(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 551 268**

(51) Int. CI.:

***C07D 277/68*** (2006.01)
***C07D 513/04*** (2006.01)
***C07C 255/58*** (2006.01)
***C07C 255/60*** (2006.01)
***A61K 31/519*** (2006.01)
***A61P 25/28*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12748470 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2744797**

(54) Título: **Inhibidores de DYRK1 y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

**19.08.2011 EP 11178190**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**17.11.2015**

(73) Titular/es:

**DIAXONHIT (100.0%)**
**63-65 boulevard Masséna**
**75013 Paris, FR**

(72) Inventor/es:

**LEBLOND, BERTRAND;**
**CASAGRANDE, ANNE-SOPHIE;**
**DESIRE, LAURENT;**
**FOUCOURT, ALICIA y**
**BESSON, THIERRY**

(74) Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

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

Inhibidores de DYRK1 y usos de los mismos

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tiazolo[5,4-*f*]quinazolina y a métodos que son útiles en la mejora, tratamiento o control del síndrome de Down o de la enfermedad de Alzheimer precoz o en la mejora, tratamiento o control de cánceres, especialmente tumores sólidos. Más específicamente, la invención se refiere a inhibidores de DYRK1A y/o de DYRK1B y a métodos para preparar dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas, un mecanismo clave de regulación celular que se desregula con frecuencia en enfermedades humanas. En consecuencia, las proteínas quinasas representan objetivos interesantes para la industria farmacéutica en su búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Se han identificado 518 genes humanos de proteína quinasa en el quinoma humano (Manning G. *et al*., Science, 2002, 298, 1912-1934). Es bien sabido que las proteínas quinasas son elementos clave en las rutas de señalización intracelular que controlan muchos procesos fisiológicos. La mayoría de las quinasas actúan tanto sobre la serina como sobre la treonina, otras actúan sobre la tirosina, y una serie (quinasas de especificidad dual) actúan sobre las tres.

Las quinasas reguladas por tirosina de especificidad dual (las DYRK) comprenden una familia de proteína quinasas dentro del grupo CMGC del quinoma eucariota (CMGC: quinasas dependientes de ciclina (las CDK), proteína quinasas activadas por mitógenos (las MAPK), glucógeno sintasa quinasas (las GSK) y las quinasas similares a las CDK (las CLK). La familia DYRK comprende cinco miembros en los seres humanos, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 y DYRK4 (Becker *et al*., J. Biol. Chem., 1998, 273 (40), 25893 -902).

La DYRK1A puede desempeñar un papel importante en la proliferación de células reguladoras de la ruta de señalización y puede estar implicada en el desarrollo del cerebro.

La expresión de DYRK1A se detecta en varias regiones del sistema nervioso central, desde el desarrollo hasta la edad adulta, especialmente en la corteza, hipocampo y cerebelo. Los ratones con Dyrk1A inactivado tienen letalidad embrionaria y los ratones transgénicos que sobreexpresan Dyrk1A presentan deficiencias de aprendizaje y de memoria. El gen DYRK1A humano ha sido implicado en la patogénesis del síndrome de Down debido a su localización en la región crítica del cromosoma humano 21 en el síndrome de Down (SD) y está presente en tres copias en los pacientes de SD. Se ha demostrado la sobreexpresión debida a la trisomía en los pacientes de SD y la sobreexpresión de DYRK1A en el SD se asocia también con el fenotipo de la enfermedad de Alzheimer (EA) precoz observado en los pacientes de SD.

En el síndrome de Down, el papel patogénico de un aumento de la actividad de DYRK1A tanto en el desarrollo neurológico como en la neurodegeneración lo convierte en un objetivo para la intervención terapéutica para la mejora cognitiva y la neuroprotección. Sin embargo, una serie de estudios (Kimura *et al*., Hum. Mol. Genet., 2007, 16 (1), 15-23 y Wegiel *et al*., FEBS J., 2011, 278 (2), 236- 45 para revisión) indican que la sobreexpresión de DYRK1A podría ser un factor de riesgo principal que contribuye al aumento tanto de la amiloidosis como de la degeneración neurofibrilar observadas en el síndrome de Down, pero también en la enfermedad de Alzheimer y en otras enfermedades neurodegenerativas. Por otra parte, los niveles elevados del péptido Aβ pueden regular por incremento la expresión de DYRK1A y aumentar la contribución de la DYRK1A sobreexpresada a la degeneración neurofibrilar y a la beta-amiloidosis.

La DYRK1A fosforila agentes clave en la enfermedad de Alzheimer, concretamente, APP (proteína precursora amiloide), Tau, presenilina y septina-4, la DYRK1A actúa como una quinasa de cebado, permitiendo que sus sustratos sean fosforilados posteriormente por GSK3, una quinasa clave en la enfermedad de Alzheimer.

Los niveles elevados de Aβ detectados en el hipocampo de ratones transgénicos DYRK1A y en el cerebro de pacientes de síndrome de Down y de enfermedad de Alzheimer sugieren que la sobreexpresión de DYRK1A promueve la escisión de APP y la producción de Aβ. Estudios recientes realizados por Ryoo *et al.* (J. Neurochem., 2008, 104 (5), 1333-1344) revelaron que la DYRK1A fosforila la APP en Thr668 *in vitro* y en células de mamíferos. Los niveles elevados de fosfo-APP se observan en la EA, particularmente en el hipocampo. La fosforilación de APP en Thr668 puede facilitar la escisión de APP por BACE1 y la gamma secretasa y puede aumentar la producción de Aβ (Vingtdeux *et al*., Neurobiol. Dis., 2005, 20 (2), 625-37). La Dyrk1A puede contribuir también a la producción de Aβ mediante el control de la fosforilación de PS1 en Thr (354). Los niveles elevados de Aβ se detectan en el hipocampo de ratones transgénicos con DYRK1A y en el cerebro de pacientes de SD, lo que sugiere que la sobreexpresión de DYRK1A promueve la escisión de APP y la producción de Aβ. Por lo tanto la inhibición de la DYRK1A puede ser particularmente útil para la regulación o la reducción de la formación del péptido Aβ y, en

consecuencia, la reducción de la formación de placas beta-amiloides en el cerebro. En consecuencia, la DYRK1A puede ser útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos relacionados con amiloides.

La hipótesis de que la actividad elevada de DYRK1A contribuye a los déficits cognitivos en el síndrome de Down y al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer ha estimulado el interés en DYRK1A como un objetivo potencial de los inhibidores terapéuticos.

Se determinó el mapa del gen humano DYRK1B en el cromosoma 19 (19q12-13.11) mediante análisis de híbridos de radiación (Leder, S., *et al*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 254 (2), 474-9). Las secuencias de aminoácidos de DYRK1A y DYRK1B son idénticas en un 84 % en el N-terminal y en el dominio catalítico pero no muestran ninguna similitud de secuencia extendida en la región C-terminal. La DYRK1B contiene todos los motivos característicos de la familia DYRK de proteína quinasas. Además, la secuencia comprende un motivo de localización nuclear bipartito. La DYRK1B es una isoforma de DYRK1A específica del músculo y de los testículos y está implicada en la regulación de funciones nucleares.

La proteína quinasa DYRK1B (denominada también MIRK) media en la supervivencia y en la diferenciación en muchos tejidos. Se cree que está implicada en ciertos tipos de cáncer, particularmente tumores sólidos, véase Gao J. *et al.*, Cancer Biology & Therapy, 2009, 8:17, 1671-9 (células de cáncer de pulmón), Lee, K. *et al.*, Cancer Research, 2000, 60, 3631-7 (células de cáncer de de colon) y Deng, X. *et al.*, Cancer Research, 2006, 66, 4149-58 (células de cáncer de páncreas).

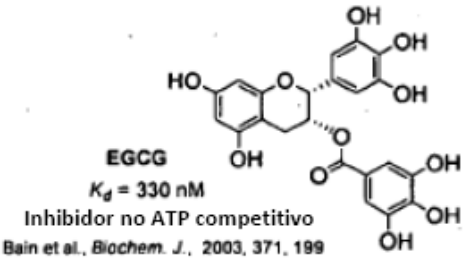
Un problema importante en el tratamiento del cáncer surge de las células cancerosas en reposo que son relativamente insensibles a la mayor parte de los fármacos quimioterapéuticos y a la radiación. Dichas células cancerosas residuales pueden causar el rebrote o recurrencia del tumor cuando vuelven a entrar en el ciclo celular. Estudios preliminares demostraron que los niveles de la serina/treonina quinasa MIRK/DYRK1B se aumentan hasta 10 veces en las células tumorales en reposo G(0) (Ewton, D. Z. *et al.*, Mol. Cancer Ther., 2011, 10(11), 2104-14 y Friedman E., Sarcoma, 2011, 260757. Epub 2011 Apr. 13). La MIRK/DYRK1B utiliza varios mecanismos para bloquear el ciclo celular, y la MIRK/DYRK1B aumenta la expresión de los genes antioxidantes que reducen los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumentan la viabilidad de las células en reposo. La inhibición de la quinasa MIRK/DYRK1B eleva los niveles de ROS y el daño del ADN detectado por el aumento de la fosforilación de la proteína histona H2AX y por los puntos de control en fase S. Los inhibidores de la quinasa MIRK/DYRK1B aumentan la escisión de las proteínas apoptóticas PARP y caspasa 3, y aumentan varias veces la muerte de las células tumorales por gemcitabina y cisplatino. Una fenocopia de estos efectos se produjo tras la depleción de MIRK/DYRK1B, demostrando la especificidad del fármaco. La inactivación o la depleción de MIRK/DYRK1B no tuvo ningún efecto detectable sobre el tejido normal, lo que da a entender que el inhibidor de la quinasa MIRK/DYRK1B podría tener un efecto selectivo sobre las células cancerosas que expresan niveles elevados de la quinasa MIRK/DYRK1B (p. ej., células de cáncer de pulmón, células de cáncer de de colon, células de cáncer de páncreas, células de cáncer de ovario, células de osteosarcoma, y células de rabdomiosarcoma).

Dos compuestos de origen vegetal, galato de epigalocatequina (EGCG) y harmina, han sido identificados como inhibidores de DYRK1A en los estudios de perfiles de selectividad (Brain *et al.*, Biochem., 2003, 371, 199) (Tabla 1). Se utilizó EGCG en los estudios de cultivo de células para confirmar el presunto papel de DYRK1A en los sucesos de señalización y para recuperar los defectos del cerebro de los ratones que sobreexpresan DYRK1A (Guedj *et al.*, PLoS ONE, 2009, 4, 4606). Se llevó a cabo un ensayo clínico para investigar los beneficios clínicos y la seguridad de la administración de EGCG en adultos jóvenes con síndrome de Down, para establecer los efectos de EGCG a corto plazo (tres meses) sobre el rendimiento neurocognitivo, y para determinar la persistencia o la reversibilidad de los efectos relacionados con EGCG después de tres meses de uso discontinuado (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394796?term = EGCG&rank = 3). Los primeros resultados parecen prometedores (M. Dierssen, Journées internationales Jérôme- Lejeune 24 March 2011, Institut Pasteur, París).

La harmina es un alcaloide β-carbolina que ha sido conocido desde hace tiempo como un potente inhibidor de la monoaminooxidasa A. La harmina presenta una excelente especificidad para DYRK1A como un potente inhibidor competitivo de ATP entre 69 proteínas quinasas (documento GB2447791A y Brain *et al.*, Biochem., 2007 , 408, 297). Sin embargo, la harmina inhibe también la DYRK1 (5 veces menos eficientemente) y las DYRK2 y DYRK3 (50 veces menos eficientemente) y su efecto inhibidor sobre la monoaminooxidasa limita claramente su uso como inhibidor de la DYRK1A (Gockler N, *et al.*, FEBS J. 2009, 276 (21), 6324-37).

Se ha desarrollado una serie de inhibidores de DYRK1A/1B. La Tabla 1 que sigue proporciona las estructuras de dichos inhibidores y las referencias pertinentes que describen los mismos.

Tabla 1: Inhibidores de DYRK1A/1B (cuando no se especifican las $IC_{50}$ o las $K_d$, se dan para DYRK1A)

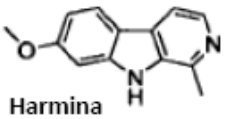


EGCG

$K_d$ = 330 nM

Inhibidor no ATP competitivo

Bain et al., *Biochem. J.*, 2003, 371, 199

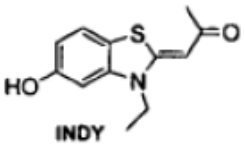


Harmina

$IC_{50}$ = 33-80 nM

GB2447791A (P. Cohen)

Bain et al., *Biochem. J.*, 2007, 408, 297

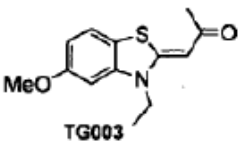


INDY

$IC_{50}$ = 240 nM

WO 2010010797 (KinoPharma Inc.)

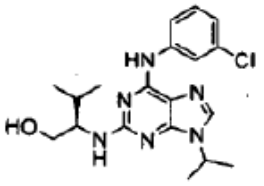
Ogawa et al., *Nat. Commun.*, 2010, 1, 1



TG003

$IC_{50}$ = 930 nM

($IC_{50}$ DYRK1B = 1.75 μM)



Purvalanol A

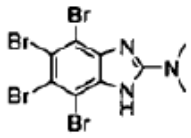
$IC_{50}$ = 300 nM

Bain et al., *Biochem. J.*, 2003, 371, 199

TBB

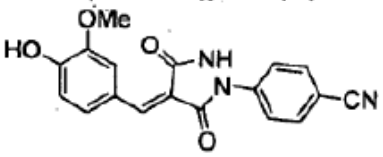
$IC_{50}$ = 4.36 μM

Pagano et al., *Biochem. J.*, 2008 415, 353



DMAT

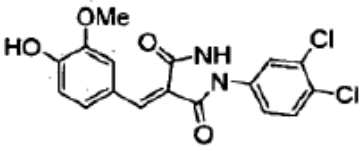
$IC_{50}$ = 410 nM



pirazolidina-3,5-diona 21

$IC_{50}$ = 600 nM

(ensayo de autofosforilación)



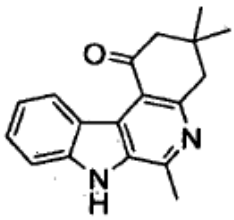
pirazolidina-3,5-diona 18

$IC_{50}$ = 600 nM

(ensayo de autofosforilación)

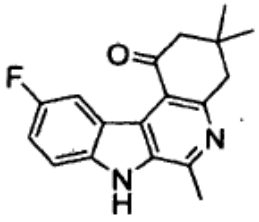
Kim et al., *BMCL*, 2006, 16, 3772

Koo et al., *BMCL*, 2009, 19, 2324



1

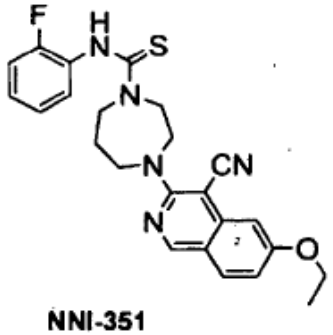
$K_d$ = 1 μM



4

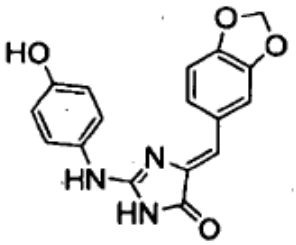
$K_d$ = 1 μM

US 20110021776 (MediProPharma Inc.)



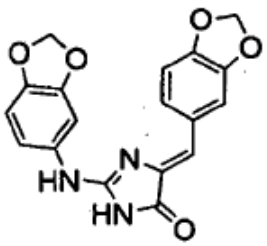
NNI-351

WO 2011037962 (Neuronascent Inc.)



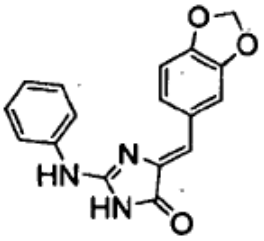
MADE48 ($L_{37}$)

$IC_{50}$ = 84-96 nM



$L_{39}$

$IC_{50}$ = 66 nM

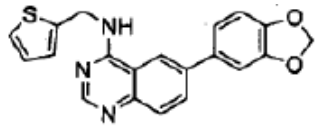


MADE44 ($L_{41}$)

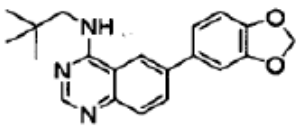
$IC_{50}$ = 40-71 nM

Debdab et al., *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 4172

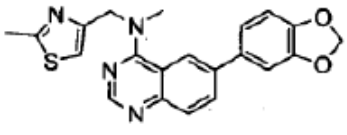
Leucetinas WO 2009050352 (CNRS)



NCGC-00010037 $IC_{50}$ = 62 nM ($DYRK1B\ IC_{50}$ = 697 nM)

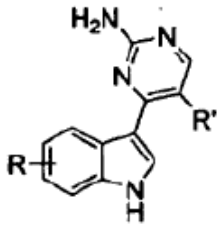


NCGC-00189310 $IC_{50}$ = 17 nM ($DYRK1B\ IC_{50}$ = 83 nM)



NCGC-00185981 $IC_{50}$ = 14 nM ($DYRK1B\ IC_{50}$ = 25 nM)

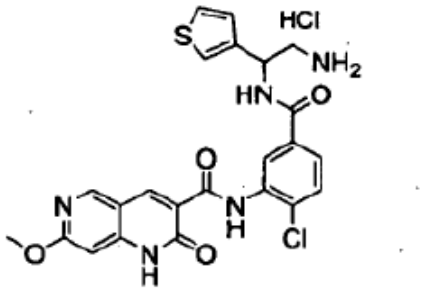
WO 2011041655 (US department of Health & Human Services)
Mott et al., *BMCL*, 2009, 19, 6700
Rosenthal et al., *BMCL*, 2011, 21, 3152



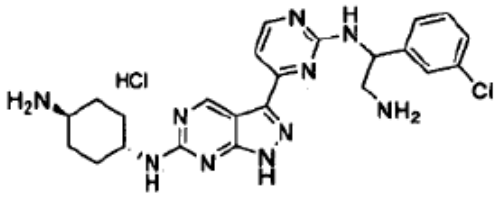
Derivados de meridianina

**30**: R = 7-Br, R' = H $IC_{50}$ = 68 nM
**33**: R = 6-Br, R' = I $IC_{50}$ = 34 nM
**34**: R = 7-Br, R' = I $IC_{50}$ = 39 nM
**68**: R = 7-$NO_2$, R' = H $IC_{50}$ = 85 nM
**72**: R = 6-$NO_2$, R' = I $IC_{50}$ = 95 nM
**74**: R = H, R' = I $IC_{50}$ = 66 nM

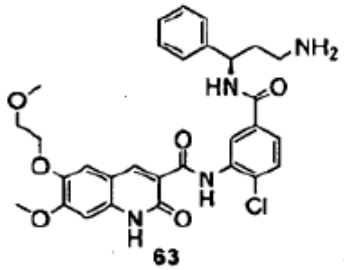
Giraud et al., *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 4474



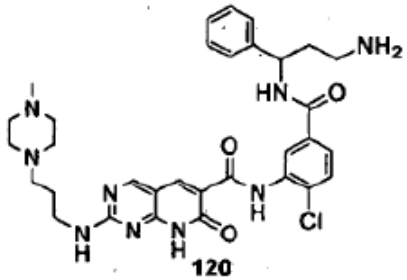
**71**
$IC_{50}$ = 4.6 nM ($DYRK1B\ IC_{50}$ <4.6 nM)
WO 2012099066 (Hoffman-La Roche AG)



**78**
$IC_{50}$ = 4.6 nM ($DYRK1B\ IC_{50}$ <4.6 nM)
WO 2012098068 (Hoffman-La Roche AG)



**63**
$IC_{50}$ = 5 nM ($DYRK1B\ IC_{50}$ = 8 nM)
WO 2012098070 (Hoffman-La Roche AG)

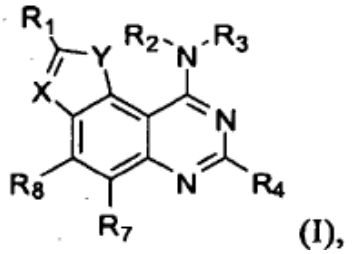


**120**
$IC_{50}$ = 6 nM ($DYRK1B\ IC_{50}$ <4.6 nM)
WO 2012098065 (Hoffman-La Roche AG)

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de nuevos inhibidores potentes y selectivos de DYRK1A y/o de DYRK1B. Los inhibidores de DYRK1A serán útiles para el tratamiento de sujetos con una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central que esté mediado por DYRK1A. Los inhibidores de DYRK1B serán útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer ya que DYRK1B está sobreexpresado y media en la supervivencia y diferenciación de muchos tejidos cancerosos.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



(I),

en donde

X es un átomo de nitrógeno;

Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo NH o un grupo N-alquilo(C1-C3);

R1 es un grupo -C( = A)-B, en donde

A es NH o O y

B es un grupo OR5 o un grupo NR5R6, en donde

R5 y R6 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C1-C8 insustituido o sustituido;

A y B pueden ser de forma alternativa independientemente átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo tal como dihidroimidazol o dihidrooxazol;

R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C8 insustituido;

R3 es un grupo alquilo C1-C8 insustituido o sustituido o un grupo arilo o heteroarilo insustituido o sustituido;

R4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano o un grupo alquilo C1-C5 insustituido o sustituido,

R7 y R8 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo C1-C5 insustituido o sustituido.

La invención se refiere además a una composición que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de la fórmula (I).

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), para uso como un medicamento.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I), para uso en la inhibición de DYRK1A en un sujeto que lo necesite. En particular, un compuesto de la fórmula (I) se utiliza para el tratamiento del síndrome de Down o de la enfermedad de Alzheimer. Más particularmente, la invención se refiere a un método para tratar, mejorar o controlar el síndrome de Down o la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que lo necesite, más particularmente un sujeto humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I), para uso en la inhibición de DYRK1B en un sujeto que lo necesite. En particular, un compuesto de la fórmula (I) se utiliza para tratar, mejorar o controlar cánceres, incluyendo específicamente los tumores sólidos, por ejemplo cánceres de pulmón, pancreático, de colon, de ovarios, de mama, de huesos (tal como osteosarcoma), de próstata y rabdomiosarcoma en un mamífero, específicamente en un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a un procedimiento de síntesis de un compuesto de la fórmula (I).

Otras aplicaciones y usos de los compuestos de la invención, y métodos de preparación de los mismos, se proporcionan en la siguiente descripción detallada.

**Descripción detallada de la invención**

Definiciones

En la presente invención, un grupo “alquilo” es un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 8 átomos de carbono (grupo alquilo C1-C8), en particular de 1 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. Ejemplos de grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, son metilo, etilo, propilo (p. ej., *n*-propilo, iso-propilo), butilo (p. ej., *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-butilo), pentilo (p. ej., neo-pentilo), hexilo (p. ej., *n*-hexilo), 2-metilbutilo, 2-metilpentilo y las otras formas isoméricas de los mismos. Los grupos alquilo pueden estar insustituidos o sustituidos con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino.

En la presente invención, un grupo “alquenilo” es un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que comprende al menos un doble enlace C = C, que comprende de 2 a 8 átomos de carbono (a menos que se indique otra cosa). Ejemplos de alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono son vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y las formas isoméricas de los mismos. Los grupos alquenilo pueden estar insustituidos, o sustituidos con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino.

En la presente invención, un grupo “alquinilo” es un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que comprende al menos un triple enlace C≡C, que comprende de 2 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino.

En la presente invención, un grupo “arilo” es un hidrocarburo cíclico aromático, que comprende de 5 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo más preferidos son monocíclicos o bicíclicos y comprenden de 6 a 14 átomos de carbono, tales como fenilo, α-naftilo, 3-naftilo, antracenilo, preferiblemente fenilo. Los grupos “arilo” incluyen también biciclos o triciclos que comprenden un ciclo arilo condensado con al menos otro grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, tal como benzodioxolano, benzodioxano, dihidrobenzofurano o bencimidazol. Los grupos arilo pueden estar insustituidos, o sustituidos con al menos un grupo (p. ej. 1, 2 o 3) seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino. En adición, los grupos arilo pueden estar sustituidos con sustituyentes adyacentes que, tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En la presente invención, un “átomo de halógeno” es un átomo de Cl, Br, F o I.

En la presente invención, un grupo “alcoxilo” es un grupo alquilo ligado al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, de la fórmula O-alquilo.

En la presente invención, un grupo “amino” es un grupo $NH_2$, NHalquilo, o $N(alquil)_2$.

En la presente invención, un grupo “heteroarilo” es un grupo arilo cuyo ciclo está interrumpido por al menos un heteroátomo, por ejemplo un átomo de N, O, S o P, tal como tiofeno o piridina. Los grupos heteroarilo pueden estar insustituidos, o sustituidos con al menos un grupo (p. ej. 1, 2 o 3) seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino. En adición, los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con sustituyentes adyacentes, los cuales, tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En la presente invención, un “cicloalquilo” indica un grupo alquilo saturado que forma un ciclo que tiene preferiblemente de 3 a 14 átomos de carbono, y más preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono, tal como los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo puede estar insustituido, o sustituido con al menos un grupo (p. ej. 1, 2 o 3) seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino. En adición, los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con sustituyentes adyacentes los cuales, tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

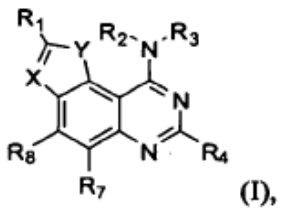
En la presente invención, un grupo “heterocicloalquilo” es un grupo cicloalquilo que comprende al menos un heteroátomo, tal como pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, piperidina, pirano, dioxina, morfolina o piperazina. Un grupo heterocicloalquilo puede comprender en particular de cuatro a catorce átomos de carbono, tal como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranoilo, ditiolanilo. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar insustituidos, o sustituidos con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino. En adición, los grupos heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con sustituyentes adyacentes los cuales, tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Los términos “tratamiento”, “tratar” y similares se utilizan en la presente memoria para referirse generalmente a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. Estos términos incluyen tanto los tratamientos terapéuticos como los profilácticos. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar completa o parcialmente una enfermedad o los síntomas de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una estabilización o cura parcial o completa de una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. “Tratamiento” como se utiliza en la presente memoria cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto, e incluye: (a) evitar que la enfermedad o los síntomas aparezcan en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o a los síntomas, pueda estar o no diagnosticado de la misma; (b) inhibir los síntomas de la enfermedad, esto es, parar su desarrollo; o (c) aliviar los síntomas de la enfermedad, esto es, producir la regresión de la enfermedad o de los síntomas.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, que es eficaz para prevenir, mejorar, tratar o retrasar el inicio de una enfermedad o afección.

Compuestos y composiciones de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



(I),

en donde

X es un átomo de nitrógeno;

Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo NH o un grupo N-alquilo(C1-C3);

R1 es un grupo -C( = A)-B, en donde

A es NH o O y

B es un grupo OR5 o un grupo NR5R6, en donde

R5 y R6 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C1-C8 insustituido o sustituido;

A y B pueden ser de forma alternativa independientemente átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo tal como dihidroimidazol o dihidrooxazol;

R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C8 insustituido;

R3 es un grupo alquilo C1-C8 insustituido o sustituido o un grupo arilo o heteroarilo insustituido o sustituido;

R4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano o un grupo alquilo C1-C5 insustituido o sustituido,

R7 y R8 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo C1-C5 insustituido o sustituido.

La invención incluye también isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales y solvatos (p. ej. hidratos) farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la fórmula (I).

En una realización particular, R3 es un grupo arilo o heteroarilo insustituido o sustituido. En particular, la presente invención describe compuestos de la fórmula (I) siendo R3 un grupo fenilo sustituido o insustituido.

Los compuestos particulares de la invención son aquellos en los que:

- Y es un átomo de azufre;

- A es NH;

- A es NH y B es un grupo $NR_5R_6$;

- A es NH y B es un grupo $OR_5$;

- A es NH y B es un grupo $OCH_3$;

- A es O y B es $NH_2$;

- R6 es un átomo de hidrógeno;

- R2 es un átomo de hidrógeno;

- R3 es un grupo alquilo insustituido, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxilo, preferiblemente un grupo metoxilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo, preferiblemente un grupo ciclohexilo, o un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo o heteroarilo;

- R3 es un grupo arilo insustituido o un grupo arilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxilo, preferiblemente grupos metoxilo; o

- R4, R6 y/o R7 son átomos de hidrógeno; preferiblemente R4, R6 y R7 son átomos de hidrógeno.

Se debe entender que cualquier combinación de al menos dos de las características presentadas en el párrafo anterior está dentro del alcance de la presente invención.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) en donde:

- Y es un átomo de azufre;

- A es NH;

- B es un grupo OR5 en donde R5 es un grupo alquilo(C1-C8) insustituido, en particular un grupo alquilo(C1-C4), en particular un grupo metilo o etilo;

- R2, R4, R7 y R8 son átomos de hidrógeno; y

- R3 es un grupo etilo sustituido con un grupo alcoxi(C1-C4) (en particular un grupo metoxi) o un grupo arilo, en particular un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquilo(C1-C4) (p. ej. metilo o etilo), un átomo de halógeno (p. ej. F o Cl) y un grupo alcoxi(C1-C4) (p. ej. un grupo metoxi).

Los compuestos de la invención son inhibidores de DYRK1A y/o de DYRK1B. Su actividad puede ser comprobada por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los expertos pueden implementar el ensayo de quinasa proporcionado en el ejemplo 2 más adelante. Sin embargo, la presente descripción no se limita a la implementación de este método específico.

En una realización particular, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A de aproximadamente 10000 nM o inferior. En otra realización, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B de aproximadamente 5000 nM o inferior. En otra realización, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B de aproximadamente 1000 nM o inferior. En otra realización, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B de aproximadamente 500 nM o inferior. En otra realización, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B de aproximadamente 100 nM o inferior. En otra realización, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B de aproximadamente 10 nM o inferior. En otra realización, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B de aproximadamente 1 nM o inferior. En otra realización, el compuesto de la invención tiene una $IC_{50}$ sobre la actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B de aproximadamente 0,5 nM o inferior.

Los ejemplos específicos de compuestos de la fórmula (I) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen:

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 1,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 2,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 3,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 4,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 5,

N-Bencil-9-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 6,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N,N-dimetiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 7,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 8,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 9,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 10,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 11,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 12,

N-Bencil-9-(4-bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 13,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 14,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-isopropiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 15,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 16,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(3-fluorobencil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 17,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclohexilmetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 18,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(piridin-4-ilmetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 19,

9-(3-Cianofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 20,

9-(3-Cianofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 21,

N-(2-(Dimetilamino)etil)-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 22,

N-(2-(Dietilamino)etil)-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 23,

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 24,

N-Bencil-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 25,

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 26,

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 27,

9-(4-Metoxifenilamino)-N,N-dimetiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 28,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 29,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 30,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 31,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-benciltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 32,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 33,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4]quinazolina-2-carboximidamida 34,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 35,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 36,

9-(4-Metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 37,

9-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4]quinazolina-2-carboxamida 38,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 39,

9-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 40,

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)tiazolo[5,4-f]quinazolin-9-amina 41,

2-(4,5-Dihidrooxazol-2-il)-N-(4-metoxifenil)tiazolo[5,4-f]quinazolin-9-amina 42,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 43,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 44,

9-(4-Metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 45,

9-((4-Metoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 46,

9-(7-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 47,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 48,

9-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 49,

9-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 50,

9-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 51,

9-((3,4-Dimetoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 52,

9-(4-Hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 53,

9-(3-Hidroxi-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 54,

9-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 55,

9-(4-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 56,

9-(3,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 57,

9-(3-Etinilfenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 58,

9-(1H-Benzo[d]imidazol-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 59,

9-(4-Hidroxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 60,

9-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 61,

9-(2,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 62,

9-(3,5-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 63,

9-(Fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 64,

9-(p-Tolilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 65,

9-(4-Fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 66,

9-(3-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 67,

9-(2-Bromo-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 68,

9-(2-Fluoro-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 69,

9-(4-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 70,

9-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 71,

9-(2,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 72,

9-(4-Metoxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 73,

9-(4-*terc*-Butilfenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 74,

9-(3-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 75,

9-(4-(Dimetilamino)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 76,

9-(4-(Pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 77,

9-(2,4-Difluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 78,

9-(3-Fluoro-4-hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 79,

9-(4-(Trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 80,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de etilo 81,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de etilo 82,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de bencilo 83,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxilato de metilo 84,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de isopropilo 85,

9-((2-Bromo-4-fluorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 86,

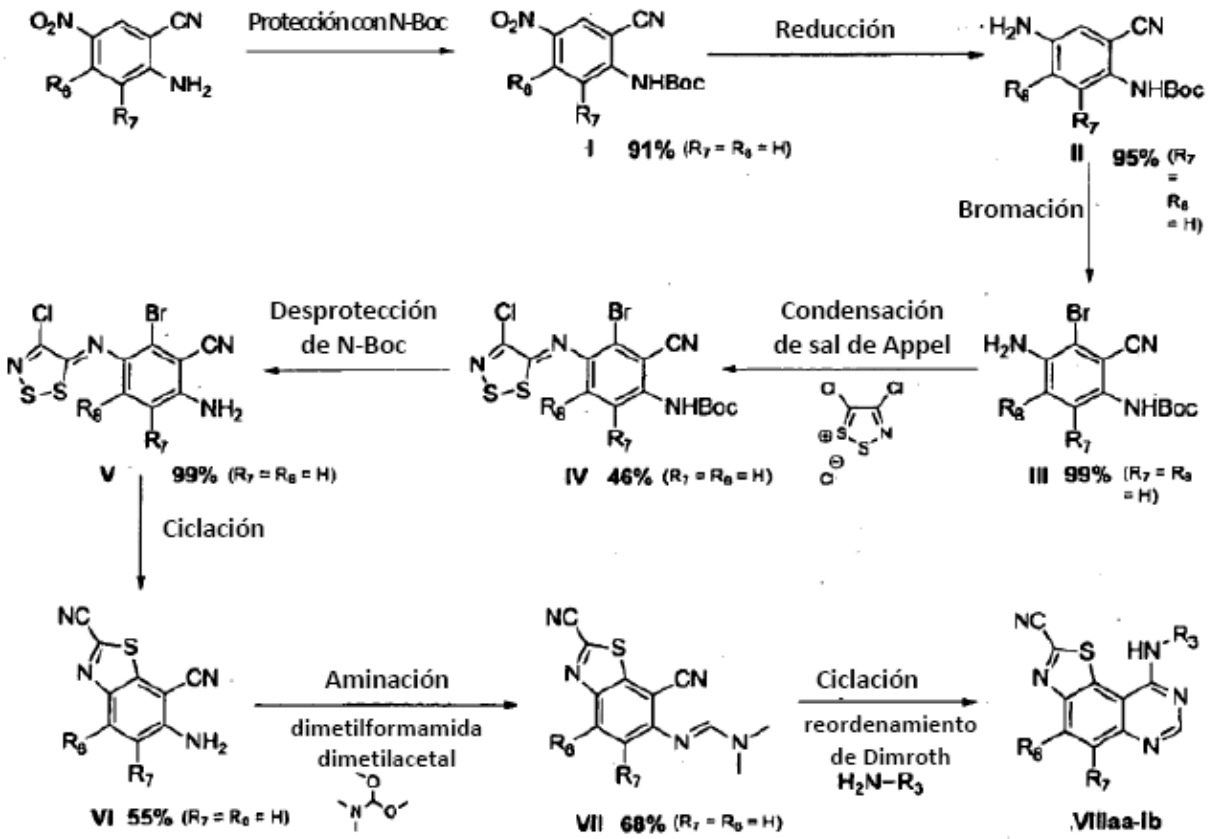
9-((2,4-Diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 87,

9-((2,4-Diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de butilo 88,

9-((2,4-Diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxilato de metilo 89.

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar por varios métodos conocidos por los expertos en la técnica. Más preferiblemente, se llevaron a cabo las siguientes rutas químicas

Los compuestos de la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido que sea aplicable para la preparación de compuestos químicamente relacionados por los expertos en la técnica. Tales procedimientos, cuando se utilizan para preparar los compuestos de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se proporcionan como rasgos adicionales de la invención y se ilustran por los siguientes esquemas. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o se pueden obtener por los procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe dentro de los ejemplos que acompañan. Alternativamente los materiales de partida se obtienen por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de los conocimientos de los expertos en química orgánica

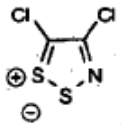


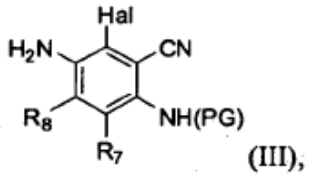

Esquema 1: Preparación de tiazolo[5,4-/]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa-ib

Se prepararon los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa-ib siguiendo el esquema 1: la protección con N-Boc de 2-amino-5-nitrobenzonitrilo utilizando dicarbonato de di-*terc*-butilo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de bases adecuadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina y preferiblemente a temperatura ambiente, proporciona el (2-ciano-4-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo I con alto rendimiento. La

reducción del intermedio nitro I, por ejemplo por tratamiento con formiato de amonio y una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbón vegetal preferiblemente en etanol bajo irradiación de microondas durante preferiblemente 30 min a 600 W, proporciona el 4-amino-2-cianofenilcarbamato de *terc*-butilo II con alto rendimiento. El tratamiento del intermedio II con una solución de bromo en diclorometano en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, preferiblemente a temperatura ambiente proporciona el 4-amino-3-bromo-2-cianofenilcarbamato de *terc*-butilo III con rendimiento cuantitativo. Se hace reaccionar el intermedio III con sal de Appel (cloruro de 4,5-dicloro-1,2,3-ditiazolio) (Appel, R. *et al.*, Chem. Ber., 1985, 118, 1632) preferiblemente en diclorometano a temperatura ambiente para obtener el (Z)-*terc*-butil-3-bromo-4-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-ilideneamino)-2-cianofenilcarbamato IV. La desprotección de N-Boc del intermedio IV utilizando dicarbonato de di-*terc*-butilo en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, preferiblemente bajo irradiación de microondas a 118 ºC proporciona el (Z)-6-amino-2-bromo-3-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-ilidenamino)benzonitrilo V con rendimiento cuantitativo. La ciclación del intermedio V se puede alcanzar mediante tratamiento con yoduro de cobre en un disolvente adecuado, tal como piridina, preferiblemente bajo irradiación de microondas a 400 W a 130 ºC durante 20 min para obtener el 6-aminobenzo[d]tiazol-2,7-dicarbonitrilo VI con buen rendimiento (Besson, T. *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 3925). Por tratamiento del intermedio VI en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida dimetilacetal, preferiblemente bajo irradiación de microondas a 70 ºC (600 W) se obtiene (E)-N′-(2,7-dicianobenzo[d]tiazol-6-il)-N,N-dimetilformimidamida VII con buen rendimiento. La ciclación del intermedio VII en los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa-ib se puede alcanzar mediante reordenamiento de Dimroth utilizando la anilina o amina primaria apropiada $R_3NH_2$ (preferiblemente 1,5 equivalentes) en un disolvente adecuado, tal como ácido acético y preferiblemente bajo irradiación de microondas a 118 ºC (600 W) (Foucourt, A. *et al.*, Tetrahedron, 2010, 66, 4495).

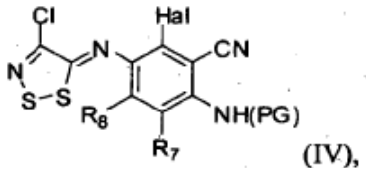
Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento de síntesis de un compuesto de tiazoloquinazolina de la fórmula I, que comprende las etapas de:

a) condensar una sal de Appel (cloruro de 4,5-dicloro-1,2,3-ditiazol-1-lio  ) sobre un compuesto de la fórmula (III)



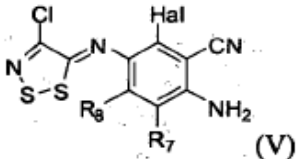
(III),

en donde (PG) es un grupo protector de amino, por ejemplo un grupo Boc, y Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de Br, para formar un compuesto de la fórmula (IV)



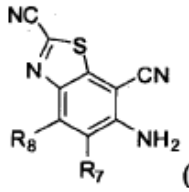
(IV),

b) desproteger el grupo amino del compuesto de la fórmula (IV), y ciclar el compuesto obtenido de la fórmula (V)



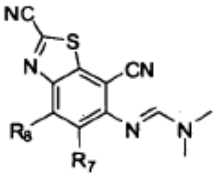
(V)

para formar un compuesto de la fórmula (VI)



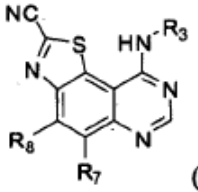
(VI),

c) aminar el compuesto de la fórmula (VI) obtenido en la etapa b) con dimetilformamida dimetilacetal para formar un compuesto de la fórmula (VII)



(VII), y

d) ciclar el compuesto de la fórmula (VII) obtenido en la etapa c) para formar un compuesto tricíclico de la fórmula (VIII)



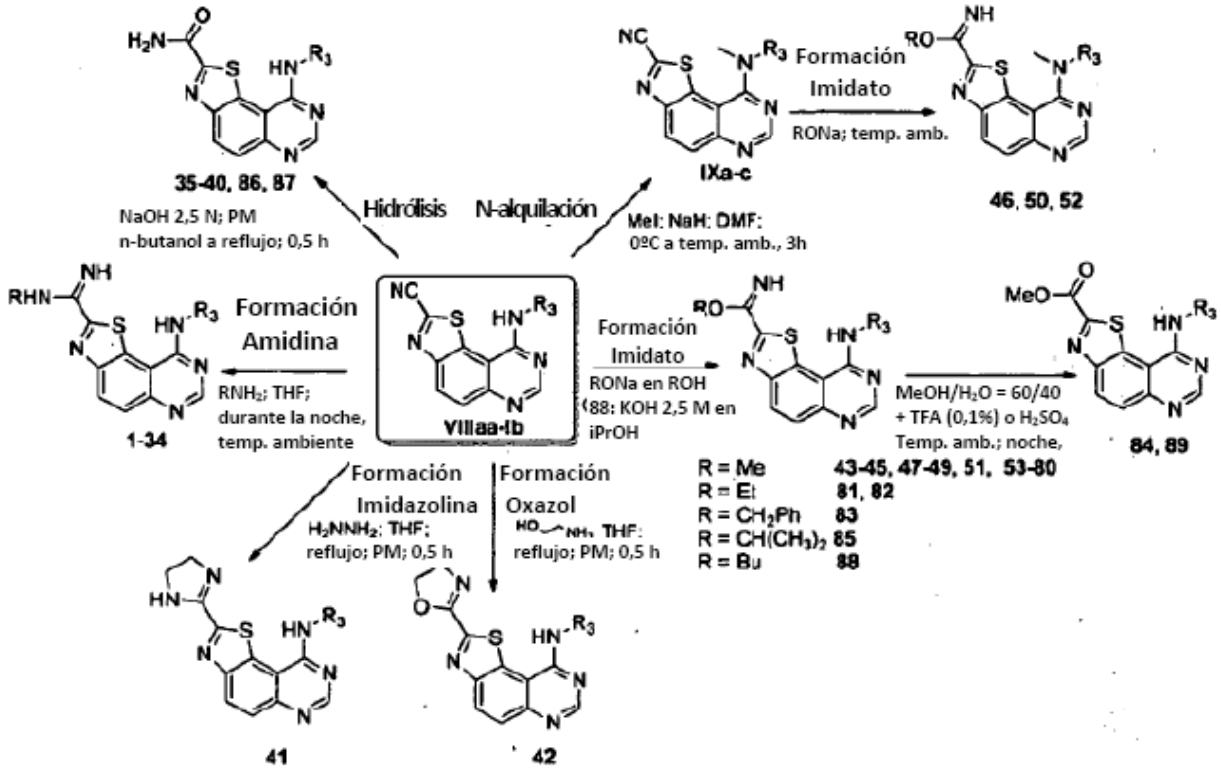
(VIII)

mediante reordenamiento de Dimroth.

En una realización particular del procedimiento de síntesis de la invención, R7 y R8 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C5 insustituido o sustituido. En particular, ambos, R7 y R8, son átomos de hidrógeno.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (VIII) se puede N-alquilar adicionalmente para obtener un compuesto de la fórmula (IX) en donde R2 es un grupo alquilo C1-C8 insustituido.

Esquema 2: Preparación de los compuestos 1 a 89




Los compuestos 1 a 89 se prepararon siguiendo el esquema 2 partiendo de los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa-ib:

Se obtuvieron los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos N-metilados IXa-c mediante N-alquilación de los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIja, VIIIda, VIIIha con yoduro de metilo en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio y preferiblemente durante 1 h a 0 ºC, después durante 2 h a temperatura ambiente. Se prepararon las amidinas 1-34 a partir de los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa-fa mediante tratamiento con la amina secundaria apropiada $RHN_2$ (preferiblemente 1,2 equivalentes) en un disolvente adecuado, tal como THF seco y preferiblemente durante la noche a temperatura ambiente (Bénéteau, V., Besson, T. *et al.*, Eur. J. Med. Chem., 1999, 34, 1053). Por hidrólisis en condiciones básicas de los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa, VIIIba, VIIIda, VIIIea, VIIIfa, y VIIIia, utilizando preferiblemente una solución 2,5 N de NaOH acuoso en un disolvente adecuado, tal como *n*-butanol y a reflujo preferiblemente durante 0,5 h bajo irradiación de microondas, se obtuvieron respectivamente las amidas 35-40 con altos rendimientos, y las 86 y 87 con moderados rendimientos. La imidazolina 41 o el oxazol 42 se obtuvieron respectivamente de los tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa o VIIIda por tratamiento con etilendiamina o etanolamina, en un disolvente adecuado, tal como THF seco a reflujo y preferiblemente bajo irradiación de microondas durante 30 min (Testard, A., Besson, T. *et al.*, J. Enz. Inhib. Med. Chem., 2005, 20, 557). Los imidatos de metilo 43-80 se obtuvieron a partir de sus correspondientes tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa-ib o tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos N-metilados IXa-c por tratamiento con una solución 0,5 M de metóxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como metanol, y preferiblemente bajo irradiación de microondas a 65 ºC durante 30 min. Los imidatos de etilo 81-82, el imidato de bencilo 83 se prepararon de un modo similar a los imidatos de metilo 43-80 utilizando, respectivamente, una solución 0,5 M de etóxido de sodio en etanol o una solución 1,0 M de bencilóxido de sodio en alcohol bencílico y preferiblemente bajo irradiación de microondas, a 80 ºC durante 30 min (81-82) o a 100 ºC durante 30 min (83). El imidato de isopropilo 85 se preparó a partir del carbonitrilo VIIIfa con una solución 2,5 N de KOH en isopropanol y preferiblemente bajo irradiación de microondas, a 100 ºC durante 2 h. El imidato de butilo 88 se preparó a partir del carbonitrilo VIIIab con NaOH (solución 2,5 M en agua) en butanol y preferiblemente bajo irradiación de microondas a 117 ºC durante 30 min. Finalmente los ésteres de metilo 84 y 89 se prepararon con alto rendimiento a partir de los imidatos de metilo 48 y 72 respectivamente, por tratamiento, preferiblemente durante la noche con una mezcla de $MeOH/H_2O$ = 60/40 en presencia de ácido trifluoroacético (0,1 %) (para el 84) o con $H_2SO_4$ diluido durante 2 h (para el 89), y preferiblemente a temperatura ambiente.

Se debe entender que los expertos en la técnica podrán diseñar otros modos de producir estos compuestos, basándose en los conocimientos generales y siguiendo las recomendaciones contenidas en esta solicitud.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos intermedios utilizados para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un compuesto que es un intermedio del esquema 1 anterior. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula III, IV, V, VI o VII como se representan en el esquema 1 anterior. La presente invención se refiere en particular a los compuestos intermedios específicos de la presente memoria que se mencionan más adelante en los ejemplos.

Los compuestos según la invención pueden estar en la forma de sales, particularmente sales de ácido o de base, preferiblemente compatibles con el uso farmacéutico (esto es, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención). Los expertos en la técnica podrán apreciar que las sales no farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) también son parte de la presente invención, puesto que tales sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales de compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora aquí como referencia. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Las sales de base incluyen, pero no se limitan a, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio. Ejemplos de sales de amonio y de amonio alquilado incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares. Otros ejemplos de bases orgánicas incluyen lisina, arginina, guanidina, dietanolamina, colina y similares. La presente invención incluye en particular sales catiónicas, por ejemplo sales de sodio o de potasio, o ésteres de alquilo (p. ej. metilo o etilo) del grupo fosfato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar en particular haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido tartárico y similares, en disolventes como acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, THF, dioxano, etc. También se puede usar una mezcla de disolventes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéuticamente aceptable, con respecto a la práctica farmacéutica estándar (tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing). Por consiguiente, un objeto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se ha definido antes, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, la relación en peso del compuesto de la fórmula (I) al vehículo está comprendida de 1:99 a 99:1.

El vehículo debe ser farmacéuticamente “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la invención, en particular con el compuesto de la fórmula (I) presente en la composición, y no ser perjudicial para el sujeto a tratar.

Según una realización particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se ha descrito antes, que comprende además otro fármaco farmacéuticamente activo.

Los compuestos se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. Las dosis y régimen posológico en el que se administran los compuestos de la fórmula (I) variarán según la forma farmacéutica, el modo de administración, la enfermedad a tratar y los detalles del paciente a ser tratado. Por consiguiente, las concentraciones terapéuticas óptimas serán determinadas mejor en el tiempo y lugar mediante la experimentación rutinaria.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar por diferentes vías incluyendo administración oral, rectal, nasal, tópica, vaginal o parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intraperitoneal). Para administración oral, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular en formas farmacéuticas orales convencionales tales como preparaciones sólidas (por ejemplos cápsulas, comprimidos), y preparaciones líquidas (por ejemplo como jarabes, elixires y gotas concentradas).

Se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquier método bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia.

Las cantidades de los diferentes compuestos englobados por la fórmula (I) a ser administradas se pueden determinar por procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como la $IC_{50}$ del compuesto, la $EC_{50}$, la semivida biológica del compuesto, la edad, tamaño y peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado con el paciente. La importancia de estos y otros factores a considerar es conocida por los expertos en la técnica. Las cantidades administradas dependen también de las vías de administración y del grado de biodisponibilidad oral (se debería administrar el compuesto por vía oral). Por ejemplo, para los compuestos con baja biodisponibilidad oral, se puede tener que administrar dosis relativamente más altas

Los compuestos según la invención se pueden utilizar enteral o parenteralmente. Por vía oral, los compuestos según la invención se administran adecuadamente en la cantidad de aproximadamente 0,1 mg al día a 1000 mg al día. Para administración parenteral, sublingual, intranasal, o intratecal, los compuestos según la invención se utilizan adecuadamente en la cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/día; para administración depot y para implantes de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día; para administración tópica de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 200 mg/día; para administración rectal de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg. En un aspecto preferido, las cantidades terapéuticamente eficaces para administración oral son de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día; y para administración parenteral de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg diarios. En un aspecto más, las cantidades terapéuticamente eficaces para administración oral son de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día.

El compuesto de la presente invención se puede administrar oralmente utilizando cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable conocida en la técnica para dicha administración. El vehículo puede ser cualquier solución, suspensión, polvo, gel, etc., incluyendo solución isotónica, tamponada y soluciones salinas, tales como jarabes o suspensiones acuosas etc. Los compuestos se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo administración sistémica, intravenosa, intraarterial, intracerebral o inyecciones intratecales. Se pueden realizar inyecciones repetidas, si se desea. La dosis puede variar entre límites amplios y tendrá que ser ajustada a las necesidades individuales en cada caso particular, dependiendo de varios factores conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes que determinan la dosis de los compuestos activos pueden ser las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la edad, salud y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado. Se puede esperar que una dosis diaria de ingrediente activo sea de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal, siendo la dosis preferida de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg. La dosis oral diaria puede variar de aproximadamente 0,01 mg a 1000 mg, 0,1 mg a 100 mg, o 10 mg a 500 mg al día de un compuesto. La dosis diaria se puede administrar como dosis única o en dosis divididas y, además, también se puede sobrepasar el límite superior cuando se encuentra que está indicado.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales puede incluir formulaciones de liberación sostenida o de liberación prolongada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. Así mismo, se pueden administrar también en forma intravenosa (en embolada o por perfusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, utilizando todas formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se puede emplear una cantidad eficaz pero no tóxica del compuesto deseado para tratar una enfermedad en la que la polimerización de la tubulina desempeña un papel crucial.

Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo de un hospedante, tal como un ser humano o un mamífero. Se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para uso en conjunción con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos, ya sea administrados solos, o administrados con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, utilizando las formas de parches transdérmicos de la piel bien conocidos por los expertos en dicha técnica.

La administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula que contiene el compuesto activo se puede combinar con un excipiente inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier excipiente inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desea o es necesario, se pueden incorporar también a la mezcla agentes

aglutinantes, lubricantes, disgregantes, y agentes colorantes adecuados. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados antes, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también en la forma de sistemas de administración en partículas liposomales, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas. Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar también con polímeros solubles como soportes del fármaco objetivo, tales como polímeros formados de polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida - fenol, polihidroxietilaspartamida - fenol, o polietilenóxido - polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Los polímeros pueden pertenecer también a la clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, policianoacilatos, etc. o copolímeros de bloque de hidrogeles.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en cápsulas de gelatina con la adición de lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares como excipientes en polvo. Se pueden utilizar diluyentes similares para preparar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación controlada para proporcionar una liberación continua de medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden ser recubiertos con azúcar o recubiertos con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden tener recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente. En general, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa (glucosa) acuosa, y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral preferiblemente contienen una sal del ingrediente activo soluble en agua, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. En adición, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno, y clorobutanol.

Métodos de uso de los compuestos de la invención

La presente invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) como un medicamento.

Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de DYRK1A y/o de DYRK1B. Por consiguiente, se pueden utilizar en un método para la inhibición de DYRK1A y/o de DYRK1B. El método puede ser un método *in vivo* o *in vitro*. *In vitro*, la invención se refiere a un método para inhibir DYRK1A y/o DYRK1B, ya estén en forma aislada o contenidos en una célula, que comprende poner en contacto DYRK1A y/o DYRK1B o una célula que contiene DYRK1A y/o DYRK1B con un compuesto de la fórmula (I). *In vivo*, el método es para inhibir DYRK1A y/o DYRK1B en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), para la inhibición de DYRK1A y/o DYRK1B. La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende el mismo, para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la expresión o actividad de DYRK1A y/o de DYRK1B.

Se ha demostrado que la quinasa DYRK1A está implicada en una serie de enfermedades. En adición a la información proporcionada antes, se proporciona a continuación un resumen de enfermedades y afecciones que implican la DYRK1A. Por lo tanto la presente invención se refiere también a compuestos para uso en un método para el tratamiento de estas enfermedades y afecciones específicas, comprendiendo el uso, administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I). Naturalmente, se espera que los compuestos de la fórmula (I) sean útiles para el tratamiento de cualquier enfermedad mediada por DYRK1A o que implica a DYRK1A.

Se ha demostrado que la DYRK1A fosforila la proteína tau en múltiples sitios de treonina y serina incluyendo Thr181, Ser202, Thr202, Thr217, Thr231, Ser396, Ser400, Ser404 y Ser422, tanto *in vitro* como en células cultivadas. Se han presentado indicios de que la hiperfosforilación de la proteína Tau por la DYRK1A es un factor causante del inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer (EA) en pacientes con síndrome de Down (SD). Se ha descrito el aumento de la inmunorreactividad de DYRK1A en el citoplasma y núcleos de las neuronas dispersas de la corteza entorrinal, hipocampo y neocortex en las enfermedades neurodegenerativas asociadas con la fosforilación de tau, incluyendo EA, SD y enfermedad de Pick (Ferrer *et al*., Neurobiol. Dis., 2005, 20(2), 392-400). La actividad elevada de DYRK1A contribuye a los déficits cognitivos en el SD y al desarrollo de EA. Por lo tanto, es sabido que la quinasa DYRK1A puede contribuir al síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Pick. La DYRK1A puede contribuir también a otras formas de neurodegeneración, incluyendo la agregación de α-sinucleina y la fibrilación de los cuerpos de Lewy, la degeneración granulovacuolar (GVD) en las neuronas piramidales del hipocampo, y la degeneración neuronal y de astrocitos con deposición de cuerpos amiláceos positivos a DYRK1A en el envejecimiento, EA, SD/EA y otras enfermedades (Kim *et al*., J. Biol. Chem., 2006, 281(44), 33250-7). Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) serán útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedades y trastornos neurodegenerativos y neurológicos. El término “enfermedades neurodegenerativas” incluye pero no se limita a síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker con marañas, esclerosis lateral amiotrófica, demencia relacionada con el SIDA, síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil (FXTAS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), y degeneración estriatonigral (SND), que está incluida con degeneración olivopontocerebelar (OPCD) y síndrome de Shy Drager (SSD) en un síndrome conocido como atrofia multisistémica (MSA), lesión cerebral, esclerosis lateral amiotrófica y dolor inflamatorio, tratamiento regenerativo (recuperación) de trastornos del sistema nervioso central tales como lesión de la médula espinal, lesión neuronal aguda (ictus, lesión cerebral traumática), complejo de Parkinson-demencia de guam, neurodegeneración corticobasal, demencia frontotemporal, trastornos del estado de ánimo. En una realización particular, el compuesto de la fórmula (I) se utiliza para tratar el inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer en pacientes de síndrome de Down. Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar también para tratar otras formas de neurodegeneración, incluyendo agregación de α-sinucleina y fibrilación con cuerpos de Lewy, degeneración granulovacuolar (GVD) en las neuronas piramidales del hipocampo, y degeneración neuronal y de astrocitos. Se pueden utilizar también para tratar la deposición de cuerpos amiláceos en el envejecimiento, EA, SD/EA y otras enfermedades.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para utilización para reducir la producción de Aβ. En particular, los compuestos de la fórmula (I) se utilizan para prevenir la escisión de APP. En particular un compuesto de la fórmula (I) se utiliza para inhibir la formación del péptido Aβ y en consecuencia, para reducir la formación de placa beta amiloide en el cerebro. Un inhibidor de DYRK1A de la fórmula (I) puede ser útil por tanto para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos relacionados con amiloides.

La expresión de DYRK1A en las neuronas maduras del cerebro y retinales (Marti *et al*., Brain Res., 2003, 964(2), 250-63, Wegiel *et al*., Brain Res., 2004, 1010(1-2), 69-80, y Laguna *et al*., Dev. Cell., 2008, 15(6), 841-53) y la implicación en la actividad sináptica de los factores de transcripción regulados por DYRK1A, NFAT (Arron *et al*., Nature, 2006, 441(7093), 595-600) y CREB (Yang *et al*., J. Biol. Chem., 2001, 276(43), 39819-24), indican que la expresión alterada de DYRK1A en la enfermedad podría alterar la actividad neuronal adulta en el cerebro y en la retina. Los compuestos de la fórmula (I) que inhiben la DYRK1A serán útiles por tanto para mejorar el aprendizaje y la memoria y para contrarrestar los trastornos neurológicos y las enfermedades del cerebro y de la retina. Los trastornos neurológicos y las enfermedades de la retina incluyen pero no se limitan a retinitis pigmentosa (RP), glaucoma, retinopatías, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), degeneración macular miópica y complicaciones neurológicas asociadas con la diabetes en un individuo diabético (esto es neuropatía diabética).

Se observa un proceso de corte y empalme alternativo con > 95 % de los genes y constituye la principal fuente para la diversidad de proteínas, generando diferentes proteínas del mismo pre-mRNA mediante el uso diferencial del sitio de corte empalme. Se estima que de 70 a 95 % de los sucesos de corte y empalme alternativos producen al final cambios en la secuencia proteica y que como media, un gen dado está sometido a 7 sucesos de corte y empalme. Esta contribución extensiva del corte y empalme a la diversidad funcional del transcriptoma también produce una clara implicación de las desregulaciones de corte y empalme en el desarrollo de la patofisiología de enfermedades, tales como muchos cánceres humanos (Venables J P., Cancer Res., 2004, 64(21), 7647-54), distrofias musculares (Nishida A., Nat. Commun., 2011, 2, 308), trastornos de envejecimiento prematuro (Koshimizu E., PLoS One., 2011, 6(3), e17688) y enfermedad de Alzheimer. La diversidad del proceso de corte y empalme en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer ha sido asociada recientemente tanto con el inicio (Miller, J. A., S. Horvath, *et al*., 2010, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(28), 12698-12703) como con el riesgo de desarrollo de EA (Avramopoulos, D., M. Szymanski, *et al*., 2010, Neurobiol. Aging, June 4. [Publicado electrónicamente]). Por lo tanto, mediante manipulación de la maquinaria de corte y empalme, se anticipa que se puede controlar la traducción del gen para rectificar un proceso anormal de corte y empalme. Varias quinasas incluyendo DYRK1A alteran la función del espliceosoma, controlando el estado de fosforilación y la actividad de los factores de corte y empalme que controlan

el conjunto del espliceosoma y están implicados en el control del proceso de corte y empalme constitutivo y alternativo y en la elección del sitio de corte y empalme. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar las desregulaciones de corte y empalme observadas en enfermedades tales como cánceres, distrofias musculares, trastornos de envejecimiento prematuro y enfermedad de Alzheimer. En particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar para la recuperación de los defectos cerebrales y para el tratamiento de enfermedades que implican desregulaciones del proceso de corte y empalme y de la fosforilación de la proteína tau que han sido identificadas en ciertas enfermedades y trastornos neurodegenerativos denominadas tauopatías. Las tauopatías son trastornos y enfermedades, y en particular trastornos y enfermedades neurológicas, caracterizadas por la presencia de agregación de tau neuronal, en particular la presencia de marañas neurofibrilares. Por lo tanto la descripción se refiere también al tratamiento de las tauopatías mediante la administración de un compuesto de la fórmula (I) a un sujeto que lo necesita.

La DYRK1A elevada puede desempeñar también un papel patológico en la división de las células, tal como en el cáncer. En los neoplasmas pancreáticos endocrinos, los datos de hibridación con microarrays demostraron la regulación por incremento de DYRK1A en los neoplasmas pancreáticos endocrinos metastásicos cuando se comparan con los neoplasmas pancreáticos endocrinos no metastásicos, lo que es indicativo de un papel de la quinasa en la enfermedad (Hansel *et al*., Clin. Cancer Res., 2004, 10, 6152-8, 2004). Además, la DYRK1A es un gen potente que promueve el tumor megacarioblástico que contribuye a la leuquemogénesis a través de la desregulación de la activación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT). La inhibición de la ruta de calcineurina/NFAT ha sido implicada en la reducción de la incidencia de tumores en adultos con síndrome de Down, la misma ruta puede ser tanto proleucémica en niños como antitumorígena en adultos (Malinge S., *et al*., J. Clin. Invest., 2012, 122(3), 948-962). Por consiguiente, la invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de la división celular anormal, tal como cáncer y leucemias. En particular, el compuesto se utiliza en el tratamiento de neoplasmas pancreáticos endocrinos metastásicos o de leucemia megacarioblástica.

Otras aplicaciones incluyen limitar la infección vírica, las complicaciones cancerosas y neurológicas asociadas con infección vírica. La inmortalización es un suceso crítico en la oncogénesis relacionada con virus. El HPV16, un virus tumorígeno de alto riesgo, ha sido identificado como uno de los agentes causantes del desarrollo de cáncer de cuello uterino. Subsiguiente a una infección vírica, la expresión constitutiva de las oncoproteínas virales E6 y E7 desempeña una serie de papeles críticos en el mantenimiento del fenotipo transformado. La DYRK1A aumenta el potencial de transformación de las células infectadas con HPV16 mediante la estabilización de la oncoproteína HPV16E7 a través de la fosforilación de los residuos de treonina 5 y treonina 7 (Liang *et al*., Int. J. Biochem. Cell. Biol., 2008, 40, 2431-41). Adicionalmente, el aumento de la expresión de DYRK1A en los queratinocitos inmortalizados por HPV16 y las lesiones de cuello uterino pueden servir como un factor antiapoptótico candidato en la ruta Forkhead regulada (FKHR) e iniciar la inmortalización y la tumorigénesis. Inversamente, la inactivación de DYRK1A en las células inmortalizadas por HPV lleva a un aumento de la apoptosis (Chang *et al*., Int. J. Cancer., 2007, 120(11), 2377-85), lo que indica que los inhibidores potentes y selectivos de DYRK1A puedan ser beneficiosos para los cánceres relacionados con HPV. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar también por lo tanto para limitar la infección vírica y las complicaciones cancerosas y neurológicas asociadas con la infección vírica. En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para aumentar la apoptosis en los cánceres relacionados con HPV, en particular en los queratinocitos inmortalizados por HPV. Se ha encontrado también que el polimorfismo (SNP) en DYRK1A está asociado con la replicación de VIH-1 en los macrófagos derivados de monocitos, así como con la progresión hacia el SIDA en individuos infectados con VIH-1 (Bol *et al*., PLoS One., 2011, 6(2), e17190). Por lo tanto, la infección vírica puede incluir el SIDA. En una realización particular, el compuesto de la presente invención se utiliza para reducir la replicación vírica de VIH.

Los ratones transgénicos que sobreexpresan la DYRK1A presentan una reducción significativa de la masa ósea a pesar de la disminución de la osteoclastogénesis, lo que es una reminiscencia del fenotipo óseo osteoporótico en los pacientes con síndrome de Down (Lee *et al*., J. Biol. Chem., 2009, 284(48), 33343-51). Por lo tanto, otras aplicaciones incluyen la modulación farmacológica de DYRK1A que se podría usar como una estrategia para tratar la resorción de huesos no regulada. Por lo tanto, la invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de la resorción ósea.

En adición, gracias a su actividad sobre DYRK1B, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento del cáncer, en particular los cánceres de sólidos tumores. Por lo tanto la invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I), para uso en la inhibición de DYRK1B en un sujeto que lo necesite. En particular, un compuesto de la fórmula (I) se utiliza para tratar, mejorar o controlar los cánceres, incluyendo específicamente los tumores sólidos, por ejemplo cánceres de pulmón, pancreático, de colon, de ovarios, de mama, de huesos (tal como osteosarcoma), de próstata y rabdomiosarcoma en un mamífero, específicamente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros aspectos y ventajas de esta invención serán descritos en los siguientes ejemplos, que se deben considerar como ilustrativos.

**Ejemplos**

Ejemplo 1: Producción de los compuestos de la invención

General

Todas las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina con placas de aluminio pre-recubiertas con gel de sílice 60 F254 (0,25 mm).

Los puntos de fusión de los compuestos sólidos se midieron en una placa caliente WME Köfler con una precisión de ± 2 ºC y no están corregidos.

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer IRFT 1650. Los líquidos se aplicaron como una película entre ventanas de KBr y los sólidos se dispersaron en un pelet de KBr. Las bandas de absorción se dan en $cm^{-1}$.

Los espectros $^{1}H$, $^{13}C$ y $^{19}F$ NMR se registraron en un espectrofotómetro Brucker DXP 300 a 300, 75 y 282 MHz respectivamente. Las abreviaturas utilizadas para las multiplicidades de los picos son s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete y m: multiplete. Las constantes de acoplamiento J están en Hz y los desplazamientos químicos se dan en ppm y se calibran con DMSO-$d_6$ o $D_2O$ (señales de disolvente residual).

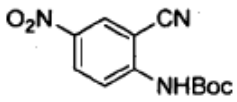
El análisis de los espectros de masas fue realizado por el Mass Spectrometry Laboratory de la University de Rouen. Los espectros de masas (EI) se registraron con un espectrofotómetro Waters LCP 1$^{er}$ XR.

Se realizaron los experimentos de microondas en un reactor de microondas comercial especialmente diseñado para química sintética.

RotoSYNTH (Milestone S.r.l. Italy) es una cavidad multimodos con un sistema de suministro de potencia de microondas que varía de 0 a 1200 W. Se realizaron experimentos en recipiente abierto en un matraz de fondo redondo de 50-1000 mL provisto de un condensador de reflujo. Se vigiló la temperatura con un termómetro de contacto de fibra óptica protegido en un pocillo de cerámica recubierto de Teflon insertado directamente en la mezcla de reacción. Los contenidos del recipiente se agitaron por medio de una placa magnética rotativa ajustable localizada por debajo del suelo de la cavidad de microondas y una barra de agitación magnética recubierta con Teflon dentro del recipiente. Los perfiles de temperatura, presión y potencia se monitorizaron en ambos casos mediante el software EASYControl proporcionado por el fabricante.

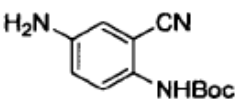
Preparación de los intermedios I a VII

Síntesis de 2-ciano-4-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo I




A una solución de 2-amino-5-nitrobenzonitrilo (10,0 g, 61,3 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadieron trietilamina (8,50 mL, 61,3 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (26,8 g, 123 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (7,50 g, 61,3 mmol). Se agitó la solución durante 4 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM-éter de petróleo, 8:2) para obtener el compuesto I esperado (14,6 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; punto de fusión 134 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3412, 3072, 3012, 2982, 2935, 2229, 1735, 1617, 1582, 1543, 1508, 1473, 1455, 1420, 1372, 1350, 1320, 1303, 1257, 1234, 1176, 1143, 1052, 1028, 923, 915, 889, 853; $^{1}H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,04 (s, 1H, NH), 8,63 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,44-8,40 (dd, 1H, $J_1$ = 2,7 Hz, $J_2$ = 9,3 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 1,49 (s, 9H); $^{13}C$ NMR (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 153,1, 146,6, 142,6, 129,3, 128,8, 123,4, 115,2, 105,3, 81,2, 27,3; HRMS calculado para $C_{12}H_{12}N_3O_4$ ($M+H^+$): 262,0828, encontrado 262,0831.

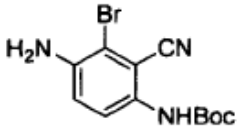
Reducción del compuesto I: síntesis de 4-amino-2-cianofenilcarbamato de *terc*-butilo II




Una mezcla en agitación del compuesto I (10,0 g, 37,9 mmol), 189,5 mmol de formiato de amonio y una cantidad catalítica de paladio al 10 % en carbón vegetal en 300 mL de etanol se irradió con microondas durante 30 min. Se programó la irradiación para obtener una temperatura constante (85 ºC) con una potencia de 600 W. Se separó el catalizador por filtración a través de Celita y se lavó con etanol. El filtrado resultante se evaporó a presión reducida.

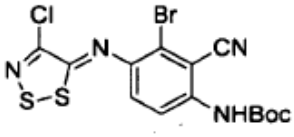
Después se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto reducido 2 (8,4 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; punto de fusión 126 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3476, 3431, 3365, 3398, 2988, 2934, 2222, 1697, 1628, 1587, 1521, 1443, 1429, 1392, 1367, 1324, 1294, 1274, 1250, 1230, 1161, 1053, 1028, 947, 902, 872, 849, 824; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,82 (s, 1H, NH), 7,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 5,44 (s, 2H, NH2), 1,43 (s, 9H); $^{13}$C NMR (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 153,8, 146,7, 128,8, 127,9, 118,7, 117,5, 115,9, 109,8, 79,0, 28,0; HRMS calculado para $C_{12}H_{16}N_3O_2$ ($M+H^+$): 234,1243, encontrado 234,1240.

Bromación del compuesto II: síntesis de 4-amino-3-bromo-2-cianofenilcarbamato de *terc*-butilo III



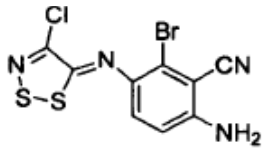

Se añadió una solución de bromo (25,1 mmol) en diclorometano (1,3 mL) gota a gota, en atmósfera de argón, a una solución de amina II (27,9 mmol) en ácido acético (325 mL). Después de 2,5 h de agitación a temperatura ambiente, se separó el disolvente a vacío. El exceso de ácido acético se co-evaporó con heptano para obtener el compuesto III esperado (10,1 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido beige; punto de fusión 163 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3327, 2826, 2605, 2566, 2236, 1955, 1716, 1610, 1561, 1496, 1481, 1398, 1369, 1280, 1238, 1193, 1153, 1059, 963, 906, 838; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,05 (s, 1H, NH), 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,01 (s, 2H, NH2), 1,43 (s, 9H); $^{13}$C NMR (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 153,6, 144,1, 131,6, 126,9, 119,6, 116,1, 112,8, 107,8, 79,5, 28,1; HRMS calculado para $C_{12}H_{15}N_3O_2Br$ ($M+H^+$): 312,0348, encontrado 312,0354.

Condensación de sal de Appel: síntesis de (Z)-*terc*-butil-3-bromo-4-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-ilidenamino)-2-cianofenilcarbamato IV



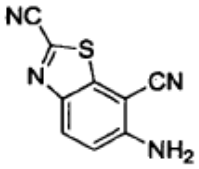

Se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón una suspensión de la amina *orto*-bromada III (5,0 g, 16,0 mmol), cloruro de 4,5-dicloro-1,2,3-ditiazolio (7,34 g, 35,2 mmol) en diclorometano (100 mL). Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió piridina (5,7 mL, 70,5 mmol) y se agitó la mezcla de nuevo durante 1 h a temperatura ambiente y la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida (DCM-éter de petróleo, 5:5) para obtener el compuesto IV esperado (3,3 g, 46 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; punto de fusión 140-160 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3366, 2977, 2935, 2227, 1714, 1597, 1570, 1560, 1508, 1392, 1369, 1270, 1238, 1156, 1057, 971, 859, 846, 809; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,64 (s, 1H, NH), 7,60 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 1,48 (s, 9H); $^{13}$C NMR (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 163,5, 152,9, 147,4, 146,0, 140,0, 126,1, 123,6, 117,7, 115,3, 112,2, 80,4, 27,9; HRMS calculado para $C_{14}H_{13}N_4O_2S_2BrCl$ ($M+H^+$): 446,9352, encontrado 446,9340.

Desprotección del grupo amino: síntesis de (Z)-6-amino-2-bromo-3-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-ilidenamino)benzonitrilo V



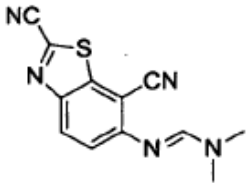

Una mezcla de (Z)-*terc*-butil-3-bromo-4-(4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-ilidenamino)-2-cianofenilcarbamato IV (3,3 g, 7,4 mmol) y ácido acético (100 mL) se irradió con microondas a 118 ºC durante 2 h. Después de enfriar, se concentró la solución resultante a presión reducida para dar el compuesto V deseado (2,8 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido anaranjado; punto de fusión 188-198 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3421, 3340, 3231, 2220, 1701, 1647, 1596, 1575, 1473, 1405, 1291, 1251, 1192, 1137, 973, 869, 847, 804; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,36 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,55 (s, 2H, $NH_2$); $^{13}$C NMR (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 159,6, 151,7, 146,7, 137,8, 124,4, 119,0, 116,4, 115,7, 97,2; HRMS calculado para $C_9H_5N_4S_2BrCl$ ($M+H^+$): 346,8828, encontrado 346,8846.

Ciclación en 6-aminobenzo[d]tiazol-2,7-dicarbonitrilo VI



Una suspensión de la imina V (2,5 g, 7,2 mmol), yoduro de cobre (2,7 g, 14,4 mmol) en piridina (50 mL) se irradió con microondas a 130 ºC (potencia de entrada: 400 W) durante 20 min. Después de enfriar, se disolvió la mezcla en EtOAc, se lavó con solución de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y el disolvente se separó a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 9:1) para obtener el compuesto VI esperado (0,79 g, 55 % de rendimiento) como un sólido de color marrón; punto de fusión 248 ºC; IR (KBr) $v_{max}/cm^{-1}$ 3433, 3350, 3250, 2225, 1653, 1593, 1487, 1451, 1415, 1330, 1290, 1206, 1161, 1128, 821; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,11 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,31 (s, 2H, $NH_2$), 7,10 (d, 1H, J = 9,3 Hz); $^{13}C$ NMR (75 MHz, DMSO-$d^6$) δ 154,6, 143,7, 141,6, 131,5, 130,9, 119,4, 116,9, 114,3, 83,6; HRMS calculado para $C_9H_3N_4S$ ($M+H^+$): 199,0078, encontrado 199,0076.

Síntesis de (E)-N′-(2,7-dicianobenzo[d]tiazol-6-il)-N,N-dimetilformimidamida VII

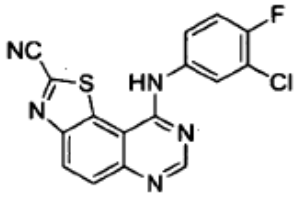


Una suspensión de VI (0,47 g, 2,34 mmol) en dimetilformamida dimetilacetal (6 mL) se irradió con microondas a 70 ºC (potencia de entrada:- 600 W) durante 2 min. Después de enfriar, el precipitado de color marrón formado se filtró, se lavó con $Et_2O$ y se secó para obtener el compuesto 7 esperado (0,41 g, 68 % de rendimiento) como un sólido de color marrón; punto de fusión 185 ºC; IR (KBr) $v_{max}/cm^{-1}$ 2932, 2901, 2224, 1622, 1566, 1500, 1450, 1410, 1387, 1368, 1272, 1229, 1173, 1099, 1058, 995, 964, 928, 874, 819; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,33 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,15 (s, 3H), 3,07 (s, 3H); $^{13}C$ NMR (75 MHz, DMSO-$d_6$) 157,3, 156,5, 145,9, 140,2, 133,0, 129,3, 120,3, 116,6, 113,3, 96,4, 34,3; HRMS calculado para $C_{12}H_{10}N_5S$ ($M+H^+$): 256,0657, encontrado 256,0644.

Procedimiento general para la síntesis de tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos VIIIaa-ib

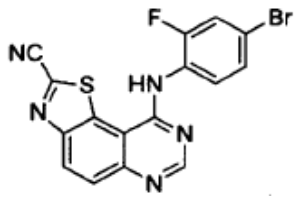
Una mezcla de (E)-N-(2,7-dicianobenzo[d]tiazol-6-il)-N,N-dimetilformimidamida VII (0,05 g, 0,19 mmol) y la amina apropiada (0,29 mmol, 1,5 equivalentes) en ácido acético (2 mL) se irradió con microondas a 118 ºC (potencia de entrada:- 600 W). Una vez completa (seguida por TLC), se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida para obtener los compuestos VIIIaa-ib esperados.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIaa



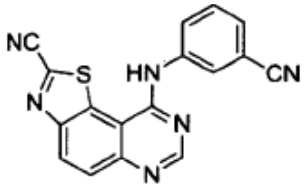
Preparado a partir del intermedio VII y 3-cloro-4-fluoroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 64 %; sólido amarillo; punto de fusión 252 ºC; IR (KBr) $v_{max}/cm^{-1}$ 3456, 3015, 2970, 2946, 2229, 1642, 1441, 1153, 1129, 1051, 968, 903, 817, 774, 695; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −123,8; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,34 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{16}H_7N_5SClF$ ($M+H^+$): 356,0156, encontrado 356,0167.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIba



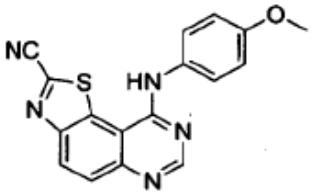
Preparado a partir del intermedio VII y 4-bromo-2-fluoroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 30 %; sólido de color marrón; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3325, 3053, 2230, 1649, 1614, 1582, 1556, 1499, 1462, 1380, 1351, 1250, 1154, 1132, 1052, 969, 904, 875, 817; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −119,9; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,55 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,78 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{16}H_8N_5SBrF$ ($M+H^+$): 399,9668, encontrado 399,9662.

9-(3-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIca



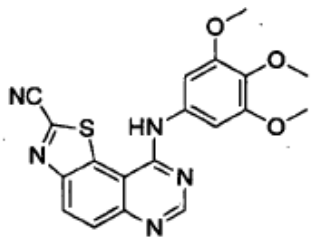
Preparado a partir del intermedio VII y 3-aminobenzonitrilo. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 40 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3240, 3171, 3088, 2228, 1623, 1591, 1555, 1509, 1465, 1393, 1273, 1229, 1149, 969, 919, 825; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,43 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_9N_6S$ ($M+H^+$): 329,0609, encontrado 329,0600.

9-(4-Metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIda



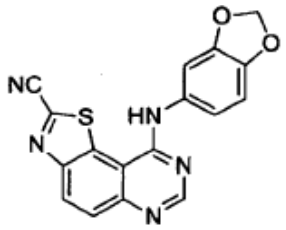
Preparado a partir del intermedio VII y 4-metoxianilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 20 %; sólido anaranjado, punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3346, 2977, 2361, 2227, 1644, 1609, 1581, 1503, 1460, 1377, 1354, 1303, 1239, 1164, 1129, 1051, 1032, 975, 829; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,44 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,76 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OS$ ($M+H^+$): 334,0763, encontrado 334,0758.

9-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIea



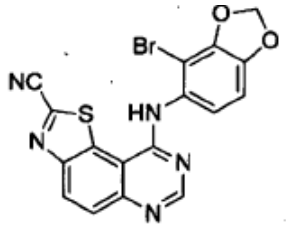
Preparado a partir del intermedio VII y 3,4,5-trimetoxianilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 94 %; sólido amarillo pálido, punto de fusión 230 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3255, 3089, 3001, 2947, 2837, 2230, 1735, 1637, 1613, 1581, 1498, 1458, 1412, 1381, 1352, 1307, 1270, 1229, 1193, 1165, 1122, 1037, 1002, 991, 970, 952, 852, 830; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,46 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,67 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 394,0974, encontrado 394,0987.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIfa



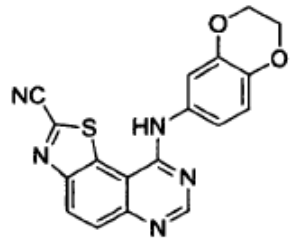
Preparado a partir del intermedio VII y 3,4-(metilendioxi)anilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 9:1). Rendimiento: 49 %; sólido anaranjado; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2894, 2226, 1734, 1706, 1645, 1609, 1581, 1555, 1499, 1471, 1377, 1354, 1304, 1264, 1236, 1211, 1188, 1162, 1125, 1086, 1037, 972, 938, 924, 859, 829, 809; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,14 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 6,94 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,72 (m, 1H), 6,02 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{17}H_9N_5O_2S$ ($M+H^+$): 348,0555, encontrado 348,0566.

9-(4-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIga



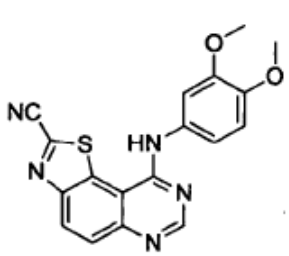
Preparado a partir del intermedio VII y 2-bromo-3,4-(metilendioxi)anilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 21 %; sólido amarillo, punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2887, 2233, 1632, 1610, 1581, 1501, 1484, 1465, 1379, 1348, 1303, 1267, 1232, 1161, 1116, 1034, 970, 929, 829; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,06 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{17}H_9N_5O_2SBr$ ($M+H^+$): 425,9660, encontrado 425,9646.

9-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIha



Preparado a partir del intermedio VII y 1,4-benzodioxan-6-amina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 33 %; sólido amarillo; punto de fusión 180-190 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3055, 2978, 2932, 2875, 2230, 1709, 1638, 1609, 1578, 1496, 1460, 1376, 1299, 1281, 1239, 1200, 1151, 1063, 916, 885, 814; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,85 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (m, 2H), 4,25 (s, 4H); HRMS calculado para $C_{18}H_{12}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 362,0712, encontrado 362,0696.

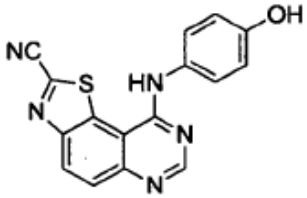
9-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIia



Preparado a partir del intermedio VII y 3,4-dimetoxianilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 74 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3267, 2839, 2226, 1644, 1610, 1583, 1507, 1460, 1443, 1379, 1308, 1260, 1227, 1201, 1166, 1150, 1129, 1020, 967, 935, 861, 839; $^1$H NMR (300

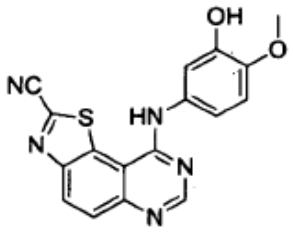
MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,34 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,54 (m, 2H), 4,26 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 364,0868, encontrado 364,0850.

9-(4-Hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIja



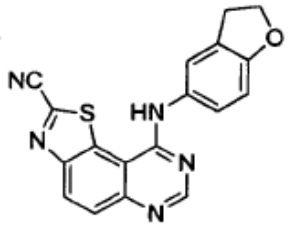
Preparado a partir del intermedio VII y 4-aminofenol. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 80 %; sólido anaranjado; punto de fusión 236 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3072, 2225, 1641, 1615, 1577, 1503, 1464, 1378, 1350, 1307, 1230, 1212, 1159, 1097, 972, 832; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,48 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,08 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,15 (m, 2H), 6,79 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{16}H_{10}N_5OS$ ($M+H^+$): 320,0606, encontrado 320,0619.

9-(3-Hidroxi-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIka



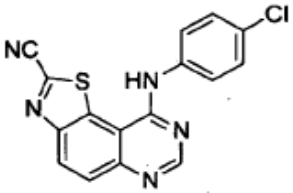
Preparado a partir del intermedio VII y 5-amino-2-metoxifenol. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 54 %; sólido amarillo; punto de fusión 248 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2921, 2851, 2227, 1724, 1647, 1616, 1583, 1509, 1460, 1334, 1287, 1263, 1218, 1172, 1148, 1120, 1036, 973, 953, 864, 833; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,65 (m, 1H), 3,77 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 350,0712, encontrado 350,0715.

9-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIla



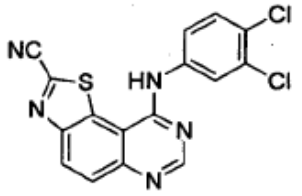
Preparado a partir del intermedio VII y 2,3-dihidro-1-benzofurano-5-amina. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 95 %; sólido amarillo; punto de fusión 216 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2894, 2853, 2228, 1643, 1609, 1579, 1484, 1467, 1376, 1353, 1306, 1269, 1219, 1192, 1164, 1123, 978, 941, 881, 814; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,22 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,53 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,20 (t, 1H, J = 8,7 Hz); HRMS calculado para $C_{18}H_{12}N_5OS$ ($M+H^+$): 346,0763, encontrado 346,0762.

9-(4-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIma



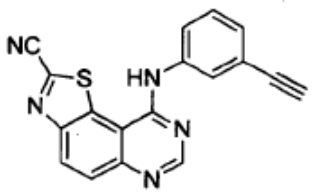
Preparado a partir del intermedio VII y 4-cloroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 89 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2850, 2229, 1643, 1609, 1583, 1550, 1491, 1480, 1457, 1377, 1355, 1307, 1270, 1214, 1164, 1130, 1092, 1010, 980, 831; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,04 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{16}H_9N_5SCl$ ($M+H^+$): 338,0267, encontrado 338,0274.

9-(3,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIna



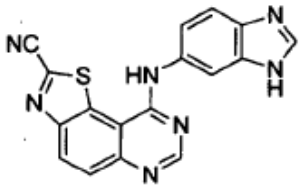
Preparado a partir del intermedio VII y 3,4-dicloroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 42 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2851, 2225, 1644, 1612, 1579, 1456, 1378, 1355, 1308, 1270, 1241, 1168, 1122, 1026, 971, 879, 834, 816; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,55 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,30 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{16}H_8N_5SCl_2$ ($M+H^+$): 371,9877, encontrado 371,9882.

9-(3-Etinilfenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIoa



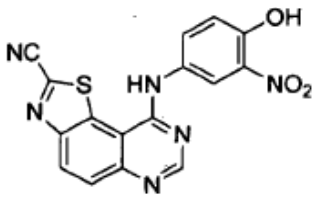
Preparado a partir del intermedio VII y 3-etinilanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 84 %; sólido amarillo; punto de fusión 182 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3295, 3062, 2846, 2225, 1642, 1612, 1581, 1566, 1458, 1404, 1376, 1348, 1306, 1263, 1229, 1165, 1148, 1126, 971, 910, 888, 835; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,53 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,17 (s, 1H); HRMS calculado para $C_{18}H_{10}N_5S$ ($M+H^+$): 328,0657, encontrado 328,0659.

9-(1H-Benzo[d]imidazol-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIpa



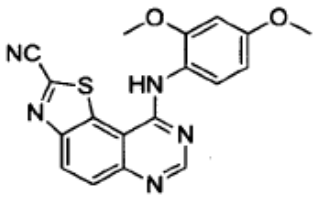
Preparado a partir del intermedio VII y 6-aminobencimidazol. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH 8:2). Rendimiento: 98 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3084, 2226, 1615, 1557, 1464, 1376, 1347, 1248, 1147, 967, 939, 809; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,48 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,15-8,10 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,04 (m, 1H); HRMS calculado para $C_{17}H_{10}N_7S$ ($M+H^+$): 344,0718, encontrado 344,0705.

9-(4-Hidroxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIqa



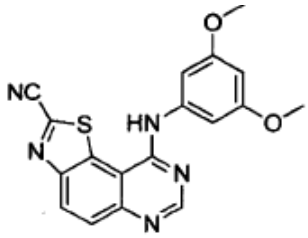
Preparado a partir del intermedio VII y 4-amino-2-nitrofenol. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 60 %; sólido de color marrón; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3334, 3081, 2926, 2225, 1627, 1591, 1569, 1525, 1465, 1419, 1395, 1305, 1237, 1171, 1132, 1070, 966, 930, 834, 819; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,52 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,28 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 9,0 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_9N_6O_3S$ ($M+H^+$): 365,0457, encontrado 365,0441.

9-(2,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIra



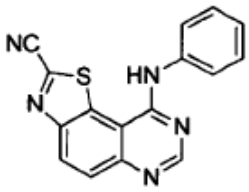
Preparado a partir del intermedio VII y 2,4-dimetoxianilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 59 %; sólido anaranjado; punto de fusión 255-257 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3401, 3081, 2948, 2837, 2233, 1600, 1565, 1540, 1525, 1505, 1443, 1417, 1329, 1278, 1231, 1203, 1159, 1132, 1088, 1030, 959, 915; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,95 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 364,0868, encontrado 364,0856.

9-(3,5-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIsa



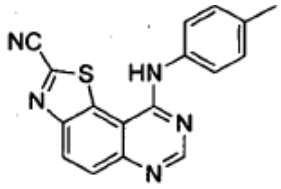
Preparado a partir del intermedio VII y 3,5-dimetoxianilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 98 %; sólido amarillo; punto de fusión 248 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3242, 2940, 2837, 2223, 1711, 1647, 1578, 1455, 1419, 1383, 1357, 1306, 1265, 1205, 1144, 1058, 1046, 968, 943, 917, 833, 806; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,31 (m, 3H), 3,74 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 364,0868, encontrado 364,0856.

9-(Fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIta



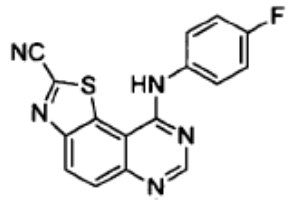
Preparado a partir del intermedio VII y anilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 67 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3395, 3057, 2228, 1731, 1644, 1608, 1577, 1491, 1459, 1378, 1352, 1301, 1255, 1214, 1147, 1128, 1106, 1071, 967, 896, 827; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,40 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,20 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J = 7,5 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_{10}N_5S$ ($M+H^+$): 304,0657, encontrado 304,0657.

9-(p-Tolilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIua



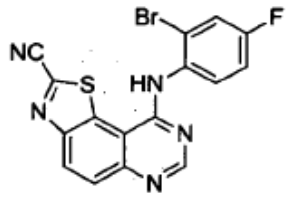
Preparado a partir del intermedio VII y 4-toluidine. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 64 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3016, 2853, 2228, 1731, 1641, 1605, 1581, 1554, 1505, 1458, 1376, 1353, 1304, 1268, 1215, 1165, 1130, 976, 831, 811; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 2,32 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5S$ ($M+H^+$): 318,0813, encontrado 318,0811.

9-(4-Fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIva



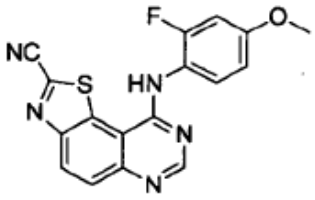
Preparado a partir del intermedio VII y 4-fluoroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 92 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3049, 2840, 2226, 1722, 1643, 1610, 1581, 1557, 1502, 1377, 1355, 1305, 1269, 1227, 1208, 1166, 1130, 1090, 981, 846, 829, 818; $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,31; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,26-7,08 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{16}H_9N_5SF$ ($M+H^+$): 322,0563, encontrado 322,0551.

9-(2-Bromo-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIwa



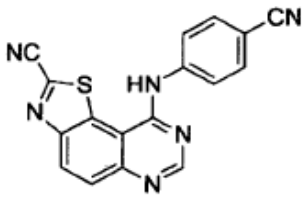
Preparado a partir del intermedio VII y 2-bromo-4-fluoroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 95:5). Rendimiento: 44 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3068, 2853, 2228, 1736, 1644, 1611, 1582, 1497, 1474, 1459, 1380, 1353, 1309, 1252, 1188, 1171, 1127, 1050, 1031, 980, 881, 860, 826; $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −119,33; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,56 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 7,8 Hz) 7,24-7,17 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{16}H_8N_5SBrF$ ($M+H^+$): 399,9668, encontrado 399,9675.

9-(2-Fluoro-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIxa



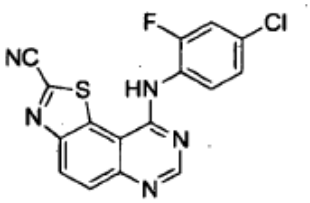
Preparado a partir del intermedio VII y 2-fluoro-4-metoxianilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 85 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2844, 2226, 1731, 1649, 1613, 1583, 1507, 1493, 1460, 1445, 1379, 1356, 1305, 1263, 1212, 1168, 1153, 1129, 1090, 1027, 980, 947, 841, 830, 818; $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,02; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,30 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 9,0 Hz); HRMS calculado para $C_{17}H_{11}N_5OSF$ ($M+H^+$): 352,0668, encontrado 352,0658.

9-(4-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIya



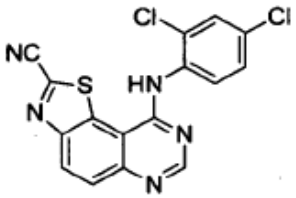
Preparado a partir del intermedio VII y 4-aminobenzonitrilo. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 36 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3293, 2225, 2218, 1722, 1628, 1590, 1562, 1495, 1461, 1387, 1261, 1228, 1132, 966, 847, 814; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,40 (d, 2H, J = 9,0 Hz); HRMS calculado para $C_{17}H_9N_6S$ ($M+H^+$): 329,0609, encontrado 329,0612.

9-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIza



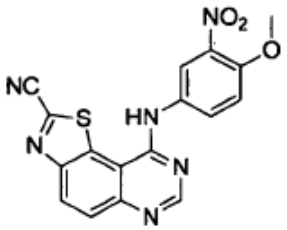
Preparado a partir del intermedio VII y 4-cloro-2-fluoroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 56 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2231, 1638, 1614, 1583, 1476, 1413, 1380, 1356, 1309, 1273, 1200, 1170, 1120, 982, 901, 838, 820; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,55 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_8N_5SClF$ ($M+H^+$): 356,0173, encontrado 356,0160.

9-(2,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIab



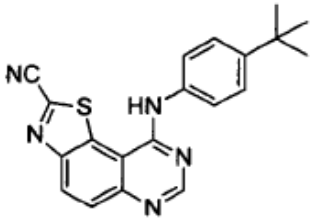
Preparado a partir del intermedio VII y 2,4-dicloroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 32 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3063, 2231, 1736, 1644, 1611, 1577, 1459, 1380, 1355, 1310, 1242, 1173, 1098, 1051, 983, 830, 818; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,56 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_8N_5SCl_2$ ($M+H^+$): 371,9877, encontrado 371,9877.

9-(4-Metoxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIbb



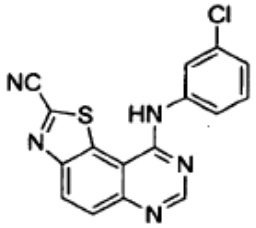
Preparado a partir del intermedio VII y 3-nitro-4-metoxianilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 61 %; sólido amarillo; punto de fusión 200-260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2226, 1644, 1523, 1459, 1346, 1267, 1191, 1155, 1075, 1015, 970, 928, 890, 822; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,47 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,26 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,70 (s, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,93 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{11}N_6O_3S$ ($M+H^+$): 379,0613, encontrado 379,0614.

9-(4-*terc*-Butilbencilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIcb



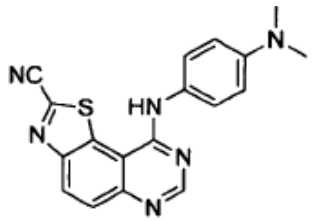
Preparado a partir del intermedio VII y 4-*terc*-butilanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 99 %; sólido amarillo; punto de fusión 154 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2958, 2235, 1693, 1649, 1582, 1505, 1466, 1408, 1349, 1288, 1219, 1155, 1125, 989, 968, 894, 831; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,12 (m, 2H), 1,31 (s, 9H); HRMS calculado para $C_{20}H_{18}N_5S$ ($M+H^+$): 360,1283, encontrado 360,1273.

9-(3-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIdb



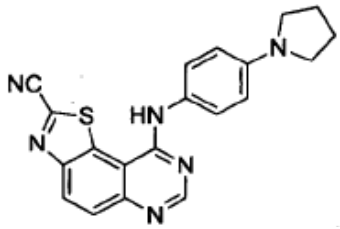
Preparado a partir del intermedio VII y 3-cloroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 74 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2849, 2226, 1643, 1611, 1577, 1461, 1377, 1354, 1306, 1218, 1161, 1128, 1070, 974, 875, 833; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{16}H_9N_5SCl$ ($M+H^+$): 338,0267, encontrado 338,0259.

9-(4-(Dimetilamino)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIeb



Preparado a partir del intermedio VII y N,N-dimetil-p-fenilen-diamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 25 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3293, 2228, 1609, 1572, 1523, 1460, 1368, 1274, 1229, 1204, 1188, 1163, 1141, 1058, 1009, 948, 842, 811; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,00 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_6S$ ($M+H^+$): 347,1079, encontrado 347,1066.

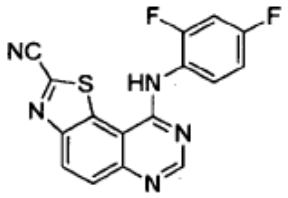
9-(4-(Pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIfb



Preparado a partir del intermedio VII y 4-(pirrolidin-1-il)anilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 8:2). Rendimiento: 48 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3303, 2842, 2233, 1709, 1629, 1613, 1583, 1522, 1466, 1388, 1347, 1275, 1219, 1185, 1166, 1060, 1014, 989, 828, 809; $^1H$ NMR (300 MHz,

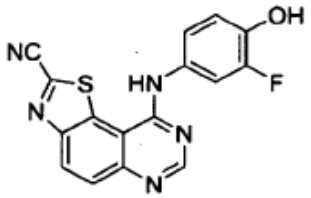
DMSO-$d_6$) δ 8,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,17 (m, 4H), 1,99 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{20}H_{17}N_6S$ ($M+H^+$): 373,1235, encontrado 373,1218.

9-(2,4-Difluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIgb



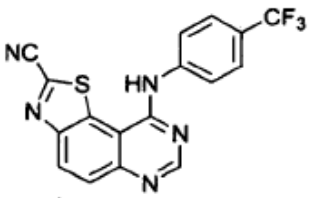

Preparado a partir del intermedio VII y 2,4-difluoroanilina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 68 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2228, 1645, 1611, 1583, 1557, 1488, 1460, 1378, 1357, 1311, 1276, 1260, 1172, 1138, 1091, 962, 854, 831, 818; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −117,6, −118,7; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J = 7,8 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_8N_5SF_2$ ($M+H^+$): 340,0468, encontrado 340,0458.

9-(3-Fluoro-4-hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIhb




Preparado a partir del intermedio VII y 4-amino-2-fluorofenol. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 58 %; sólido anaranjado; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3375, 2228, 1731, 1649, 1619, 1578, 1512, 1470, 1373, 1347, 1292, 1241, 1204, 1150, 1111, 978, 943, 856, 836; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −136,8; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,97-6,81 (m, 3H); HRMS calculado para $C_{16}H_9N_5OSF$ ($M+H^+$): 338,0512, encontrado 338,0516.

9-(4-(Trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo VIIIib

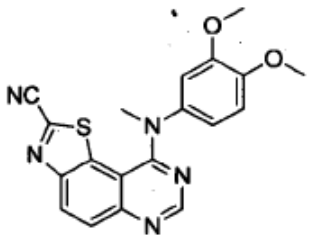



Preparado a partir del intermedio VII y 4-aminobenzotrifluoruro. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3). Rendimiento: 61 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2851, 2229, 1649, 1604, 1582, 1512, 1457, 1382, 1318, 1272, 1252, 1221, 1165, 1117, 1101, 1062, 1011, 979, 863, 830; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −60,01; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,53 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz); HRMS calculado para $C_{17}H_9N_5SF_3$ ($M+H^+$): 372,0529, encontrado 372,0535.

Procedimiento general para la síntesis de tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilos N-metilados IXa-c

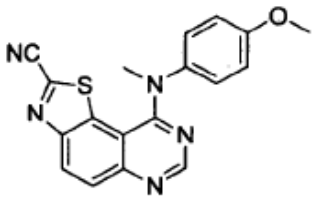
Se añadió yoduro de metilo (0,90 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de carbonitrilo VIIIia, VIIIda, VIIIha (0,60 mmol) e hidruro de sodio (0,90 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en dimetilformamida (4 mL). Se agitó la mezcla durante 1 h a 0 ºC y después durante 2 h a temperatura ambiente. Después de enfriar, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida (DCM-acetato de etilo, 1:9) para dar IXa-c.

9-((3,4-Dimetoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo IXa



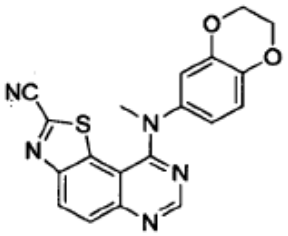
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIia. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 74 %; sólido anaranjado; punto de fusión 224 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3040, 2988, 2957, 2828, 2225, 1621, 1553, 1501, 1442, 1409, 1392, 1366, 1255, 1227, 1201, 1173, 1142, 1123, 1023, 936, 872, 803; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,56 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,08 (dd, 1H, $J_1$ = 2,1 Hz, $J_2$ = 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,77 (m, 9H); HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 378,1025, encontrado 378,1008.

9-((4-Metoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo IXb



Preparado a partir del carbonitrilo VIIIda. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 60 %; sólido anaranjado; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3073, 2949, 2908, 2835, 2225, 1615, 1551, 1497, 1481, 1461, 1452, 1436, 1362, 1235, 1153, 1060, 1031, 974, 839, 825, 801; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_5OS$ ($M+H^+$): 348,0919, encontrado 348,0908.

9-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbonitrilo IXc



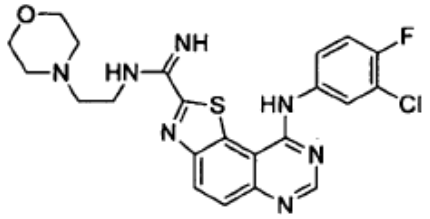
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIha. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 30 %; sólido anaranjado; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3422, 2932, 2875, 2220, 1612, 1547, 1487, 1455, 1360, 1299, 1253, 1201, 1149, 1065, 914, 877, 811; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,98 (dd, 1H, $J_1$ = 2,4 Hz, $J_2$ = 8,7 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,24 (s, 4H), 3,76 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_5OS$ ($M+H^+$): 348,0919, encontrado 348,0908.

Métodos para la síntesis de tiazolo-[5,4-f]quinazolinas sustituidas en 2

1) Procedimiento general para la preparación de las amidinas 1 a 34

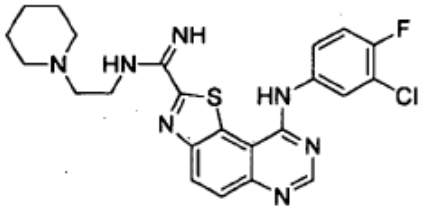
Una mezcla en agitación de carbonitrilo (1 mmol) y la amina apropiada (1,2 mmol) en THF seco (7 mL) bajo argón, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida para obtener las amidinas 1 a 36.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 1



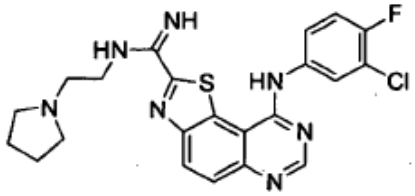
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa y N-aminoetilmorfolina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 71 %; sólido amarillo; punto de fusión 158 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2956, 2816, 1797, 1614, 1561, 1485, 1256, 1199, 1113, 1069, 966, 916, 816; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −119,1; $^{1}H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,87 (s, 1H, NH), 8,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,03 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,60 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{22}H_{22}N_7OSClF$ (M+H+): 486,1279, encontrado 486,1292.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 2



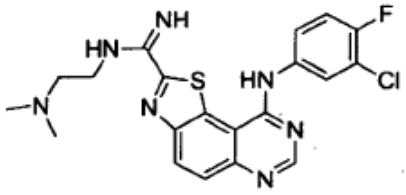
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa y N-aminoetilpiperidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 3:7). Rendimiento: 82 %; sólido anaranjado; punto de fusión 147 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2928, 2361, 1572, 1483, 1380, 1255, 1201, 1121, 1086, 1051, 964, 879, 818; $^{19}F$ NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ −123,8; $^{1}H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,70 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,50 (m, 2H), 2,63 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,49 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 4H), 1,48 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{23}H_{24}N_7SClF$ ($M+H^+$): 484,1486, encontrado 484,1501.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 3



Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa y N-aminoetilpirrolidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 69 %; sólido anaranjado; punto de fusión 166 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3381, 3146, 2965, 2803, 1641, 1617, 1562, 1486, 1383, 1341, 1253, 1200, 1127, 1050, 965, 876, 816; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −125,6; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,15-7,12 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,83 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{22}H_{22}N_7SClF$ ($M+H^+$): 470,1330, encontrado 470,1340.

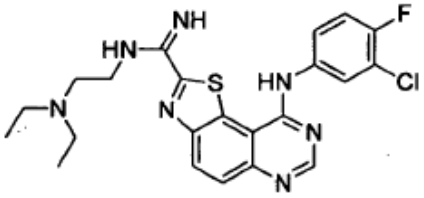
9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 4



Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa y 2-dimetilaminoetilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 50 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión 173 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3224, 3038, 2950, 2861, 2824, 2773, 1618, 1560, 1488, 1386, 1323, 1254, 1195, 1127, 1086, 1052, 967, 816; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −125,5; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,29 (m,

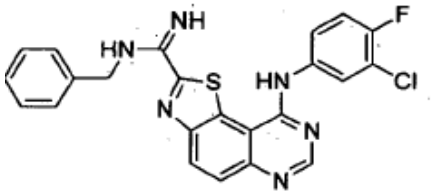
1H), 7,18 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,10-7,06 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,80 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{20}H_{20}N_7SClF$ ($M+H^+$): 444,1173, encontrado 444,1155.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 5



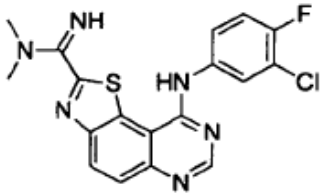
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa y dietiletilendiamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 50 %; sólido anaranjado; punto de fusión 140 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3295, 2969, 2812, 1671, 1618, 1560, 1489, 1386, 1346, 1254, 1196, 1127, 1052, 966, 817; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −125,3; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 4H), 1,17-1,06 (m, 6H); HRMS calculado para $C_{22}H_{24}N_7SClF$ (M+H+): 472,1486, encontrado 472,1502.

N-Bencil-9-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 6



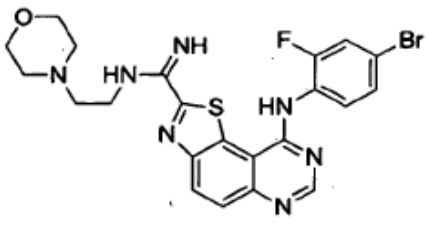
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa y bencilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 69 %; sólido amarillo; punto de fusión 232 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3057, 1725, 1639, 1490, 1377, 1341, 1252, 1202, 1151, 1121, 1086, 1050, 965, 818; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −125,3; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,35-7,17 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 4,53 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{23}H_{17}N_6SClF$ ($M+H^+$): 463,0908, encontrado 463,0916.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N,N-dimetiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 7



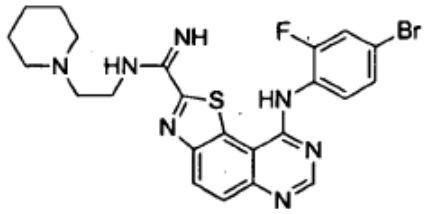
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa y dimetilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 43 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3411, 3051, 1663, 1623, 1559, 1488, 1383, 1254, 1202, 1150, 1051, 966, 819; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −125,9; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,39 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_6SClF$ ($M+H^+$): 401,0751, encontrado 401,0742.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 8



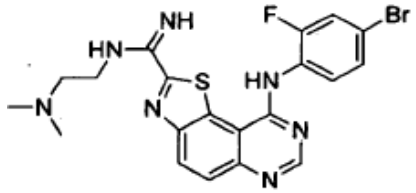
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y N-aminoetilmorfolina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 85 %; sólido amarillo; punto de fusión 190 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3374, 2975, 2361, 1645, 1585, 1381, 1265, 1227, 1090, 1053, 973, 916, 882, 825; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,0; $^{1}H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,26 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 3,66 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,69 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,61 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{22}H_{22}N_7OSBrF$ ($M+H^+$): 530,0774, encontrado 530,0782.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 9



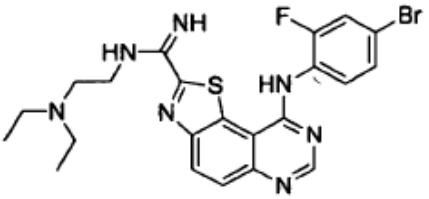

Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y N-aminoetilpiperidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 72 %; sólido amarillo; punto de fusión 143 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3340, 2975, 2930, 2361, 1615, 1561, 1476, 1380, 1348, 1262, 1197, 1153, 1114, 1052, 881, 821; $^{19}F$ NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ −123,8; $^{1}H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,12-7,06 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,54 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 4H), 1,49 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{23}H_{24}N_7SBrF$ ($M+H^+$): 528,0981, encontrado 528,0986.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 10



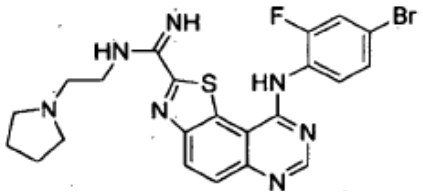

Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y 2-dimetilaminoetilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 64 %; sólido anaranjado; punto de fusión 128 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3274, 3058, 2940, 2861, 2822, 2773, 1618, 1560, 1478, 1380, 1341, 1262, 1197, 1155, 1112, 1038, 965, 881, 823; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −122,3; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,33 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,46 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,37 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{20}H_{20}N_7SBrF$ ($M+H^+$): 488,0668, encontrado 488,0688.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 11



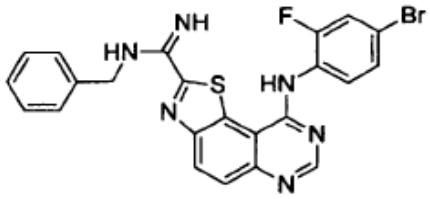

Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y dietiletilendiamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 86 %; sólido anaranjado; punto de fusión 88 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2965, 2360, 1793, 1619, 1520, 1477, 1378, 1265, 1198, 1067, 966, 880, 822; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −122,1; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,30 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,13 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,58 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,68 (m, 4H), 1,09 (m, 6H); HRMS calculado para $C_{22}H_{24}N_7SBrF$ ($M+H^+$): 516,0981, encontrado 516,0988.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 12



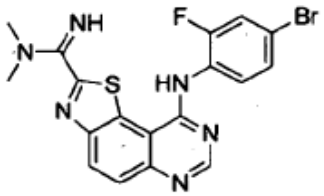
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y N-aminoetilpirrolidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 68 %; sólido anaranjado; punto de fusión 139 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2968, 2361, 1563, 1476, 1380, 1262, 1223, 1067, 965, 880, 822; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −123,6; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,46 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,69 (m, 4H), 1,89 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{22}H_{22}N_7SBrF$ ($M+H^+$): 514,0825, encontrado 514,0825.

N-Bencil-9-(4-bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 13



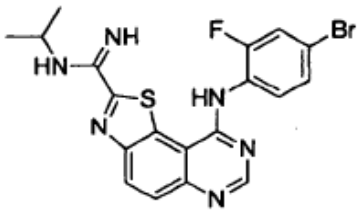
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y bencilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 68 %; sólido amarillo; punto de fusión 130 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2964, 2903, 2360, 1815, 1614, 1477, 1379, 1262, 1153, 1113, 1069, 966, 880, 821; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −122,2; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,43 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 4,53 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{23}H_{17}N_6SBrF$ ($M+H^+$): 507,0403, encontrado 507,0412.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 14



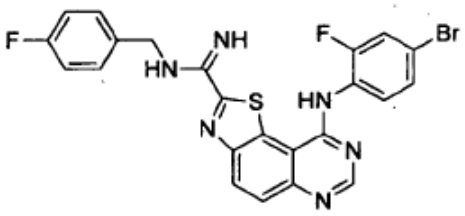
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y dimetilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 40 %; sólido anaranjado; punto de fusión 222 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3270, 3154, 3061, 2923, 1634, 1584, 1519, 1492, 1410, 1346, 1291, 1226, 1201, 1152, 1116, 1049, 964, 881, 863, 831; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −121,6; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,18 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,11 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{14}H_{15}N_6SBrF$ ($M+H^+$): 445,0246, encontrado 445,0264.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-isopropiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 15



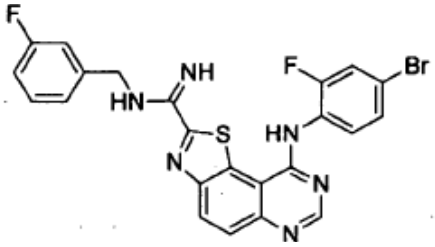
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba e isopropilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 60 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3326, 3144, 2962, 2864, 2460, 1643, 1585, 1530, 1498, 1482, 1406, 1384, 1351, 1306, 1258, 1226, 1173, 1150, 1121, 1062, 967, 880, 824; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −122,3; $^{1}H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,44 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,13 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,64 (s, 1H), 1,35 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{19}H_{17}N_6SBrF$ ($M+H^+$): 459,0403, encontrado 459,0382.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 16



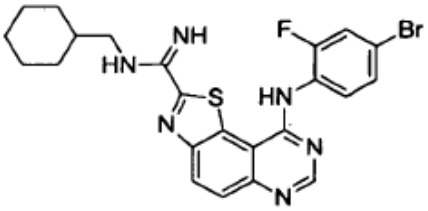
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y 4-fluorobencilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 28 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión 150-160 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3403, 3165, 2853, 1617, 1596, 1570, 1509, 1478, 1413, 1382, 1350, 1300, 1262, 1224, 1181, 1152, 1112, 1085, 962, 879, 815; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −118,5, −122,8; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,36 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,46-7,31 (m, 4H), 7,15-7,02 (m, 3H), 4,50 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{23}H_{16}N_6SBrF_2$ ($M+H^+$): 525,0309, encontrado 525,0303.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(3-fluorobencil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 17



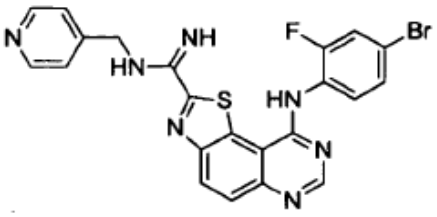
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y 3-fluorobencilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 24 %; sólido anaranjado; punto de fusión 168 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3165, 3050, 2926, 2853, 2355, 1618, 1594, 1523, 1479, 1446, 1409, 1382, 1350, 1306, 1263, 1185, 1113, 1088, 1067, 962, 879, 834, 811; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −115,6, −122,2; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,37 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 4,52 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{23}H_{16}N_6SBrF_2$ ($M+H^+$): 525,0309, encontrado 525,0317.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclohexilmetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 18



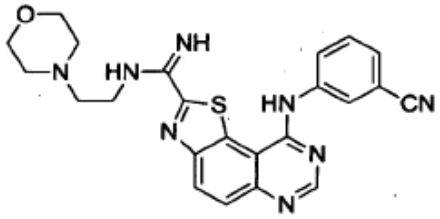
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y ciclohexanometilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 60 %; sólido amarillo; punto de fusión 226 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2922, 2848, 2519, 1643, 1598, 1529, 1501, 1477, 1447, 1414, 1383, 1350, 1307, 1258, 1198, 1158, 1123, 1062, 1005, 966, 879, 835, 822; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −122,1; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,44 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,13 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 4,50 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_6SBrF$ ($M+H^+$): 513,0872, encontrado 513,0896.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(piridin-4-ilmetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 19



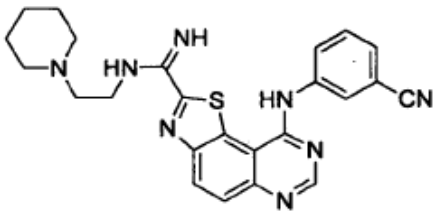
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba y 4-picolilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 17 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3165, 3050, 2925, 2843, 1644, 1607, 1503, 1479, 1418, 1382, 1311, 1263, 1224, 1199, 1154, 1112, 1063, 1002, 965, 881, 826; $^{19}F$ NMR (282 MHz, MeOD-$d_4$) δ −123,8; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,47 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,17 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 4,57 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{22}H_{16}N_7SBrF$ ($M+H^+$): 508,0355, encontrado 508,0361.

9-(3-Cianofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 20



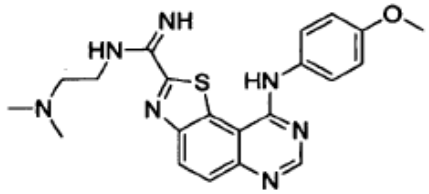
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIca y N-aminoetilmorfolina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 3:7). Rendimiento: 56 %; sólido amarillo; punto de fusión 183 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3051, 2922, 2234, 1646, 1572, 1307, 1262, 1140, 1072, 971, 915; $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 3,76 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,52-3,48 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,60 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_8OS$ ($M+H^+$): 459,1716, encontrado 459,1713.

9-(3-Cianofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 21



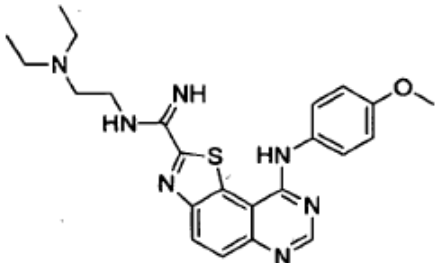
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIca y N-aminoetilpiperidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 3:7). Rendimiento: 38 %; sólido amarillo; punto de fusión 159 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2923, 2853, 2360, 2226, 1550, 1472, 1378, 1259, 1228, 1074, 966; $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,54 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 4H), 1,49 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{24}H_{25}N_8S$ ($M+H^+$): 457,1923, encontrado 457,1933.

N-(2-(Dimetilamino)etil)-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 22



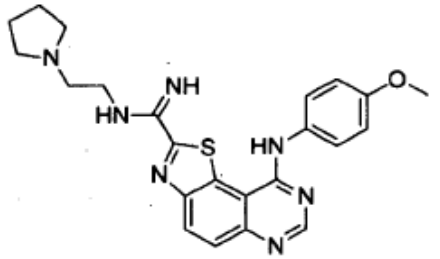
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda y 2-dimetilaminoetilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 53 %; sólido amarillo; punto de fusión 154 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2945, 2827, 2773, 1643, 1614, 1572, 1505, 1464, 1379, 1341, 1237, 1177, 1033, 962, 832; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,30 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,43 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,70 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,34 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{21}H_{24}N_7OS$ ($M+H^+$): 422,1763, encontrado 422,1766.

N-(2-(Dietilamino)etil)-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 23



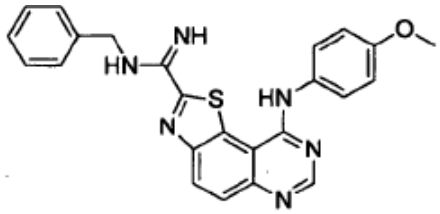
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda y dietiletilendiamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 50 %; sólido amarillo; punto de fusión 103 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2967, 2832, 1641, 1614, 1572, 1507, 1378, 1341, 1285, 1237, 1178, 1086, 1034, 962, 834; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,43 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,71 (q, 4H, J = 7,0 Hz), 1,11 (t, 6H, J = 7,0 Hz); HRMS calculado para $C_{23}H_{28}N_7OS$ ($M+H^+$): 450,2076, encontrado 450,2058.

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 24



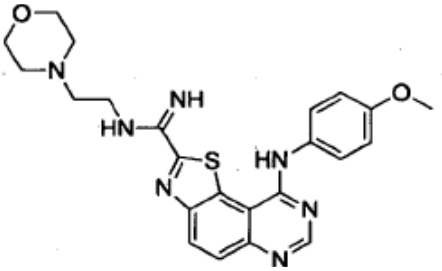
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda y N-aminoetilpirrolidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 47 %; sólido anaranjado; punto de fusión 134 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2957, 2798, 1643, 1615, 1573, 1504, 1379, 1341, 1284, 1237, 1147, 1086, 1033, 962, 880, 833; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,67 (m, 4H), 1,85 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{23}H_{26}N_7OS$ ($M+H^+$): 448,1920, encontrado 448,1926.

N-Bencil-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 25



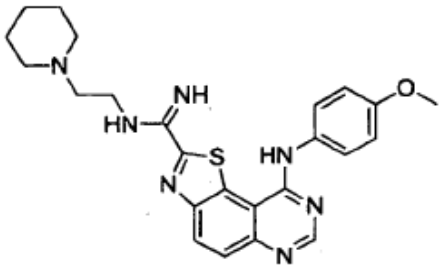
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda y bencilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 28 %; sólido amarillo; punto de fusión 130 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3362, 3028, 2832, 1640, 1598, 1572, 1509, 1377, 1356, 1299, 1238, 1177, 1084, 1030, 962, 833; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,35 (m, 4H), 7,26 (m, 3H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{24}H_{21}N_6OS$ ($M+H^+$): 441,1498, encontrado 441,1507.

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 26



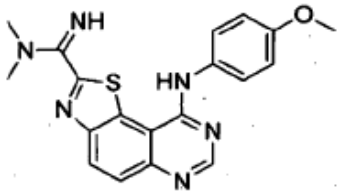
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda y N-aminoetilmorfolina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 41 %; sólido amarillo; punto de fusión 131 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3362, 3175, 2920, 2852, 1643, 1567, 1504, 1469, 1386, 1234, 1111, 1032, 964, 836; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,37 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,48 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,62 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{23}H_{26}N_7O_2S$ ($M+H^+$): 464,1869, encontrado 464,1874.

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 27



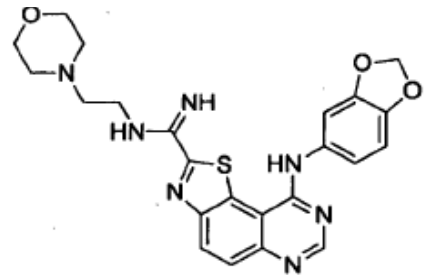
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda y N-aminoetilpiperidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 3:7). Rendimiento: 43 %; sólido amarillo; punto de fusión 132 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2933, 2852, 1640, 1613, 1572, 1507, 1376, 1349, 1302, 1283, 1237, 1155, 1124, 1035, 962, 833; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,56 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,52 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{24}H_{28}N_7OS$ ($M+H^+$): 462,2076, encontrado 462,2098.

9-(4-Metoxifenilamino)-N,N-dimetiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 28



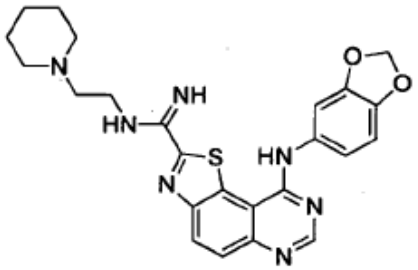
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda y dimetilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 67 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión 152 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3139, 2924, 1681, 1644, 1571, 1509, 1383, 1347, 1286, 1237, 1176, 1031, 966, 834; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,15 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,13 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_6OS$ ($M+H^+$): 379,1341, encontrado 379,1333.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 29



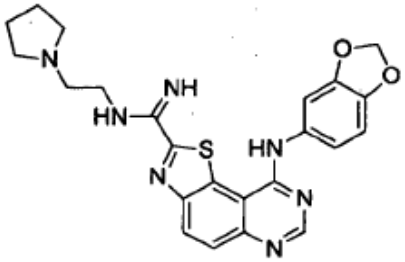
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIfa y N-aminoetilmorfolina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 41 %; sólido amarillo; punto de fusión 169 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3324, 2965, 2901, 2861, 2812, 1641, 1616, 1587, 1503, 1468, 1382, 1353, 1304, 1271, 1232, 1180, 1148, 1114, 1067, 1036, 969, 935, 839; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,33 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,96 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,55 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,75 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,61 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{23}H_{24}N_7O_3S$ ($M+H^+$): 478,1661, encontrado 478,1649.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 30



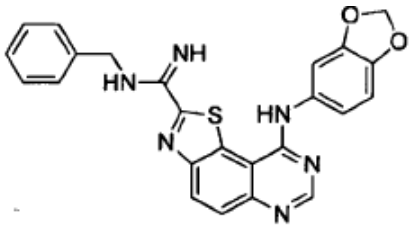
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIfa y N-aminoetilpiperidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 3:7). Rendimiento: 34 %; sólido amarillo; punto de fusión 170 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3350, 2936, 2773, 2482, 2061, 1641, 1613, 1585, 1503, 1462, 1374, 1337, 1304, 1229, 1176, 1141, 1121, 1037, 983, 962, 931, 855, 832; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,33 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,99 (s, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,57 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,50 (m, 2H); HRMS calculado para $C_{24}H_{26}N_7O_2S$ ($M+H^+$): 476,1869, encontrado 476,1883.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 31



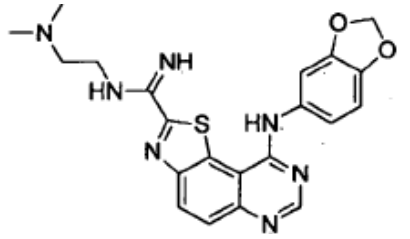
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIfa y N-aminoetilpirrolidina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 48 %; sólido amarillo; punto de fusión 172 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2906, 2803, 1643, 1614, 1573, 1500, 1467, 1377, 1347, 1305, 1265, 1228, 1175, 1121, 1036, 966, 933, 833; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,27 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,97 (s, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,67 (m, 4H), 1,83 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{23}H_{24}N_7O_2S$ ($M+H^+$): 462,1712, encontrado 462,1736.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-benciltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 32



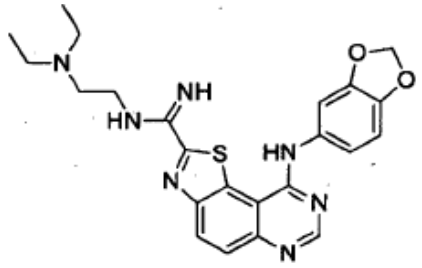
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIfa y bencilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 21 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2886, 2447, 1641, 1597, 1497, 1466, 1413, 1384, 1353, 1307, 1266, 1229, 1178, 1122, 1105, 1036, 967, 934, 861, 833; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,27 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,86 (m, 4H), 6,75 (m, 3H), 6,63 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,97 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{24}H_{19}N_6O_2S$ ($M+H^+$): 455,1290, encontrado 455,1287.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 33



Preparada a partir del carbonitrilo VIIIfa y 2-dimetilaminoetilamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 10 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3391, 2923, 2852, 1643, 1615, 1538, 1498, 1467, 1383, 1346, 1302, 1263, 1229, 1178, 1118, 1035, 965, 933, 856, 835; $^1$H NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,17 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,91 (s, 2H), 3,43 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,69 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,33 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_7O_2S$ ($M+H^+$): 436,1556, encontrado 436,1549.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 34

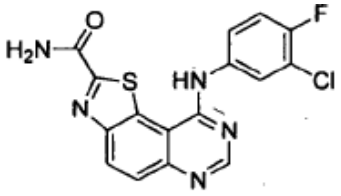


Preparada a partir del carbonitrilo VIIIfa y dietiletilendiamina. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 66 %; sólido amarillo; punto de fusión 144 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3333, 2970, 2920, 2832, 1641, 1614, 1585, 1502, 1463, 1421, 1378, 1348, 1303, 1231, 1179, 1145, 1122, 1088, 1037, 965, 933, 858, 831; $^1$H NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,23 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,94 (s, 2H), 3,42 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,83 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,68 (q, 4H, J = 7 Hz), 1,10 (t, 6H, J = 7 Hz); HRMS calculado para $C_{23}H_{26}N_7O_2S$ ($M+H^+$): 464,1869, encontrado 464,1896.

2) Procedimiento general para la síntesis de las amidas 35 a 40

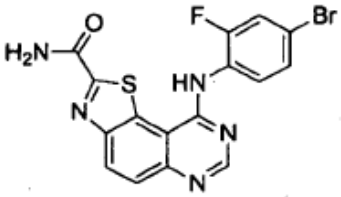
Una mezcla en agitación de carbonitrilo (0,13 mmol) y NaOH (solución 2,5 N, 50 µL) en butanol (2,5 mL) se irradió con microondas a 117 ºC durante 30 min. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida para obtener las amidas 37 a 43.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 35



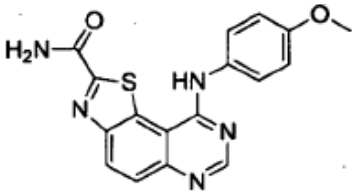
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIaa. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 98 %; sólido anaranjado; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3453, 1684, 1624, 1601, 1576, 1534, 1506, 1487, 1376, 1348, 1282, 1260, 1209, 1124, 1085, 1057, 993, 969, 825, 810; $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −129,1; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,26-8,21 (m, 2H), 8,12 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 9,0 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_{10}N_5OSClF$ ($M+H^+$): 374,0279, encontrado 374,0280.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 36



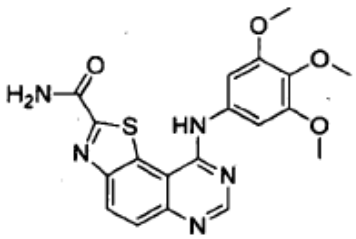
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIba. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 71 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 1682, 1645, 1615, 1575, 1557, 1486, 1347, 1254, 1200, 1158, 1118, 1074, 993, 967, 941, 865, 819; $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,5; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (t, 1H, J = 9,0 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_{10}N_5OSBrF$ ($M+H^+$): 417,9769, encontrado 417,9769.

9-(4-Metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 37



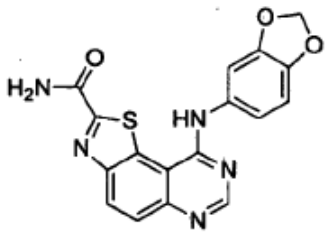
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIda. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 98 %; sólido anaranjado; punto de fusión 213 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3409, 1691, 1638, 1600, 1572, 1509, 1431, 1380, 1349, 1325, 1301, 1237, 1177, 1123, 1085, 1032, 964, 835, 814; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,37 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,74 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 352,0868, encontrado 352,0879.

9-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 38



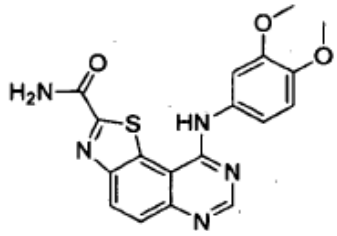
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIea. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 98 %; sólido anaranjado; punto de fusión 202 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3466, 2938, 1692, 1641, 1582, 1503, 1413, 1352, 1306, 1225, 1123, 1003, 952, 826; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,17 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,59 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,76 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_5O_4S$ ($M+H^+$): 412,1080, encontrado 412,1076.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 39



Preparada a partir del carbonitrilo VIIIfa. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 31 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3291, 2915, 1648, 1576, 1532, 1497, 1476, 1376, 1351, 1323, 1272, 1191, 1104, 1035, 965, 923, 830, 815; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,49 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H, $J_1$ = 2 Hz, $J_2$ = 9 Hz), 6,73 (dd, 1H, $J_1$ = 2 Hz, $J_2$ = 9 Hz), 5,88 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 366,0661, encontrado 366,0658.

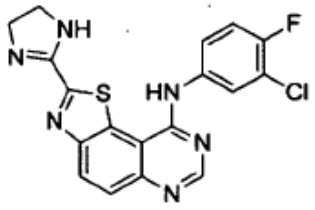
9-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 40



Preparada a partir del carbonitrilo VIIIia. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 9:1). Rendimiento: 5 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3442, 3275, 2932, 2833, 1638, 1582, 1504, 1463, 1377, 1260, 1226, 1126, 1023, 966, 934, 848, 803; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,48 (s, 1H, NH), 8,38 (d, 1H, J = 9

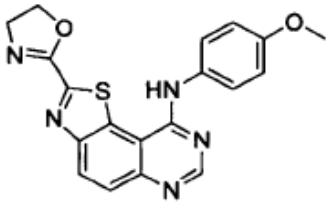
Hz), 8,03 (m, 2H, $NH_2$), 7,72 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,81 (m, 2H, $NH_2$), 3,76 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 382,0974, encontrado 382,0958.

3) Síntesis de imidazolina: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)tiazolo[5,4-f]quinazolin-9-amina 41



Una mezcla en agitación de carbonitrilo VIIIaa (0,14 mmol) y etilendiamina (5,6 mmol) en THF seco (7 mL) se irradió con microondas a 116 ºC durante 30 min. Se disolvió la mezcla en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y el disolvente se separó a vacío para obtener el compuesto 41 esperado (31,1 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2924, 1629, 1587, 1493, 1349, 1286, 1258, 1205, 1149, 1080, 1052, 966, 883, 836, 814; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −125,6; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,30 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,33 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,36-7,21 (m, 1H) 3,69 (s, 4H); HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_6SClF$ ($M+H^+$): 399,0595, encontrado 399,0602.

4) Síntesis de oxazol: 2-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-N-(4-metoxifenil)tiazolo[5,4-f]quinazolin-9-amina 42

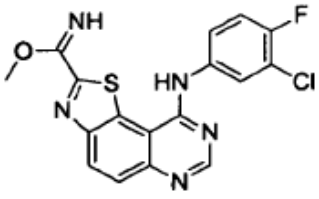


Una mezcla en agitación de carbonitrilo VIIIda (0,15 mmol) y etanolamina (6,0 mmol) en THF seco (2 mL) se irradió con microondas a 170 ºC durante 30 min. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM-MeOH, 8:2) para obtener el compuesto 42 esperado (49,0 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; punto de fusión 162 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3150, 1639, 1617, 1571, 1500, 1376, 1236, 1166, 1030, 967, 825; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,86-3,81 (m, 5H) 3,59 (t, 2H, J = 5,4 Hz); HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 378,1025, encontrado 378,1024.

5) Procedimiento general para la síntesis de los imidatos 43 a 80

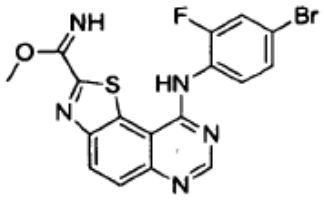
Una mezcla en agitación de carbonitrilo (0,13 mmol) y $NaOCH_3$ (solución 0,5 M en MeOH, 130 µL) en metanol (4 mL) se irradió con microondas a 65 ºC durante 30 min. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida para obtener los imidatos 43 a 80.

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 43



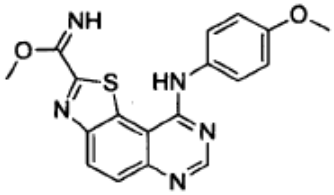
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIaa. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 98 %; sólido anaranjado; punto de fusión 212 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 1642, 1559, 1479, 1352, 1260, 1201, 1156, 1073, 942, 817; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −126,9; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OSClF$ ($M+H^+$): 388,0435, encontrado 388,0447.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 44



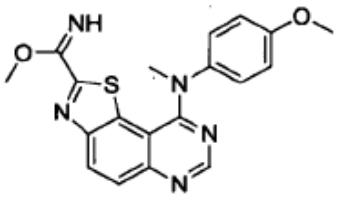
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIba. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 94 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2950, 1638, 1617, 1595, 1555, 1507, 1479, 1434, 1398, 1352, 1325, 1288, 1224, 1197, 1159, 1115, 1070, 988, 965, 942, 882, 818; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −119,8; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OSBrF$ ($M+H^+$): 431,9930, encontrado 431,9937.

9-(4-Metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 45



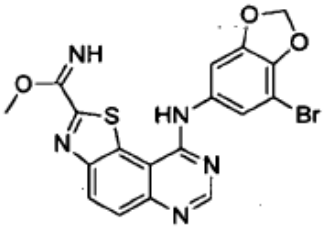
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIda. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 5:5). Rendimiento: 82 %; sólido anaranjado; punto de fusión 241 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2833, 2354, 1644, 1614, 1567, 1504, 1439, 1397, 1373, 1349, 1325, 1286, 1240, 1215, 1181, 1155, 1104, 1069, 1033, 965, 935, 859, 832, 814; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,09 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_5O_2S$ (M+H+): 366,1025, encontrado 366,1034.

9-((4-Metoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 46



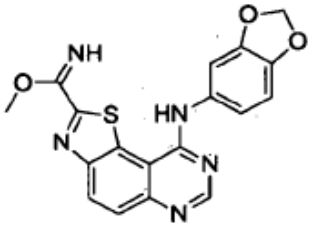
Preparado a partir del carbonitrilo IXb. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 9:1). Rendimiento: 93 %; sólido amarillo; punto de fusión 248 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3267, 3057, 2929, 2837, 1736, 1654, 1613, 1555, 1493, 1434, 1404, 1369, 1330, 1268, 1240, 1219, 1146, 1100, 1058, 1033, 982, 939, 886, 835, 811; $^1H$ NMR (300 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 380,1181, encontrado 380,1179.

9-(7-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 47



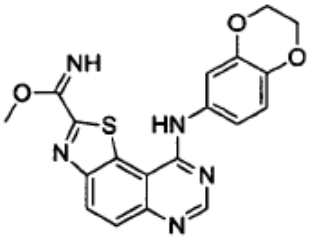
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIga. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 77 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3248, 2919, 2406, 1647, 1617, 1575, 1560, 1519, 1504, 1487, 1424, 1375, 1334, 1300, 1264, 1178, 1147, 1114, 1036, 960, 925, 843; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,44 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,26 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_5O_3SBr$ (M+H+): 457,9922, encontrado 457,9937.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 48



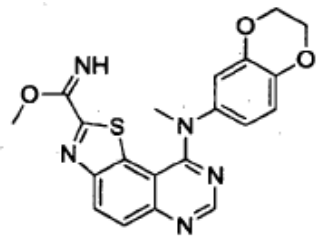
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIha. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 92 %; sólido amarillo; punto de fusión 232 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3287, 2902, 1648, 1617, 1575, 1528, 1499, 1483, 1452, 1432, 1385, 1322, 1272, 1196, 1125, 1043, 936, 885, 834, 817; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,36 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,74 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,96 (s, 2H), 4,05 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 380,0817, encontrado 380,0805.

9-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 49



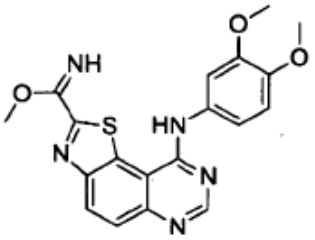
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIha. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 80 %; sólido amarillo; punto de fusión 194 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3575, 3063, 1647, 1578, 1499, 1439, 1347, 1302, 1241, 1199, 1156, 1122, 1062, 948, 915, 836; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,40 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,67 (m, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 394,0974, encontrado 394,0954.

9-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 50



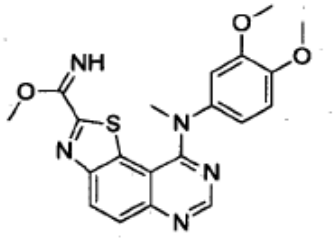
Preparado a partir del carbonitrilo IXc. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 9:1). Rendimiento: 66 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3298, 2973, 2875, 1642, 1620, 1555, 1484, 1435, 1408, 1360, 1298, 1273, 1242, 1203, 1162, 1146, 1065, 939, 878, 847; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,45 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,83 (m, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{20}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 408,1130, encontrado 408,1111.

9-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 51



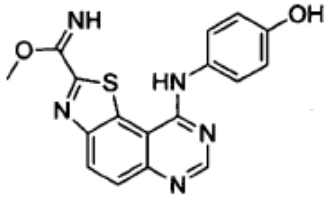
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIia. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 89 %; sólido amarillo; punto de fusión 218 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3289, 2921, 2852, 1651, 1613, 1583, 1505, 1466, 1432, 1376, 1348, 1309, 1261, 1226, 1195, 1164, 1146, 1128, 1075, 1027, 968, 945, 924, 854, 832; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,44 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,75 (dd, 1H, $J_1$ = 2,1 Hz, $J_2$ = 8,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 396,1130, encontrado 396,1119.

9-((3,4-Dimetoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 52



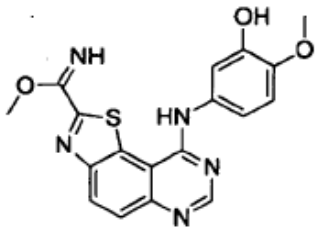
Preparado a partir del carbonitrilo IXa. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 9:1). Rendimiento: 73 %; sólido amarillo; punto de fusión 220 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3298, 2986, 2832, 1644, 1619, 1555, 1492, 1434, 1361, 1253, 1228, 1162, 1142, 1127, 1069, 1026, 953, 927, 832, 800; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,84 (dd, 1H, $J_1$ = 2,1 Hz, $J_2$ = 8,4 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 9H); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 396,1130, encontrado 396,1119.

9-(4-Hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 53



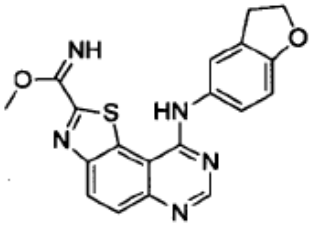
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIja. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 81 %; sólido amarillo; punto de fusión 196 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2953, 2852, 1644, 1619, 1573, 1508, 1477, 1372, 1326, 1235, 1164, 1100, 1077, 968, 940, 835; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,38 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,04 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 2H), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 352,0868, encontrado 352,0873.

9-(3-Hidroxi-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 54



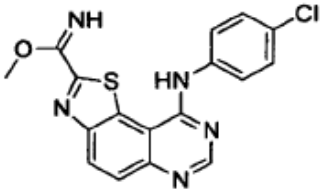
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIka. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento cuantitativo; sólido amarillo; punto de fusión 216 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3289, 2921, 2852, 1643, 1611, 1578, 1505, 1441, 1379, 1348, 1281, 1245, 1154, 1128, 1077, 1027, 957, 834; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,40 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,65-6,55 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 382,0974, encontrado 382,0957.

9-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 55



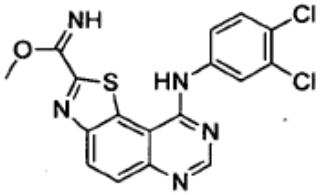
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIa. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 66 %; sólido amarillo; punto de fusión 202 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3291, 3053, 2911, 1641, 1611, 1573, 1508, 1482, 1437, 1355, 1333, 1287, 1226, 1196, 1158, 1092, 1067, 985, 942, 821; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,39 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,12 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 4,53 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,19 (t, 2H, J = 8,7 Hz); HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_5O_2S$ ($M+H^+$): 378,1025, encontrado 378,1006.

9-(4-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 56



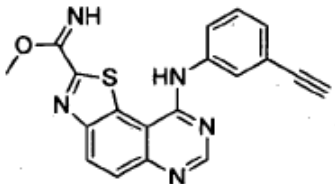
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIma. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 62 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2948, 1644, 1604, 1557, 1509, 1481, 1435, 1401, 1356, 1285, 1240, 1159, 1094, 1074, 992, 943, 816; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,42 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,20 (m, 2H), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_5OSCl$ ($M+H^+$): 370,0529, encontrado 370,0521.

9-(3,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 57



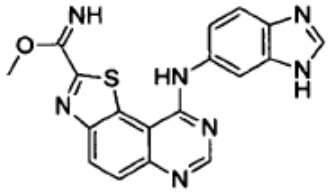
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIna. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 45 %; sólido amarillo; punto de fusión 230 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3296, 2920, 1640, 1608, 1588, 1551, 1507, 1491, 1469, 1437, 1397, 1356, 1284, 1158, 1129, 1073, 1023, 942, 860, 821; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,42 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,22 (m, 1H), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OSCl_2$ ($M+H^+$): 404,0140, encontrado 404,0135.

9-(3-Etinilfenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 58



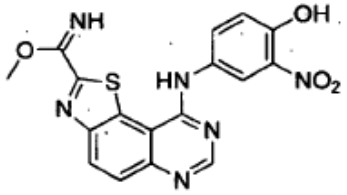
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIoa. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 68 %; sólido amarillo; punto de fusión 220 ºC; sólido amarillo; punto de fusión 220 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3293, 2950, 1731, 1644, 1613, 1552, 1489, 1437, 1353, 1286, 1157, 1070, 968, 941, 871, 822; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,43 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26-7,16 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{19}H_{14}N_5OS$ ($M+H^+$): 360,0919, encontrado 360,0908.

9-(1H-Benzo[d]imidazol-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 59



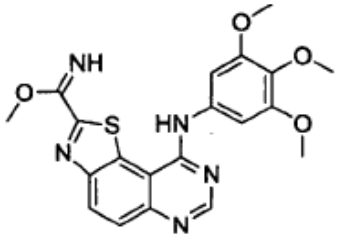
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIpa. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 8:2). Rendimiento: 57 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3094, 1641, 1615, 1573, 1479, 1380, 1343, 1294, 1199, 1141, 1070, 947, 824; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46-8,36 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,54 (m, 1H), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_7OS$ ($M+H^+$): 376,0981, encontrado 376,0974.

9-(4-Hidroxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 60



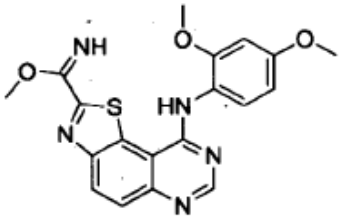
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIqa. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 34 %; sólido anaranjado; punto de fusión 210 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2957, 2911, 1724, 1622, 1560, 1520, 1476, 1379, 1310, 1243, 1156, 1070, 971, 945, 820; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,30 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,18 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,96 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_6O_4S$ ($M+H^+$): 397,0719, encontrado 397,0710.

9-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 61



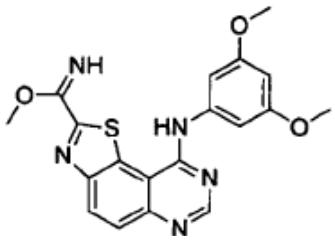
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIea. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 87 %; sólido amarillo; punto de fusión 254 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3291, 2941, 2833, 1640, 1583, 1496, 1434, 1415, 1337, 1228, 1164, 1143, 1116, 1073, 993, 975, 954, 861, 844, 822; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,34 (s, 1H, NH), 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,37 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,67 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{20}H_{20}N_5O_4S$ ($M+H^+$): 426,1236, encontrado 426,1240.

9-(2,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 62



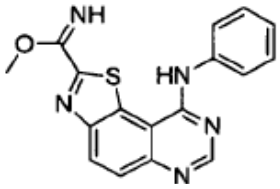
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIra. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 71 %; sólido verde pálido; punto de fusión 245 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3380, 3277, 2999, 2942, 2828, 1654, 1608, 1566, 1545, 1526, 1506, 1455, 1431, 1332, 1276, 1204, 1152, 1123, 1097, 1063, 1026, 993, 963, 942, 916; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,33 (s, 1H, NH), 8,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,88 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 396,1130, encontrado 396,1124.

9-(3,5-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 63



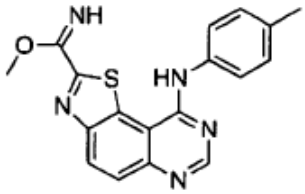
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIsa. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 58 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión 259 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3237, 2955, 2929, 1731, 1660, 1579, 1495, 1440, 1368, 1347, 1301, 1250, 1189, 1149, 1107, 1058, 973, 953, 856, 824; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,34 (s, 1H, NH), 8,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,25 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (s, 6H); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 396,1130, encontrado 396,1128.

9-(Fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 64



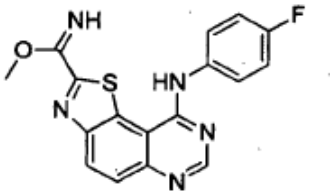
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIta. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 52 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3294, 3147, 2950, 2877, 1727, 1640, 1609, 1570, 1552, 1507, 1480, 1434, 1351, 1284, 1210, 1153, 1067, 990, 965, 939, 869, 819; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,32 (s, 1H, NH), 8,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_5OS$ ($M+H^+$): 336,0919, encontrado 336,0904.

9-(p-Tolilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 65



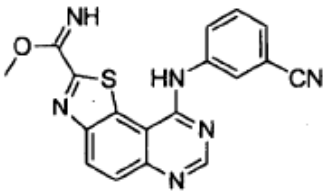
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIua. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 88 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3292, 3148, 2848, 1725, 1641, 1600, 1557, 1488, 1434, 1351, 1283, 1155, 1068, 990, 966, 939, 820, 804; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,33 (s, 1H, NH), 8,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,20 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_5OS$ ($M+H^+$): 350,1076, encontrado 350,1072.

9-(4-Fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 66



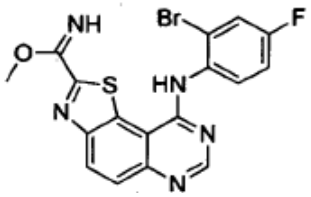
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIva. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 77 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3416, 3298, 3226, 3150, 2950, 1731, 1641, 1611, 1574, 1558, 1506, 1490, 1434, 1400, 1355, 1329, 1285, 1226, 1157, 1103, 1072, 994, 968, 943, 819; $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,8; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,33 (s, 1H, NH), 8,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,19 (m, 4H), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_5OSF$ ($M+H^+$): 354,0825, encontrado 354,0811.

9-(3-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 67



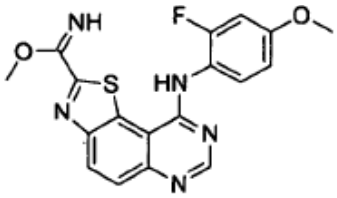
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIca. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 33 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3272, 2235, 1722, 1638, 1615, 1581, 1571, 1491, 1437, 1143, 1109, 1067, 989, 968, 943, 885, 840; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,34 (s, 1H, NH), 8,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,61 (m, 4H), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_6OS$ ($M+H^+$): 361,0872, encontrado 361,0862.

9-(2-Bromo-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 68



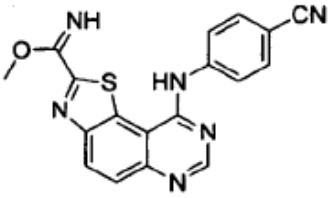
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIwa. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 69 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3150, 3063, 2955, 1726, 1644, 1598, 1566, 1508, 1472, 1436, 1397, 1353, 1324, 1282, 1260, 1185, 1155, 1071, 939, 853, 812; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,32; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,34 (s, 1H, NH), 8,46 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 3,93 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OSBrF$ ($M+H^+$): 431,9930, encontrado 431,9909.

9-(2-Fluoro-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 69



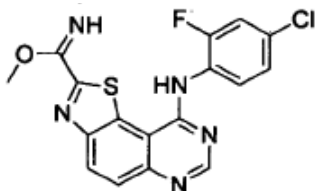
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIxa. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 82 %; sólido amarillo; punto de fusión 224 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3150, 2950, 1645, 1601, 1570, 1488, 1435, 1355, 1322, 1285, 1269, 1203, 1155, 1096, 1069, 1032, 939, 819; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,44; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,33 (s, 1H, NH), 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,19 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_5O_2SF$ ($M+H_+$): 384,0930, encontrado 384,0925.

9-(4-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 70



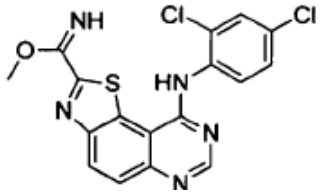
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIya. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 52 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3264, 2215, 1655, 1625, 1591, 1561, 1493, 1435, 1385, 1335, 1272, 1227, 1146, 1069, 995, 938, 848, 815; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,32 (s, 1H, NH), 8,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_6OS$ ($M+H^+$): 361,0872, encontrado 361,0863.

9-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 71



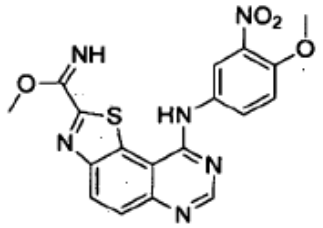
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIza. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 58 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2953, 1641, 1600, 1553, 1507, 1481, 1397, 1355, 1287, 1198, 1159, 1120, 1072, 944, 899, 818; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −120,1; $^{1}H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,34 (s, 1H, NH), 8,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,24 (m, 2H), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OSClF$ ($M+H^+$): 388,0435, encontrado 388,0426.

9-(2,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 72



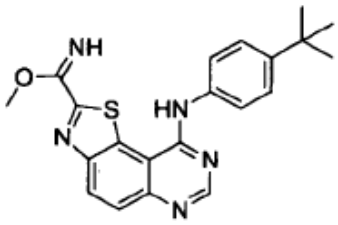
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIab. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 81 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2953, 1727, 1641, 1586, 1507, 1488, 1464, 1394, 1354, 1284, 1158, 1099, 1073, 1054, 941, 860, 816; $^{1}H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,34 (s, 1H, NH), 8,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,93 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OSCl_2$ ($M+H^+$): 404,0140, encontrado 404,0146.

9-(4-Metoxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 73



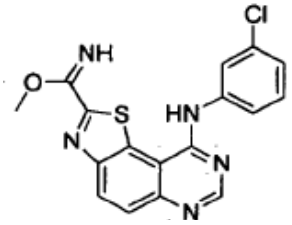
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIbb. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-MeOH, 95:5). Rendimiento: 59 %; sólido amarillo; punto de fusión 214 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 1731, 1643, 1603, 1520, 1489, 1438, 1345, 1266, 1158, 1072, 1014, 946, 870, 821, 810; $^{1}H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,32 (s, 1H, NH), 8,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_6O_4S$ ($M+H^+$): 411,0876, encontrado 411,0869.

9-(4-*terc*-Butilfenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 74



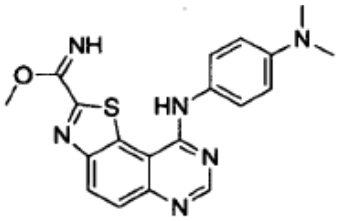
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIcb. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 69 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3267, 2939, 1731, 1644, 1599, 1580, 1493, 1342, 1269, 1248, 1161, 1114, 1066, 988, 965, 941, 899, 838; $^{1}H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,31 (s, 1H, NH), 8,39 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); HRMS calculado para $C_{22}H_{22}N_5OS$ ($M+H^+$): 392,1545, encontrado 392,1539.

9-(3-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 75



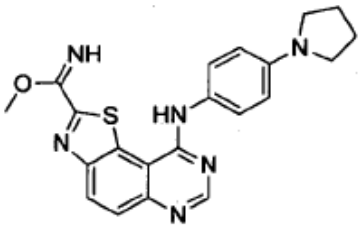
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIdb. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 78 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión 235 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3293, 2950, 1639, 1593, 1550, 1507, 1470, 1437, 1355, 1286, 1157, 1070, 994, 968, 943, 876, 821; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,32 (s, 1H, NH), 8,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_5OSCl$ ($M+H^+$): 370,0529, encontrado 370,0524.

9-(4-(Dimetilamino)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 76



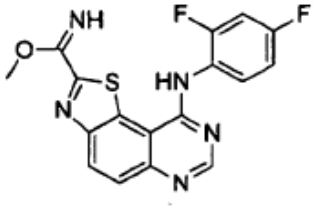
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIeb. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 94 %; sólido beige; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3288, 2945, 1629, 1608, 1577, 1520, 1496, 1444, 1337, 1291, 1275, 1209, 1183, 1167, 1068, 968, 943, 820; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,35 (s, 1H, NH), 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 2,99 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_6OS$ ($M+H^+$): 379,1341, encontrado 379,1330.

9-(4-(Pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 77



Preparado a partir del carbonitrilo VIIIfb. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 75 %; sólido beige; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3293, 2847, 1632, 1608, 1577, 1520, 1491, 1444, 1388, 1293, 1265, 1209, 1178, 1163, 1107, 1062, 968, 927, 820, 806; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,35 (s, 1H, NH), 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 1,98 (m, 4H); HRMS calculado para $C_{21}H_{21}N_6OS$ ($M+H^+$): 405,1457, encontrado 405,1452.

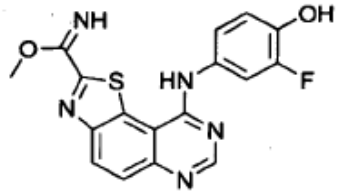
9-(2,4-Difluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 78



Preparado a partir del carbonitrilo VIIIgb. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 71 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 1644, 1608, 1574, 1556, 1509, 1488, 1435, 1357, 1285, 1260, 1188, 1140, 1073, 963, 943, 843, 819; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −117,6, −118,8; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-

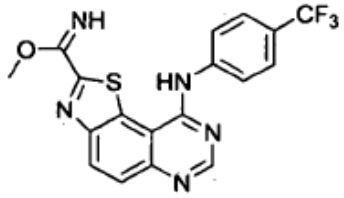
$d_6$) δ 9,34 (s, 1H, NH), 8,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,94 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_5OSF_2$ ($M+H^+$): 372,0731, encontrado 372,0725.

9-(3-Fluoro-4-hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 79



Preparado a partir del intermedio VIIIhb. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 70 %; pale sólido de color marrón; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3374, 1729, 1652, 1626, 1585, 1519, 1465, 1386, 1352, 1302, 1241, 1209, 1156, 1111, 978, 856, 827; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −138,5; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,04-6,91 (m, 3H), 3,95 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_5O_2SF$ ($M+H^+$): 370,0774, encontrado 370,0762.

9-(4-(Trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 80

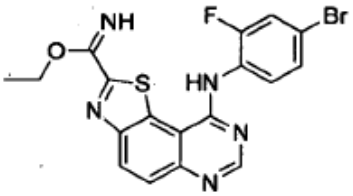


Preparado a partir del intermedio VIIIib. Eluyente de cromatografía rápida (EtOAc). Rendimiento: 53 %; sólido amarillo pálido; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3277, 1643, 1601, 1588, 1561, 1509, 1493, 1324, 1284, 1151, 1104, 1065, 1015, 966, 937, 829, 809; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −59,95; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,69 (d, 3H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 3,93 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_5OSF_3$ ($M+H^+$): 404,0736, encontrado 404,0742.

6) Procedimiento general para la síntesis de los etilimidatos 81 y 82

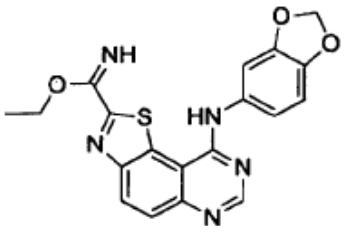
Se irradió con microondas a 80 ºC durante 30 min, una mezcla en agitación de carbonitrilo (0,13 mmol) y $NaOCH_2CH_3$ (solución 0,5 M en EtOH, 130 µL) en etanol (4 mL). Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida para obtener los imidatos 81 y 82.

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de etilo 81



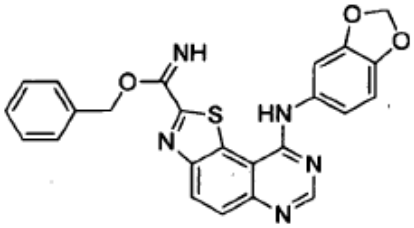
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIba. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 2:8). Rendimiento: 64 %; sólido amarillo; punto de fusión 220 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3658, 3072, 2360, 1638, 1582, 1494, 1377, 1333, 1309, 1260, 1225, 1197, 1167, 1120, 1088, 1025, 966, 932, 882, 830; $^{19}F$ NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ −122,4; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,20 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 4,38 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,37 (t, 3H, J = 7,0 Hz); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_5OSBrF$ ($M+H^+$): 446,0086, encontrado 446,0082.

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-j]quinazolina-2-carbimidato de etilo 82



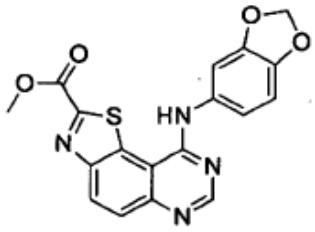
Preparado a partir del carbonitrilo VIIIfa. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 79 %; sólido amarillo; punto de fusión 193 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3286, 2892, 1722, 1654, 1626, 1579, 1497, 1484, 1465, 1372, 1334, 1242, 1230, 1184, 1159, 1128, 1036, 966, 923, 824; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,39 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,76-6,46 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,38 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 6,9 Hz); HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_5O3S$ ($M+H^+$): 394,0974, encontrado 394,0967.

7) Síntesis de bencilimidato: 9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de bencilo 83



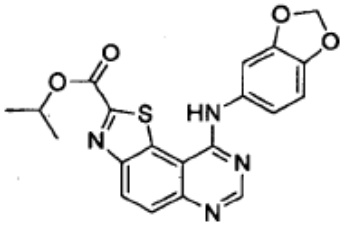
Una mezcla en agitación del carbonitrilo VIIIfa (0,05 g, 0,14 mmol) y $NaOCH_2Ph$ (solución 1,0 M en alcohol bencílico, 70 µL) en alcohol bencílico (3 mL) se irradió con microondas a 100 ºC durante 30 min. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (EtOAc) para obtener el imidato 83 como un sólido amarillo (0,018 g, 28 % de rendimiento); punto de fusión 182 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3375, 2228, 1726, 1644, 1613, 1575, 1473, 1378, 1327, 1244, 1192, 1151, 1036, 922, 833; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,43-7,34 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,78 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,45 (s, 2H); HRMS calculado para $C_{24}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 456,1130, encontrado 456,1128.

8) Síntesis del éster metílico: 9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxilato de metilo 84



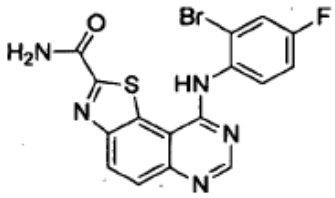
Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-j]quinazolina-2-carbimidato de metilo 48 (0,017 mmol) y 5 mL de MeOH/$H_2O$+TFA(0,1 %) (60/40) bajo argón. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5) para obtener el éster 84 (5,9 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3287, 2902, 1648, 1617, 1575, 1528, 1499, 1483, 1452, 1432, 1385, 1322, 1272, 1196, 1125, 1043, 936, 885, 834, 817; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,94 (s, 2H), 4,05 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_4O_4S$ ($M+H^+$): 381,0658, encontrado 381,0651.

9) Síntesis de imidato de isopropilo: 9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de isopropilo 85



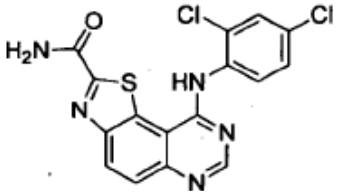
Una mezcla en agitación del carbonitrilo VIIIfa (0,078 g, 0,22 mmol) y KOH (solución 2,5 N, 78 µL) en isopropanol (3,9 mL) se irradió con microondas a 100 ºC durante 2 h. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5) para obtener el imidato 85 como un sólido amarillo (0,024 g, 27 % de rendimiento); punto de fusión 225 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3267, 2977, 2876, 1638, 1613, 1572, 1489, 1475, 1450, 1382, 1369, 1317, 1272, 1244, 1189, 1142, 1112, 1036, 924, 885, 828, 808; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,75-6,55 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 5,32-5,24 (m, 1H), 1,38 (d, 6H, J = 6,0 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H^+$): 408,0962, encontrado 408,0956.

10) Síntesis de carboxamida: 9-((2-bromo-4-fluorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 86



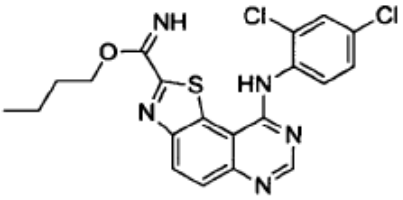
Preparada a partir del carbonitrilo VIIIwa siguiendo el procedimiento descrito para las carboxamidas 35-40. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 44 %; sólido amarillo; punto de fusión 210 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3150 (NH), 2920, 1736 (CO), 1671, 1636, 1606, 1579, 11491, 11460, 1410, 1384, 1254, 1209, 1158, 966, 832, 779; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H); HRMS calculado para $C_{16}H_{10}N_5OSBrF$ ($M+H^+$): 417,9773, encontrado 417,9760.

11) Síntesis de carboxamida: 9-((2,4-diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 87



Preparada a partir del carbonitrilo VIIIab siguiendo el procedimiento descrito para las carboxamidas 35-40. Eluyente de cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 5:5). Rendimiento: 22 %; sólido amarillo; punto de fusión > 260 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 3150 (NH), 1701 (CO), 1587, 1505, 1470, 1384, 1283, 1099, 808; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 9 Hz).

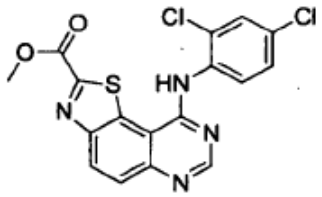
12) Síntesis de 9-((2,4-diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de butilo 88



Una mezcla en agitación de carbonitrilo VIIIab (0,05 g, 0,13 mmol) y NaOH (solución 2,5 M en agua, 50 µL) en butanol (2,5 mL) se irradió con microondas a 117 ºC durante 30 min. Se separó el disolvente a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM-EtOAc, 7:3) para obtener el imidato 88 como un sólido amarillo (0,058 g, 33 % de rendimiento); punto de fusión 178 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 2965, 1641 (CO), 1578, 1557, 1504, 1458, 1370, 1325, 1284, 1152, 1099, 1071, 962, 811; $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,28 (s, 1H, NH), 8,45 (d, 1H,

J = 9,0 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 9,0 y J = 2,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,77 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,47 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,0 Hz); HRMS calculado para $C_{20}H_{18}N_5OSCl_2$ ($M+H^+$): 446,0609, encontrado 446,0618.

12) Síntesis de éster metílico: 9-((2,4-diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxilato de metilo 89



Una mezcla de 9-(2,4-diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 72 (0,04 g, 0,01 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 1 mL) y 1 mL de $H_2SO_4$ diluido (0,5 mL en 10 mL de agua) se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y el precipitado formado se filtró y se lavó con agua. El residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM-MeOH, 9:1) para obtener el éster 89 (19,4 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo; punto de fusión 202 ºC; IR (KBr) $\nu_{max}/cm^{-1}$ 1742 (CO), 1584, 1552, 1501, 1482, 1470, 1391, 1296, 1245, 1099, 1080, 1055, 936, 858, 827, 808; $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,15 (s, 1H),), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,99 (s, 3H).

Ejemplo 2: Actividad biológica

La actividad biológica de los compuestos de la fórmula (I) se evaluó utilizando un ensayo funcional *in vitro*.

Ensayos de quinasas

Los ensayos de las quinasas DYRK1A y DYRK1B para determinar los valores de $IC_{50}$ fueron realizados por la Reaction Biology Corporation utilizando la tecnología HotSpot (www.reactionbiology.com, Malvern, PA.). La reacción de quinasa con un par específico de quinasa/sustrato junto con los cofactores requeridos se llevó a cabo en Hepes 20 mM pH 7,5, $MgCl_2$10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, BSA a 0,02 mg/ml, $Na_3VO_4$ 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1 %. Se incubó la quinasa recombinante purificada con diluciones al triple seriadas de los compuestos de ensayo partiendo de una concentración final de 10 µM. Se inició la reacción por adición de una mezcla de ATP (Sigma, St. Louis Mo.) y $^{33}P$ ATP (Perkin Elmer, Waltham Mass.) a una concentración final de 10 µM y se realizó a temperatura ambiente durante 120 min, seguido por la aplicación de la reacción sobre un papel de filtro de intercambio iónico P81 (Whatman Inc., Piscataway, N.J.). Se separó el fosfato no unido mediante un lavado extensivo de los filtros en ácido fosfórico al 0,75 %. Se ajustaron las curvas dosis-respuesta utilizando el software Prism 5.0 de Graph-Pad Software.

Resultados

Los resultados se indican en la tabla 2.

Tabla 2

| | $IC_{50}$ nM | | | $IC_{50}$ nM | |
|---|---|---|---|---|---|
| Compuesto número | DYRK1A | DYRK1B | Compuesto número | DYRK1A | DYRK1B |
| 23 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | | 35 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | |
| 25 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | | 43 | 1 < $IC_{50}$ < 1000 | |
| 29 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | | 7 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | |
| 30 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | | 28 | 1 < $IC_{50}$ < 1000 | |
| 31 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | | 38 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | |
| 33 | 431,2 | | 47 | 2,76 | 3,66 |
| 34 | 1000 < $IC_{50}$ < 10000 | | 39 | 1 < $IC_{50}$ < 1000 | |
| 14 | 146,6 | | 84 | 1 < $IC_{50}$ < 1000 | |

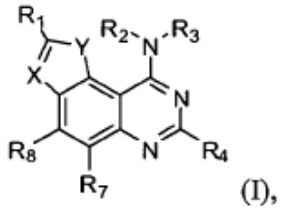
| | $IC_{50}$ nM | |
|---|---|---|
| Compuesto número | DYRK1A | DYRK1B |
| 16 | $1000 < IC_{50} < 10000$ | |
| 81 | 33,2 | 34,4 |
| 19 | $1000 < IC_{50} < 10000$ | |
| 44 | 3,60 | 6,55 |
| 36 | 194,4 | |
| 45 | 13,08 | 19,22 |
| 37 | 142,5 | |
| 56 | 1,13 | 4,74 |
| 57 | 66,82 | 99,34 |
| 58 | 40,76 | 46,29 |
| 59 | 4,44 | 4,65 |
| 60 | 4,91 | 5,68 |
| 46 | 79,85 | 84,94 |
| 52 | 3768,00 | 4458,00 |
| 61 | 436,10 | 485,80 |
| 42 | 11000,00 | 18720,00 |
| 62 | 9,53 | 11,13 |
| 63 | 298,90 | 530,90 |
| 64 | 1,81 | 3,48 |
| 65 | 0,98 | 2,83 |
| 66 | 6,06 | 9,64 |
| 67 | 42,70 | 71,98 |
| 68 | 0,16 | 0,24 |
| 69 | 0,36 | 0,59 |
| 70 | 3,89 | 7,69 |

| | $IC_{50}$ nM | |
|---|---|---|
| Compuesto número | DYRK1A | DYRK1B |
| 48 | 1,65 | 4,20 |
| 49 | 8,00 | 17,60 |
| 51 | 128,80 | 160,6 |
| 53 | $1 < IC_{50} < 1000$ | |
| 40 | $1000 < IC_{50} < 10000$ | |
| 54 | 4,25 | |
| 55 | 17,48 | |
| 71 | 0,99 | 1,63 |
| 72 | 0,22 | 0,28 |
| 73 | 123,50 | 599,80 |
| 74 | 39,03 | 93,84 |
| 83 | 33,93 | 37,34 |
| 82 | 6,02 | 7,72 |
| 75 | 13,64 | 18,78 |
| 76 | 35,64 | 64,28 |
| 77 | 54,84 | 186,40 |
| 78 | 0,94 | 1,07 |
| 79 | 8,63 | 11,00 |
| 80 | 18,26 | 25,21 |
| 85 | 124,7 | 217,80 |
| 86 | 26,2 | 31,50 |
| 87 | 34,9 | 43,4 |
| 88 | 47,5 | 69,40 |
| 89 | 5,1 | 7,70 |

Se ensayaron también harmina, TG003, NCGC-00189310 y Leucetina L41 (véase la Tabla 1) en referencia a los inhibidores de DYRK1A y de DYRK1B. Ellos produjeron respectivamente una $IC_{50}$ para DYRK1A de 21,83, 24,01 nM, 2,20 nM y 7,60 nM y una $IC_{50}$ para DYRK1B de 27,87, 34,39 nM, 20,57 nM y 37,00 nM.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I),

en donde

X es un átomo de nitrógeno;

Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo NH o un grupo N-alquilo(C1-C3);

R1 es un grupo -C( = A)-B, en donde

A es NH o O y

B es un grupo OR5 o un grupo NR5R6, en donde

R5 y R6 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 insustituido o un grupo alquilo C1-C8 sustituido con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino.

A y B pueden ser de forma alternativa independientemente átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo;

R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C8 insustituido;

R3 es un grupo alquilo C1-C8 insustituido; un grupo alquilo C1-C8 sustituido con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino; un grupo arilo o heteroarilo insustituido; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino;

R4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C5 insustituido o un grupo alquilo C1-C5 sustituido con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C5 insustituido o un grupo alquilo C1-C5 sustituido con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, CN, nitro y amino.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

- Y es un átomo de azufre;

- A es NH;

- A es NH y B es un grupo $NR_5R_6$;

- A es NH y B es un grupo $OR_5$;

- A es NH y B es un grupo $OCH_3$;

- A es O y B es $NH_2$;

- R6 es un átomo de hidrógeno;

- R2 es un átomo de hidrógeno;

- R3 es un grupo alquilo insustituido, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo, o un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo o heteroarilo;

- R3 es un grupo arilo insustituido o un grupo arilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxilo; o

- R4, R6 y/o R7 son átomos de hidrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde

- R3 es un grupo alquilo sustituido con un grupo metoxilo o un grupo ciclohexilo; o

- R3 es un grupo arilo sustituido con al menos un grupo metilo; o

- R4, R6 y/o R7 son átomos de hidrógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R3 es un grupo arilo o heteroarilo sustituido o insustituido.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

- Y es un átomo de azufre;

- A es NH;

- B es un grupo OR5 en donde R5 es un grupo alquilo (C1-C8) insustituido;

- R2, R4, R7 y R8 son átomos de hidrógeno;

- R3 es un grupo etilo sustituido con un grupo alcoxi (C1-C4) o con un grupo arilo.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde:

- B es un grupo alquilo (C1-C4);

- R3 es un grupo etilo sustituido con un grupo metoxi; o

- R3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquilo (C1-C4), un átomo de halógeno y un grupo alcoxi (C1-C4).

7. El compuesto según la reivindicación 6, en donde R3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metilo o etilo, un átomo de halógeno y un grupo metoxi.

8. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 1,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 2,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 3,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 4,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 5,

N-Bencil-9-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 6,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N,N-dimetiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 7,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 8,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 9,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 10,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 11,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 12,

N-Bencil-9-(4-bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 13,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 14,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-isopropiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 15,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 16,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(3-fluorobencil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 17,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclohexilmetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 18,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(piridin-4-ilmetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 19,

9-(3-Cianofenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 20,

9-(3-Cianofenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 21,

N-(2-(Dimetilamino)etil)-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 22,

N-(2-(Dietilamino)etil)-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 23,

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 24,

N-Bencil-9-(4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 25,

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 26,

9-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 27,

9-(4-Metoxifenilamino)-N,N-dimetiltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 28,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-morfolinoetil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 29,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 30,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 31,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-benciltiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 32,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 33,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-N-(2-(dietilamino)etil)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboximidamida 34,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 35,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 36,

9-(4-Metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 37,

9-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 38,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 39,

9-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 40,

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)tiazolo[5,4-f]quinazolin-9-amina 41,

2-(4,5-Dihidrooxazol-2-il)-N-(4-metoxifenil)tiazolo[5,4-f]quinazolin-9-amina 42,

9-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 43,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 44,

9-(4-Metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 45,

9-((4-Metoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 46,

9-(7-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 47,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 48,

9-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 49,

9-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 50,

9-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 51,

9-((3,4-Dimetoxifenil)(metil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 52,

9-(4-Hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 53,

9-(3-Hidroxi-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 54,

9-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 55,

9-(4-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 56,

9-(3,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 57,

9-(3-Etinilfenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 58,

9-(1H-Benzo[d]imidazol-6-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 59,

9-(4-Hidroxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 60,

9-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 61,

9-(2,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 62,

9-(3,5-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 63,

9-(Fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 64,

9-(p-Tolilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 65,

9-(4-Fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 66,

9-(3-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 67,

9-(2-Bromo-4-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 68,

9-(2-Fluoro-4-metoxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 69,

9-(4-Cianofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 70,

9-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 71,

9-(2,4-Diclorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 72,

9-(4-Metoxi-3-nitrofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 73,

9-(4-*terc*-Butilfenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 74,

9-(3-Clorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 75,

9-(4-(Dimetilamino)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 76,

9-(4-(Pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 77,

9-(2,4-Difluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 78,

9-(3-Fluoro-4-hidroxifenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 79,

9-(4-(Trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de metilo 80,

9-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de etilo 81,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de etilo 82,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de bencilo 83,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxilato de metilo 84,

9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de isopropilo 85,

9-((2-Bromo-4-fluorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 86,

9-((2,4-Diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxamida 87,

9-((2,4-Diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carbimidato de butilo 88,

9-((2,4-Diclorofenil)amino)tiazolo[5,4-f]quinazolina-2-carboxilato de metilo 89.

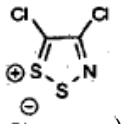
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

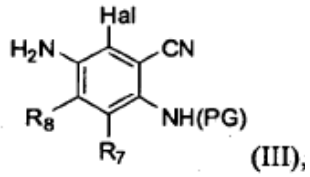
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende además otro fármaco farmacéuticamente activo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, para uso en el tratamiento del cáncer, del síndrome de Down o de la enfermedad de Alzheimer.

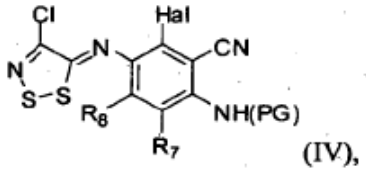
13. Un procedimiento de síntesis de un compuesto de la fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas de:

a) condensar una sal de Appel (cloruro de 4,5-dicloro-1,2,3-ditiazol-1-lio  ) sobre un compuesto de la fórmula (III)



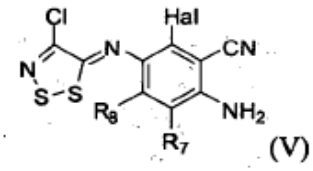
(III),

en donde (PG) es un grupo protector de amino, por ejemplo un grupo Boc, y Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de Br, para formar un compuesto de la fórmula (IV)



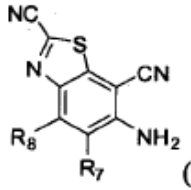
(IV),

b) desproteger el grupo amino del compuesto de la fórmula (IV), y ciclar el compuesto obtenido de la fórmula (V)

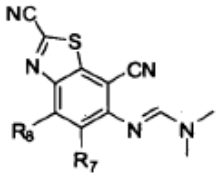


(V)

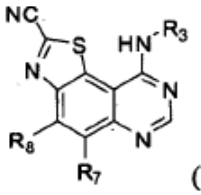
para formar un compuesto de la fórmula (VI)


(VI),

c) aminar el compuesto de la fórmula (VI) obtenido en la etapa b) con dimetilformamida dimetilacetal para formar un compuesto de la fórmula (VII)

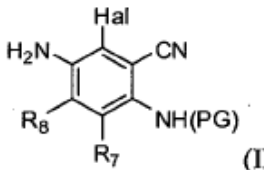

(VII), y

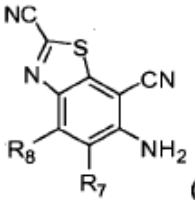
d) ciclar el compuesto de la fórmula (VII) obtenido en la etapa c) para formar un compuesto tricíclico de la fórmula (VIII)

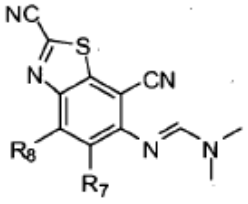

(VIII)

mediante reordenamiento de Dimroth.

14. Un compuesto de las fórmulas (III), (VI) o (VII)


(III),


(VI),


(VII),

en donde

R7 y R8 son como se definen en la reivindicación 1,

Hal es un halógeno; y

(PG) es un grupo Boc.

15. El compuesto según la reivindicación 14, en donde Hal es un átomo de bromo.