24 h. Se añadieron cantidades adicionales de ácido 3-(N,N dimetilamino)fenilborónico (1,5 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 3 días. El disolvente se eliminó al vacío, se volvió a disolver en DCM/agua (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-70 % en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (36 mg, 21 %) como un sólido amarillo. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,73 min, [M+H]⁺ m/z 371,1.

50 Ejemplo 42

5-[2-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

55 Una mezcla de [3-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetilamina (0,084 g, 0,226 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,098 g, 0,339 mmol, 1,5 eq), Na₂CO₃ ac 2M (1 ml) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,032 g, 0,045 mmol, 0,2 eq) se calentó a 110 °C durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM/agua (150 ml) y se extrajo con DMC (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró a partir de MeOH y se filtró. El sólido se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-5 % en DCM) para dar el producto deseado (15 mg, 16 %), como un sólido amarillo. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 5,97 min, [M+H]⁺ m/z 405,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,00 (s, 6H).

Intermedio X**5-Yodo-2-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

5 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (169 mg, 0,512 mmol, 1 eq), éster de pinacol del ácido 2-picolin-5-borónico (137 mg, 0,614 mmol, 1,2 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (73 mg, 0,102 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ ac 2M (1,5 ml) en dioxano (7 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó con presión reducida, se volvió a disolver en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo (226 mg) se utilizó en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,79 min, [M+H]⁺ m/z 342,9.

Ejemplo 43**5-[2-(6-Metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

15 Una mezcla de 5-yodo-2-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (226 mg, 0,661 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (228 mg, 0,793 mmol, 1,2 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (95 mg, 0,132 mmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ ac 2M (1,6 ml) en dioxano (7 ml) se calentó a 110 °C durante 90 min. El disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo se suspendió en agua y se filtró. El sólido se lavó con dietil éter, metanol y acetona. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (4,7 mg, 2 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 5,23 min, [M+H]⁺ m/z 377,0; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Intermedio Y**5-Yodo-2-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

30 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (200 mg, 0,44 mmol), ácido 4-(4-morfolinilsulfonil)fenilborónico (144 mg, 0,52 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (60 mg, 0,088 mmol) y Na₂CO₃ ac 2M (1,2 ml) en dioxano (8 ml) se calentó a 90 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró a partir de EtOAc y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se volvió a cristalizar a partir de MeOH para dar el producto deseado (89 mg, 31 %) como un sólido marrón.

Ejemplo 44**5-[2-[4-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

40 Una mezcla de 5-Yodo-2-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (85 mg, 0,18 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (60 mg, 0,27 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0,037 mmol) y Na₂CO₃ ac 2M (0,5 ml) en dioxano (4 ml) se calentó a 90 °C durante 18 h. Cuando se enfrió, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se trituró a partir de EtOAc y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se volvió a cristalizar a partir de MeOH, se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH) para proporcionar el producto deseado (31 mg, 34 %) como un sólido amarillo. HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 5,12 min, [M+H]⁺ m/z 511,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,65 (s, 4H), 2,95 (s, 4H).

Intermedio Z**5-Yodo-2-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

55 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,05 g, 0,152 mmol), ácido 4-metilpiridin-3-borónico (0,023 g, 0,167 mmol), PdCl₂(dppf) (0,025 g, 0,03 mmol) y K₂CO₃ sat (0,25 ml) en dioxano (1,5 ml) se añadió calentada a 110 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, 0 a 40 %) para dar el producto deseado (31 mg, 22 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,36 min, [M+H]⁺ m/z 477,1.

Ejemplo 45**5-[2-[3-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

65 Una mezcla de 5-Yodo-2-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (18 mg, 0,053 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,068 mmol), PdCl₂(dppf) (9 mg, 0,011 mmol) y K₂CO₃ sat (0,22 ml) en DME (0,5 ml) se calentó con irradiación por microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y

se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5 % en DCM) para dar el producto deseado (6.2 mg, 19 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 5,13$ min, $[M+H]^+$ m/z 511,1; RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,84 (m, 4H).

5

Intermedio AA

N-[3-(5-Yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida

10 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,127 g, 0,4 mmol, 1 eq), ácido 3-acetamidobencenoborónico (0,091 g, 1,3 equiv, 1,3 eq), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,055 g, 0,2 eq) y Na_2CO_3 ac 2M (1,1 ml) en dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó con presión reducida, se volvió a disolver en etil acetato y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo (0,167 g) se empleó en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional. HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 4,03$ min, $[M+H]^+$ m/z 385,1.

15

Ejemplo 46

N-[3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil]-acetamida

20

Una mezcla de N-[3-(5-Yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (0,16 g, 0,416 mmol, 1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,12 g, 0,416 mmol, 1 eq), Na_2CO_3 ac 2M (0,9 ml) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (60 mg, 0,083 mmol, 0,2 eq) en dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C durante 90 min. El disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM: MeOH, 5 a 15 %) y por HPLC para proporcionar el producto deseado (7 mg, 4 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $t_r = 4,74$ min, $[M+H]^+$ m/z 419,1; RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

25

Intermedio AB

5-Yodo-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

35 Una mezcla de 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (100 mg, 0,303 mmol, 1 eq), éster de pinacol del ácido 3-metoxipiridin-5-borónico (78 mg, 0,333 mmol, 1 eq), $PdCl_2(dppf)$ (25 mg, 0,030 mmol, 0,1) y K_2CO_3 sat (0,6 ml) en dioxano (4 ml) se calentó a 110 °C durante 2 días. Se añadió una cantidad adicional del catalizador (0,0 5 eq) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación por microondas a 130 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó, el residuo se diluyó con EtOAc, se sometió a ultrasonidos y se lavó a través de un tampón de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH in DCM, 0 a 10 %) para dar el producto deseado (26 mg, 24 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 3,97$ min, $[M+H]^+$ m/z 359,0.

40

Ejemplo 47

5-[2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

45

Una mezcla de 5-Yodo-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (26 mg, 0,073 mmol, 1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (27 mg, 0,096 mmol, 1,3 eq), $PdCl_2(dppf)$ (12 mg, 0,015 mmol, 0,2 eq), K_2CO_3 sat (0,5 ml) en DME (4 ml) se calentó con irradiación por microondas a 120 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Isolute Si II; MeOH in DCM, 0 a 3 %) para dar el producto deseado (12 mg, 42 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): $T_r = 4,76$ min, $[M+H]^+$ m/z 393,0; RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

50

Intermedio AC

5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxipiridin-3-amina

60 Se añadieron dioxano (5 ml) y Na_2CO_3 2M (1,5 ml) a 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (200 mg) y éster de pinacol del ácido (5-amino-6-metoxipiridin-3-il)borónico (200 mg), y la suspensión se desgasificó al vacío y se llenó con argón (3x). Se añadió rápidamente $PdCl_2(PPh_3)_2$ (90 mg), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y se formó un precipitado que se filtró y se lavó con agua seguido por éter y éter/MeOH 10:1 y se secó para dar el producto deseado (150 mg) que se empleó sin purificación adicional en la posterior etapa.

65

HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): $T_r = 4,12$ min, $[M+H]^+$ m/z 373,9.

Intermedio AD**2,4-Difluoro-N-[2-metoxi-5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida**

- 5 Se añadió cloruro de sulfonilo (0,06 ml) a TA a una solución de 5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxipiridin-3-amina en piridina (1 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar durante la noche y 5 h adicionales después de la adición de otros 0,05 ml de cloruro de sulfonilo. Se añadió (10 ml), y la mezcla se extrajo con CHCl₃/iPrOH 1:1. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró proporcionando un producto crudo que se trató con DCM, MeOH y éter. El precipitado formado se separó por filtración, y el filtrado se purificó por
- 10 cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (102 mg). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,59 min, [M+H]⁺ m/z 550,0.

Ejemplo 48**15 2,4-Difluoro-N-[2-metoxi-5-(5-piridazin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida**

- Se añadieron dioxano (2 ml) y Na₂CO₃ ac 2M (0,5 ml) a 2,4-difluoro-N-[2-metoxi-5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida (100 mg) y éster de pinacol del ácido de piridazin-4-borónico (80 mg), y la suspensión se desgasificó al vacío y se llenó con argón (2x). Se añadió rápidamente el catalizador (30
- 20 mg), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadió además boronato (50 mg), y la mezcla se desgasificó de nuevo, después se añadió más catalizador (25 mg) y la agitación continuó a reflujo durante 4 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se agitó en agua durante 36 h. El precipitado que se formó se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró y se recogió en NH₄Cl ac. El precipitado se formó durante la noche y se filtró, se lavó con agua seguido por éter y se secó. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 98:2 a
- 25 9:1, proporcionando 24 mg del producto crudo) y posteriormente por HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 4,57 min, [M+H]⁺ m/z 502,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ = 10,56 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35-8,16 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 15,0, 8,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H) ppm.

30 Intermedio AE**3-(trifluorometil)-5-(imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piridin-2-amina**

- Se desgasificó una solución de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,469 g, 2,3 mmol, 1 eq), 3-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,7g, 3,5 mmol, 1,5 eq), dioxano (8 ml) y una solución sat
- 35 ac de K₂CO₃ (1 ml) (N₂, 5 min) a TA. Se añadió Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,404 g, 0,250 mmol, 1 eq), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C en N₂ durante 2 h. Se evaporó el disolvente, y el residuo se recogió en AcOEt y n-BuOH y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trató con MeOH, se filtró y se secó para dar el producto deseado (0,244 g, 37 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2
- 40 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 3,61 min, [M+H]⁺ m/z 286,0.

Intermedio AF**3-(trifluorometil)-5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piridin-2-amina**

- 45 Se disolvió 3-(trifluorometil)-5-(imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piridin-2-amina (0,244 g, 0,855 mmol, 1 eq) en DMF (5 ml), y se añadió NIS (0,212 g, 0,941 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo N₂ durante 18 h y después se vertió en una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 %) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó, se lavó con agua helada y cloruro de amino, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo
- 50 se trató con Et₂O, se filtró, y se secó proporcionando el producto deseado (0,240 g, 68 %). HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,27 min, [M+H]⁺ m/z 411,9.

Ejemplo 49**55 5-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

- Se disolvió 3-(trifluorometil)-5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piridin-2-amina (0,100 g, 0,243 mmol, 1 eq) en dioxano (1,5 ml), después se añadió ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (0,078 g, 0,389 mmol, 1,6 eq) seguido por Na₂CO₃ ac 2M (0,5 ml, 4 eq). La suspensión se desgasificó (N₂, 15 min) y se equipó con un balón de argón. Se
- 60 añadió rápidamente Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,043 g, 0,061 mmol, 0,25 eq), y el matraz de reacción se colocó en un baño precaliente (115 °C). Después de la agitación a temperatura de reflujo durante 3 h, la mezcla se enfrió a TA y se concentró. El residuo se recogió en agua, y el sólido obtenido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó. El producto crudo se suspendió en CH₃CN a 50 °C, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (0,061 g, 57 %).
- 65 HPLC-MS (10-95 % B en 4 min a 0,5 ml + 2 min 100 % B, flujo 0,8 ml/min, 50 °C): T_r= 4,04 min, [M+H]⁺ m/z 440,0; RMN ¹H (DMSO-d₆ + TFA): δ = 8,88 (1H, s), 8,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 8,06 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,24 (3H, s) ppm.

Ejemplo 50**5-[5-(6-Fluoro-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

5 Se disolvió 3-(trifluorometil)-5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piridin-2-amina (0,100 g, 0,243 mmol, 1 eq) en dioxano (1,5 ml), después se añadió ácido 2-fluoropiridin-5-borónico (0,055 g, 0,389 mmol, 1,6 eq) seguido por Na₂CO₃ ac 2M (0,5 ml, 4 eq). La suspensión se desgasificó (N₂, 15 min) y se equipó con un balón de argón. Se añadió rápidamente Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,043 g, 0,061 mmol, 0,25 eq), y el matraz de reacción se colocó en un baño precaliente (115 °C). Después de la agitación a temperatura de reflujo durante 3 horas, la mezcla se enfrió a TA y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc y agua, y se eliminó la fase de agua clara. El residuo se concentró a sequedad y se trituró con Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (0,049 g, 53 %). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 5,14 min, [M+H]⁺ m/z 381,0; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 8,93 (1H, s a), 8,84 (1H, s a), 8,67-8,58 (1H, m), 8,24 (1H, s a), 7,92 (1H, s), 7,42-7,34 (3H, m) ppm.

15 Ejemplo 51**Éster metílico del ácido 4-[2-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2-metoxibenzoico**

20 A una suspensión de 3-(trifluorometil)-5-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piridin-2-amina (0,500 g, 1,216 mmol, 1 eq), ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,306 g, 1,459 mmol, 1,2 eq), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,105 g, 0,126 mmol, 0,1 eq) en DME se añadió una solución sat ac de Na₂CO₃ (2 ml). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 90 °C durante el fin de semana. El sólido se filtró, se lavó con MeOH y se trató con una mezcla de DCM y MeOH. El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto deseado (0,005 g). HPLC-MS (5-100 % B en 8 min a 0,8 ml): T_r= 5,50 min, [M+H]⁺ m/z 450,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ = 8,82 (d, J = 1,8, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,71 (d, J = 8,2, 1 H), 7,42 (s a, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 52

30 Los compuestos de los ejemplos se analizaron por su actividad de unión a PI3K. Los compuestos de los ejemplos muestran una serie de actividades de unión a PI3K de menos de 10 nM a aproximadamente 10 μM (por ejemplo, como se demuestra a continuación por los ejemplos representativos en la Tabla 1). Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos/invencción tenían una actividad de unión a PI3K con valores CI₅₀ de menos de 50 nM.

Tabla 1: (%) de Inhibición de la actividad de PI3Kα de los ejemplos representativos en una concentración del compuesto de 10 μM

Ejemplo	(%) de inhibición a 10 μM
1	68
2	100
3	97
4	81
5	70
6	85
7	100
9	77
11	83
16	97
17	95
27	99
50	97

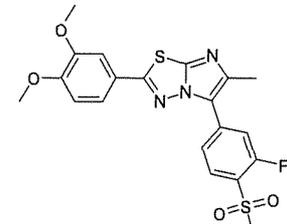
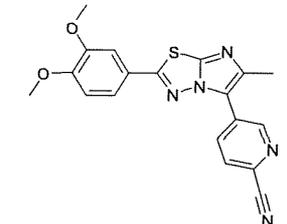
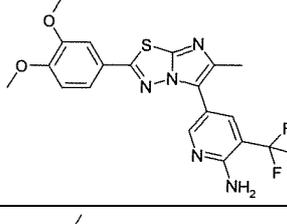
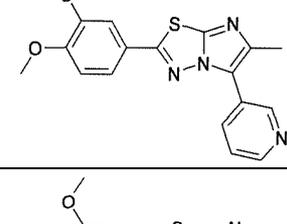
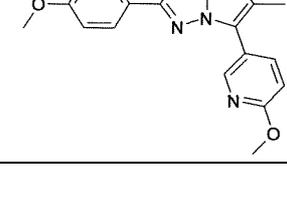
40 Por ejemplo, ciertos compuestos ejemplares de la invención tenían una actividad de unión a PI3K con valores CI₅₀ de menos de 50 nM. La siguiente tabla muestra los valores CI₅₀ para los ejemplos representativos.

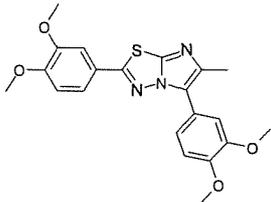
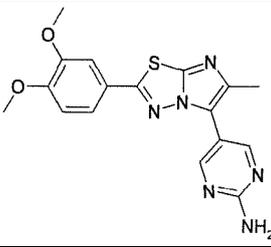
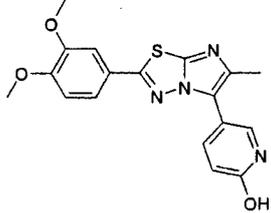
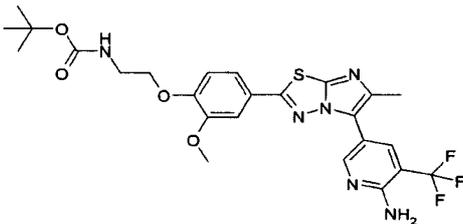
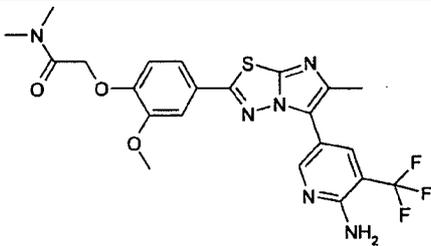
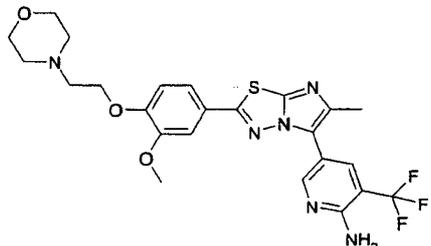
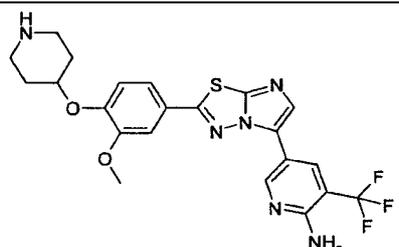
Tabla 2: Inhibición de la actividad de PI3Kα expresada como valores CI₅₀ [μM] para ejemplos representativos

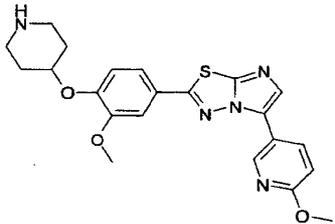
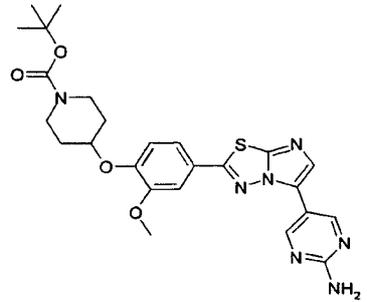
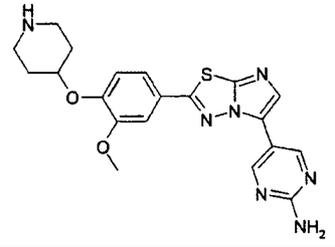
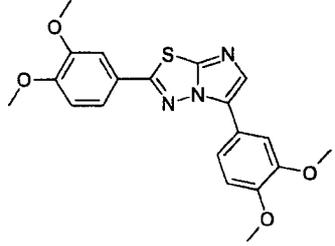
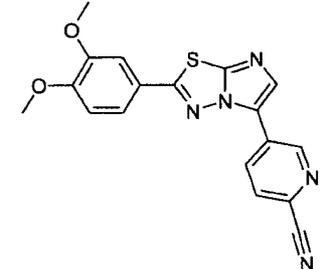
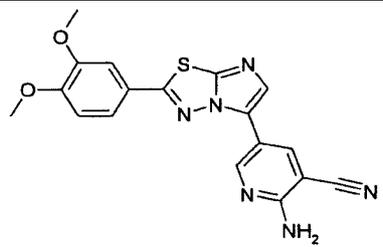
Ejemplo	CI ₅₀ [μM] PI3Kα
5	2,88
15	0,115

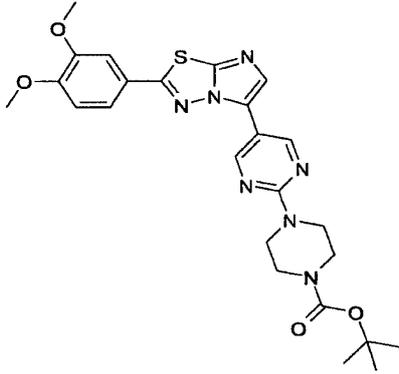
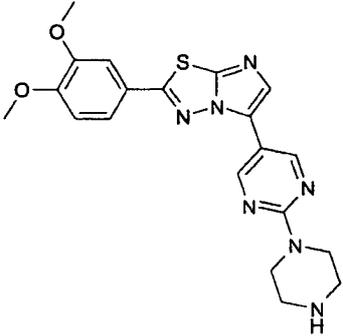
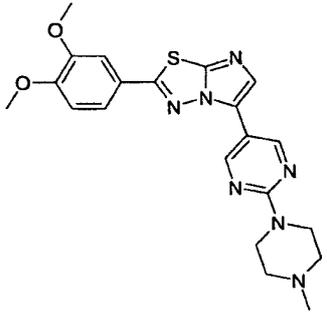
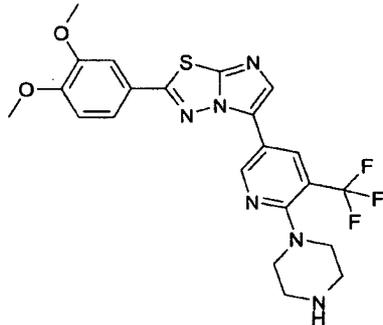
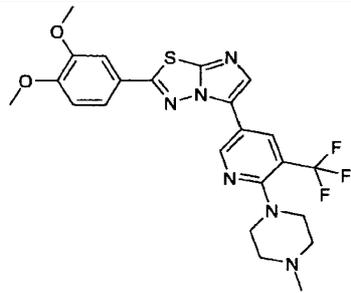
17	0,063
18	0,033
23	0,447
30	0,454
31	0,028
36	0,095
40	0,676
41	0,050
43	0,062
45	0,437
47	0,021
51	0,018

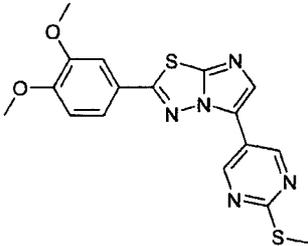
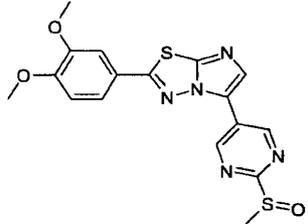
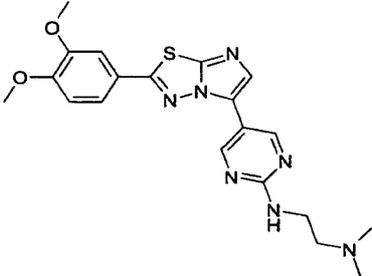
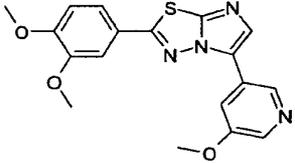
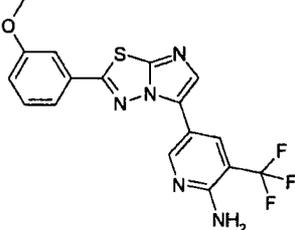
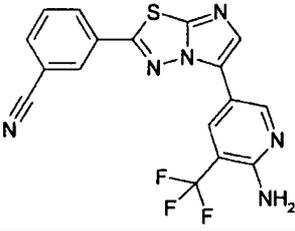
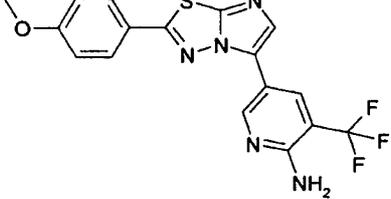
La actividad biológica en PI3K α para ciertos ejemplos se representa en la siguiente tabla mediante resultados semicuantitativos: < 0,1 mM (***) , 0,1-1 mM (**) y 1-50 mM (*).

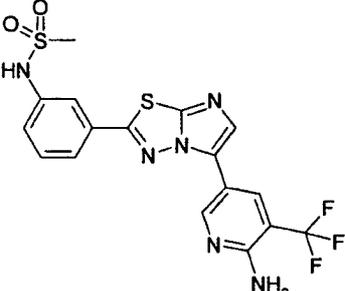
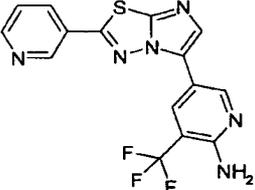
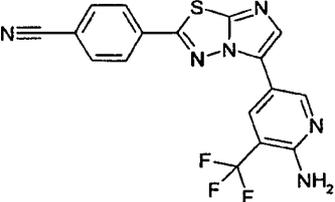
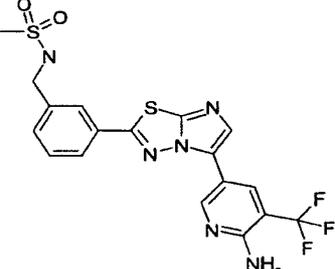
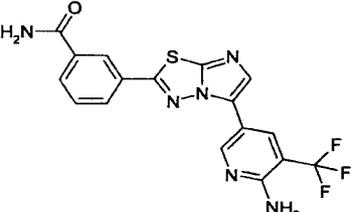
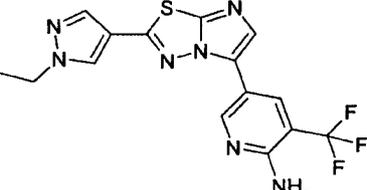
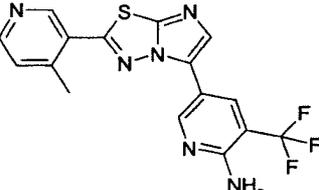
Estructura	Ejemplo	Actividad
	1	**
	2	**
	3	***
	4	*
	5	*

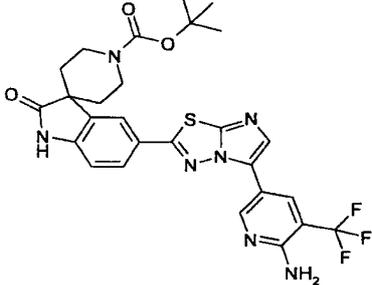
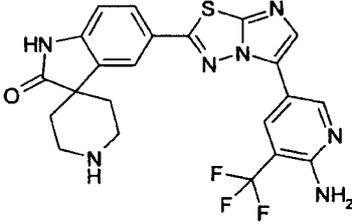
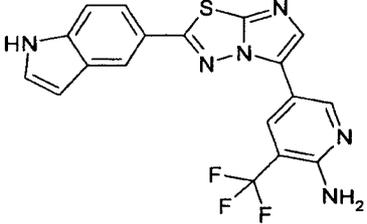
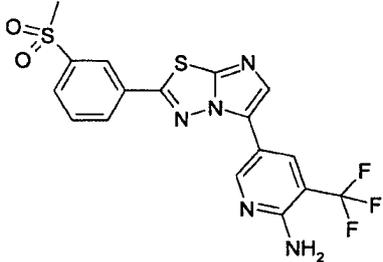
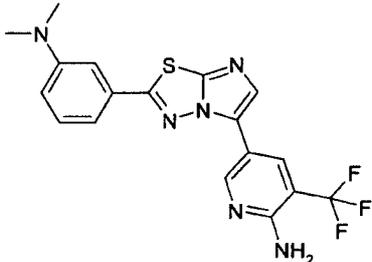
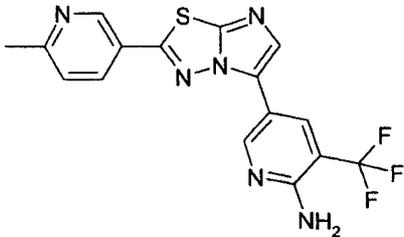
	6	**
	7	**
	8	*
	9	*
	10	*
	11	*
	12	***

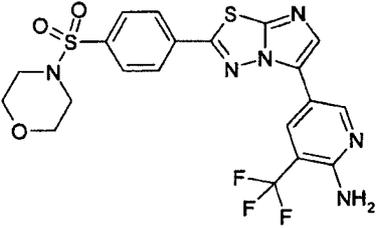
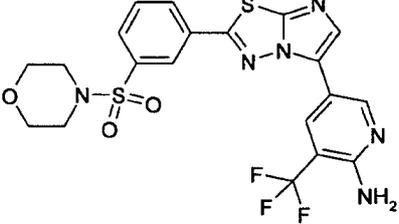
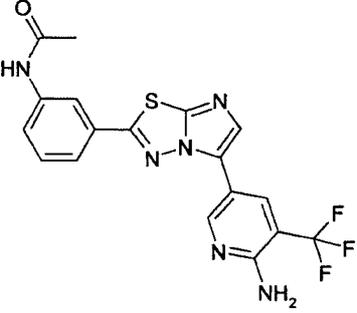
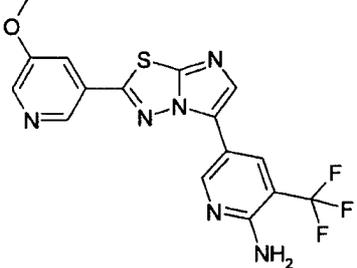
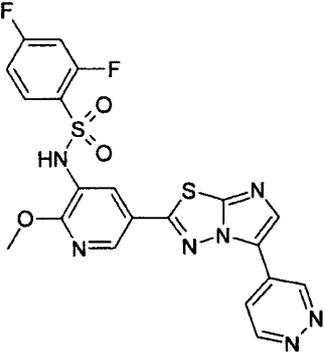
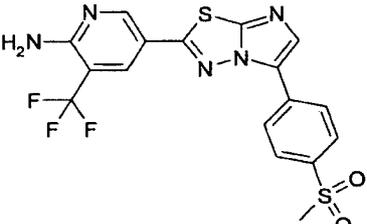
	13	*
	14	*
	15	**
	16	***
	17	***
	18	***

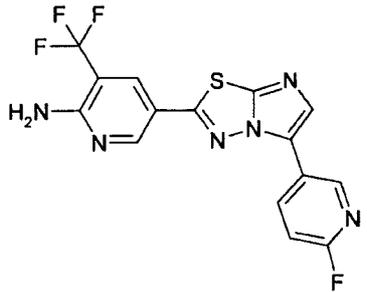
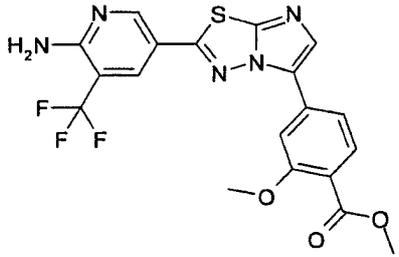
	19	*
	20	**
	21	**
	22	**
	23	**

	24	**
	25	**
	26	**
	27	***
	28	**
	29	***
	30	**

	31	***
	32	***
	33	**
	34	***
	35	***
	36	***
	37	***

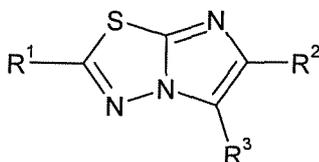
	38	*
	39	***
	40	**
	41	***
	42	**
	43	***

	44	**
	45	**
	46	***
	47	***
	48	***
	49	***

	50	**
	51	***

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

5

en la que:

R¹ representa:

10

- (i) arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A¹; o
- (ii) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A²;

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

15

R³ representa arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A³ y A⁴, respectivamente;

cada A¹, A², A³ y A⁴ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

20

- (i) Q¹;
- (ii) alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, =S, =N(R^{10a}) y Q²; o
- (iii) arilo o heteroarilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q³;

25

cada Q¹, Q² y Q³ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento: halo, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -SC(=Y)OR^{10a}, -SC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂OR^{10a}, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, =S, =N(R²⁰) y E¹), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre E²);

30

cada R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, =S, =N(R²⁰) y E³), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre E⁴); o

35

cualquier par relevante de R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} puede unirse entre sí para formar un anillo de 4 a 20 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, =S, =N(R²⁰) y E⁵;

40

cada E¹, E², E³, E⁴ y E⁵ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

45

- (i) Q⁴;
- (ii) alquilo C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y Q⁵; o
- (iii) arilo o heteroarilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q⁶;

50

cada Q⁴, Q⁵ y Q⁶ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento: halo, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R¹⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂OR²⁰, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y J¹), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre J²);

55

cada Y representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, =O, =S o NR²³;

60

cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre J³ y =O), arilo o heteroarilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre J⁴); o

cualquier par relevante de R^{20} , R^{21} y R^{22} puede unirse entre sí para formar un anillo de 4 a 20 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones y estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre J^5 y =O; cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento:

- 5 (i) Q^7 ;
 (ii) alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y Q^8 ; o
 10 (iii) arilo o heteroarilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q^9 ;

cada Q^7 , Q^8 y Q^9 representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento: halo, -CN, - $N(R^{50})R^{51}$, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)N(R⁵⁰)R⁵¹, -N(R⁵²)C(=Y^a)R⁵¹, -NR⁵²S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

15 cada Y^a representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, =O, =S o NR⁵³;
 cada R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representa independientemente, cada vez que se utiliza en el presente documento, hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, -OR⁶⁰ y -N(R⁶¹)R⁶²; o

20 cualquier par relevante de R^{50} , R^{51} y R^{52} puede unirse entre sí para formar, un anillo de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones y estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y alquilo C_{1-3} ; R^{60} , R^{61} , y R^{62} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o su éster, amida, solvato o sal aceptables farmacéuticamente,

25 en donde un grupo arilo es, independientemente, en cada aparición, un grupo arilo C_{6-10} ; en donde un grupo heteroarilo es, independientemente, en cada aparición, un grupo heteroarilo monocíclico, bicíclico, tricíclico de 5 a 10 miembros que contiene al menos uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que al menos uno de los anillos es aromático;

30 en donde un grupo heterocicloalquilo es, independientemente en cada aparición, un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico no aromático de 5 a 10 miembros, en el que al menos uno de los átomos en el sistema de anillo se selecciona entre N, O y S;

35 en donde un éster farmacéuticamente aceptable es un compuesto que contiene ácido carboxílico de fórmula I en el que se han derivatizado uno o más de dichos grupos ácido carboxílico para formar éster de alquilo C_{1-6} , éster de arilo C_{5-10} y/o éster de aril C_{5-10} -alquilo C_{1-6} ; y una amida farmacéuticamente aceptable es un compuesto de fórmula I que contiene un ácido carboxílico en donde uno o más de dichos grupos ácido carboxílico se han derivatizado para formar una amida de fórmula -C(O)N(R²¹)R²², en la que R²¹ y R²² representan independientemente alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-10} y/o aril C_{5-10} -alquilo C_{1-6} ;
 siempre que R² represente H, entonces:

- 40 (i) cuando R¹ representa 4-clorofenilo, entonces R³ no representa fenilo o 4-clorofenilo no sustituido;
 (ii) cuando R¹ representa 4-metoxifenilo, entonces R³ no representa 4-clorofenilo o fenilo no sustituido;

45 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A¹; y/o R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A².

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que los grupos aromáticos definidos por R¹ y/o R³ están sustituidos.

50 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ y/o R³ están sustituidos con uno o dos sustituyentes ubicados en las posiciones *para* y/o *meta*.

55 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A¹, A², A³ y A⁴ representan independientemente Q¹ o de forma alternativa pueden representar alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Q²; cada Q¹, Q² y Q³ representa independientemente alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre E¹), -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, halo, -CN, -OR^{10a}, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)OR^{10a} o -S(O)₂R^{10a}; cada R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} o heterocicloalquilo, estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre E³; o R^{10a} puede representar arilo o heteroarilo; o R^{10a} y R^{11a} pueden unirse entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene adicionalmente un heteroátomo adicional (anillo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes E⁵); R^{12a} representa alquilo C_{1-3} o hidrógeno; cada E¹, E², E³, E⁴ y E⁵ representa independientemente alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo (estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y Q³) o Q⁴; cada Q⁴, Q⁵ y Q⁶ representa independientemente halo, C(=Y)OR²⁰, -N(R²⁰)R²¹, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹ o -N(R²²)C(=Y)OR²¹; cada Y representa independientemente =O; R²⁰ y R²¹

representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o R²⁰ y R²¹ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se unen entre sí para formar un anillo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional; y/o R²² representa hidrógeno.

5 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-fenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridin-2-carbonitrilo;
 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina;
 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metil-5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2,5-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-pirimidin-2-ilamina;
 15 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridin-2-ol;
 2-(4-(5-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenoxi)etilcarbamato de terc-butilo;
 2-(4-(5-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxifenoxi)-N,N-dimetilacetamida;
 20 5-(2-(4-(2-Morfolinoetoxi)-3-metilfenil)-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-{2-[3-Metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina;
 2-[3-Metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-metoxi-fenoxi}-piperidin-1-carboxílico;
 25 5-{2-[3-Metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-pirimidin-2-ilamina;
 2,5-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridin-2-carbonitrilo;
 Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico;
 30 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(6-piperazin-1-il-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 35 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-metanosulfinil-pirimidin-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 N-{3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-bencil}metanosulfonamida;
 40 5-[2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina;
 5-[2-(2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometilpiridin-2-ilamina;
 5-[2-(4-(Morfolin-4-sulfonyl)-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina;
 5-[2-[3-(Morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina;
 45 2,4-Difluoro-N-[2-metoxi-5-(5-piridazin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida;
 5-[5-(4-Metanosulfonyl-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina;
 5-[5-(6-Fluoro-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina; y
 Éster metílico del ácido 4-[2-(6-amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2-metoxibenzoico.

50 7. Un compuesto de fórmula I, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un producto farmacéutico.

55 8. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

60 9. Un compuesto, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 pero sin las condiciones, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, seleccionándose la enfermedad entre el grupo que consiste en cáncer, trastorno inmune, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastorno de la función metabólica/endocrina y trastorno neurológico, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, inmunosupresión, trastorno relacionado comúnmente con el trasplante de órganos, enfermedad relacionada con el SIDA, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, trastorno óseo, aterosclerosis, proliferación celular en la musculatura vascular lisa asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis postquirúrgicas, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad relacionada

con las hormonas, trastorno de inmunodeficiencia, trastorno óseo destructivo, enfermedad infecciosa, afecciones asociadas a la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica, enfermedad hepática, afección inmunitaria patológica que implica la activación de linfocitos T, trastornos del SNC y otras enfermedades asociadas.

5 10. Uso de un compuesto de fórmula I, o de su éster, su amida, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 pero sin las condiciones, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, seleccionándose la enfermedad entre el grupo que consiste en cáncer, trastorno inmune, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastorno de la función metabólica/endocrina, trastorno neurológico, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, inmunosupresión, trastorno relacionado comúnmente con el trasplante de órganos, enfermedad relacionada con el SIDA, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, trastorno óseo, aterosclerosis, proliferación celular en la musculatura vascular lisa asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis postquirúrgicas, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad relacionada con las hormonas, trastorno de inmunodeficiencia, trastorno óseo destructivo, enfermedad infecciosa, afecciones asociadas a la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica, enfermedad hepática, afección inmunitaria patológica que implica la activación de linfocitos T, trastornos del SNC y otras enfermedades asociadas.

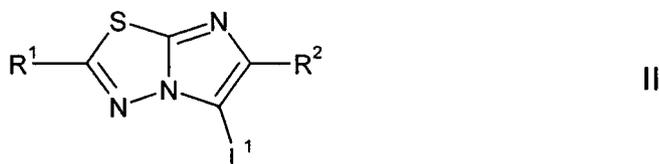
20 11. Un producto de combinación, que comprende:

- (A) un compuesto de fórmula I, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 pero sin las condiciones; y
(B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o enfermedad proliferativa,

25 en el que cada uno de los componentes (A) y (B) está formulado en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

30 12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde dicho proceso comprende:

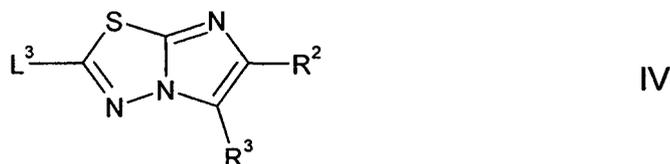
- (i) la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II,



35 en la que L¹ representa un grupo saliente adecuado y R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación, con un compuesto de fórmula III,



40 en la que L² representa un grupo adecuado y R³ es como se ha definido en la reivindicación 1;
(ii) la reacción del compuesto de fórmula IV,



45 en la que L³ representa un grupo saliente adecuado y R² y R³ son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,



50 en la que L⁴ representa un grupo saliente adecuado;
(iii) para compuestos de fórmula I en los que están presentes un sustituyente Q¹ a Q⁶, en donde tales grupos representan -OR^{10a} o -OR²⁰, según corresponda, en donde R^{10a} y R²⁰ no representan hidrógeno, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en el que están presentes Q¹ a Q⁶, que representan -OR^{10a} y -OR²⁰ (según corresponda), en donde R^{10a} y R²⁰ representan hidrógeno, con un compuesto de fórmula VI,

55



en la que L^5 representa un grupo saliente adecuado y R^x representa R^{10a} o R^{20} (según corresponda), siempre que no represente hidrógeno.

- 5 13. Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica según la reivindicación 8, proceso que comprende asociar un compuesto de fórmula I, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 10 14. Un proceso para la preparación de un producto de combinación según la reivindicación 11, proceso que comprende asociar un compuesto de fórmula I, o su éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 pero sin las condiciones, con un agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o enfermedad proliferativa, y al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.