

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 680**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2012 PCT/EP2012/055275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12130780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2012 E 12710724 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2691399**

54 Título: **Compuestos de tiazolopirimidina**

30 Prioridad:

28.03.2011 WO PCT/CN2011/072211

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

04.11.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HERMANN, JOHANNES CORNELIUS;
LOWRIE, JR., LEE EDWIN;
LUCAS, MATTHEW C.;
LUK, KIN-CHUN THOMAS;
PADILLA, FERNANDO;
WANNER, JUTTA;
XIE, WENWEI y
ZHANG, XIAOHU**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 588 680 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tiazolopirimidina

5 Las proteínas quinasas, constituyen una de las más grandes familias de las enzimas humanas, y éstas regulan muchos procesos diferentes de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas; de una forma particular, la familia de las tirosina quinasas, fosforalizan a las proteínas de la porción alcohol de los residuos de
10 tirosinas. La familia de las tirosina quinasas, incluye miembros, los cuales controlan el crecimiento celular, la migración, y la diferenciación. La actividad quinasa anormal, se ha implicado en una gran variedad de enfermedades humanas, incluyendo a los cánceres, a las enfermedades autoinmunes y a las enfermedades inflamatorias. Puesto que, las proteínas quinasas, se encuentran entre los reguladores clave de la señalización de las células, éstas proporcionan un medio para modular la función celular, mediante inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad quinasa, y así, de este modo, para constituir un buen diseño de fármacos objetivizados como diana. De una forma
15 adicional al tratamiento de procesos mediatizados por quinasas, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad quinasa, son así mismo, también, de utilidad, para la investigación de procesos de señalización de células, y para la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

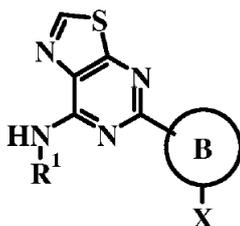
La patente europea EP 1 731 523, da a conocer derivados de tiazolopirimidina, los cuales tienen actividad inhibitoria de la tirosina quinasa, del receptor del factor del crecimiento.

20 La SYK (tirosina quinasa del bazo, - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Spleen Tyrosine Kinase] -), es una tirosina quinasa, no receptoras, la cual es esencial, para la activación de las células B, mediante señalización mediante el BCR (receptor de células B - [de sus iniciales, en idioma inglés, correspondientes a B-cell receptor] -). La SYK, se convierte en activada, mediante la unión al BCR fosforolizado, y así, de este modo, se inician los eventos tempranos de la la señalización, a continuación de la activación del BCR, los ratones deficientes en SYK, exhiben un bloqueo temprano en cuanto al desarrollo de las células B. Así, por lo tanto, se propone la inhibición de la actividad enzimática de la SYK, en las células, como un tratamiento para la enfermedad autoinmune, mediante sus efectos en la autoproducción de anticuerpos.

30 Adicionalmente al rol interpretativo de la SYK, en la señalización por el BCR, y la activación de las células N, ésta juega así mismo, también, un rol interpretativo clave, en la desgranulación de los mastocitos mediatizados por FcεRI, y la activación de los eosinófilos. Así, de este modo, la SYK, se encuentra aplicada en los trastornos alérgicos, incluyendo al asma. La SYK, se une a la cadena gama fosforolizada del FcγRI, vía sus dominios Sh2, y ésta es esencial para la señalización, aguas abajo. Los mastocitos deficientes en SYK, demuestran una defectuosa
35 desgranulación y secreción de ácido araquidónico y citocinas. Se ha mostrado también, para los agentes farmacológicos, el hecho de que éstos inhiben la actividad SYK en las células T. El tratamiento con oligonucleótidos antisentido de SYK, inhibe la infiltración antígeno-inducida, de los eosinófilos y los neutrófilos, en un modelo animal del asma. Los eosinófilos SYK-deficientes, muestran así mismo, también, una activación deficiente o dañada, en respuesta a la activación de FcεRI. Así, por lo tanto, los inhibidores de moléculas pequeñas de la SYK, serán de
40 utilidad para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inducidas por alergia, incluyendo al asma.

En vistas a las numerosas condiciones las cuales se contemplan, para beneficiarse mediante un tratamiento el cual involucre la modulación de la trayectoria de la SYK, resulta inmediatamente aparente, el hecho de que, nuevos compuestos, los cuales modulan la trayectoria de la SYK, y procedimientos de utilización de dichos compuestos, deben proporcionar unos beneficios terapéuticos substanciales, para una gran variedad de pacientes. Aquí, en este documento de solicitud de patente, se proporcionan nuevos compuestos, para su uso en las condiciones de
45 tratamientos, en los cuales, se objetiviza, como diana, la trayectoria de la SYK, o la inhibición de las quinasas SYK, y son terapéuticamente de utilidad, para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y de las enfermedades inflamatorias.

50 La presente solicitud de patente, proporciona un compuesto de la Fórmula I



I

65

en donde,

R¹, es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxi, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, halo, nitro, amino, aminoalquilo, amido, ciano, oxo, ó R¹;

5 R¹, es heterocicloalquilo ó espiroheterocicloalquilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más R¹;

R^{1*}, es hidroxi, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ó haloalquilo inferior;

10 B, es fenilo, piridinilo, pirrolidinilo, ó piperidinilo;

X, es OH, alcoxi inferior, NHC(=O)Y, C(=O)NH₂, C(=O)NHY, C(=O)X', C(=O)Y, CH₂NHY, CH₂CH₂Y, CF=CHY, CH=CHY, CH₂OH, C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, ó C(=O)NHCH₂CH₂Y;

15 X' es OH ó alcoxi inferior;

Y, es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más Y³;

20 Y³, es hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, oxo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, amido, C(=O)NH(CH₃), C(=O)OH, C(=O)OY₄, ó heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, oxo, ó SH;

Y⁴, es alquilo inferior;

25 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria o autoinmune, el cual comprende la administración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12.

30

Definiciones

35 La frase “un”, ó “una” entidad, tal y como ésta se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una o más de dichas entidades; así, por ejemplo, un compuesto, se refiere a uno o más compuestos, o a por lo menos un compuesto. Como tales, los términos “un” (o “una”), uno ó más (o “una o más”), y “por lo menos uno” (o “por lo menos una”), pueden utilizarse aquí, en este documento de solicitud de patente, de una forma intercambiable.

40 La frase “tal y como se ha definido anteriormente”, y como ésta se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a la más amplia definición, para cada grupo, tal y como ésta se proporciona en el Resumen de la invención, o en la más amplia reivindicación. En la totalidad de las otras formas de presentación, proporcionadas más abajo, aquí, en este documento de solicitud de patente, los sustituyentes los cuales puedan encontrarse presentes en cada forma de presentación, y los cuales no se definen aquí, de una forma explícita, retienen su definición más amplia, proporcionada en el Resumen de la invención.

45 Tal y como éste se utiliza aquí, en esta especificación, bien ya sea en una frase transicional, o bien ya sea en el cuerpo de la cadena, los términos “comprende(n)”, y “que comprende(n)” (o “comprendiendo”), deben interpretarse como teniendo un significado abierto. Esto significa el hecho de que, los términos, deben interpretarse como siendo sinónimos con las frases “que tiene(n) por lo menos” (o “teniendo por lo menos”), o “que incluye(n) por lo menos” (o “incluyendo por lo menos”). Cuando éste se utiliza en el contexto de un proceso, el término “comprendiendo” (o “que comprende”, significa el hecho de que, el proceso en cuestión, incluye por lo menos las etapas mencionadas, pero que éste puede incluir etapas adicionales. Cuando éste se utiliza en el contexto de un compuesto o una composición, el término “comprendiendo” (o “que comprende(n)”, significa el hecho de que, el compuesto o composición, incluye por lo menos los rasgos distintivos o características, o componentes, pero que éste puede también incluir, así mismo, rasgos distintivos o características o componentes adicionales.

50 Tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, y a menos de que se indique específicamente de una forma distinta, la palabra “o”, se utiliza en el sentido “inclusivo” de “y / o”, y no en el sentido “exclusivo” de “o / o” (o bien ya sea / o bien ya sea”).

60 El término “independientemente” (o de una forma independiente), tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, pretende indicar el hecho de que, se aplica una variable, en cualquier caso, de una forma independiente en cuanto a la presencia o a la ausencia de una variable, la cual tenga la misma definición o una definición diferente, en el mismo compuesto. Así, de este modo, en un compuesto, en el cual, R”, aparezca dos veces, y que se defina como “independientemente carbono o nitrógeno”, ambas R”s, pueden ser carbono, ambas

65

R"s, pueden ser nitrógeno, o una R", puede ser nitrógeno, y la otra R", nitrógeno.

5 Cuando una variable, aparece más de una vez, en una porción de la fórmula, representando y describiendo compuestos que se emplean o que se reivindican en la presente invención, entonces, su definición, en cada caso, es independiente de su definición, en cualquier otro caso. Así mismo, también, se permiten las combinaciones o las sustituyentes y / o variables, únicamente si dichos compuestos tienen como resultado compuestos estables.

10 Los símbolos "", al final de un enlace o unión, ó " ", dibujados a través de un enlace o unión, se refieren, cada uno de ellos, al punto de enlace o unión de un grupo funcional o de otra porción química, al resto de la molécula, de la cual forma éste parte. Así, por ejemplo:



15 Un enlace o unión, dibujado en el interior de un sistema de anillo (de una forma opuesta, a conectado a un distinto vértice), indica el hecho de que, el enlace, puede encontrarse unido a cualesquiera átomos apropiados del anillo.

20 El término "opcional" u "opcionalmente", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa el hecho de que, un evento o circunstancia subsiguientemente descritos, puede acontecer, pero que no necesariamente acontecerá, y que, la descripción, incluye a casos, en donde, el evento o circunstancia acontece, y casos en los que, ésta, no acontece. Así, por ejemplo, "opcionalmente sustituido", significa el hecho de que, la porción opcionalmente sustituida, puede incorporar un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

25 La frase "enlace opcional", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el significa el hecho de que, el enlace, puede encontrarse presente o no, y que, la descripción, incluye a enlaces individuales, dobles o triples. Si se designa que un sustituyente será un "enlace", o que se encontrará "ausente", los átomos enlazados a los sustituyentes, se encuentran directamente conectados.

30 El término "aproximadamente", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, pretende tener el significado de aproximadamente, en la región, más o menos (de forma una forma bruta), o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente", se utiliza conjuntamente con un rango numérico, entonces, éste modifica el rango, procediendo a extender los márgenes o delimitaciones, por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. De una forma general, el término "aproximadamente", se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, para modificar el valor numérico por encima y por debajo del valor indicado, mediante una varianza de un porcentaje del 20 %.

40 Determinados compuestos, pueden exhibir tautomerismo. Los compuestos tautoméricos, pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos, resultan de la migración de átomo de hidrógeno enlazado de una forma covalente, entre dos átomos. Los tautómeros, generalmente, existen en equilibrio, y los intentos de aislar un tautómero individual, producen, de una forma usual, una mezcla, cuyas propiedades químicas y físicas, son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio, depende de las características químicas en el interior de la molécula. Así, por ejemplo, en muchos aldehídos alifáticos y cetonas, tales como acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que, en los fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos usuales, incluyen a los tautómeros ceto / enol (-C(=O)-CH₂-C(-OH)=CH-), amida / ácido imídico (-C(=O)-NH-C(-OH)=N-) y amidina (-C(=NR)-NH-C(-NHR)=N-). Estos dos últimos, son particularmente usuales en los anillos de heteroarilos y en los anillos heterocíclicos, y la presente invención, abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

50 Los términos técnicos y científicos, los cuales se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, tienen los significado comúnmente entendido por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica a la cual pertenece la presente invención, a menos de que éstos se definan de otro modo. Las referencias estándar las cuales exponen los principios generales de la farmacología, incluyen a la obra de Goodman y Gilman titulada The Pharmacological Basis of Therapeutics, - Bases farmacológicas de la terapéutica -, 10ª Edición, McGraw Hill Companies Inc., New York (2001). Para llevar a cabo la presente invención, pueden utilizarse cualesquiera materiales y / o procedimientos los cuales son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los materiales, los reactivos, y semejantes, a los cuales se les hace referencia, en la descripción la cual se facilita a continuación, y los ejemplos que facilitan aquí, en este documento de solicitud de patente, son susceptibles de poderse obtener de fuentes comerciales, a menos de que se indique de otro modo.

60 Las definiciones las cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente, pueden anexarse, para formar combinaciones químicamente relevantes, tales como las consistentes en "heteroalquilarilo", "haloalquiheteroarilo", "arilalquiheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo", y por el estilo. Cuando el término alquilo, se utiliza como un sufijo, que sigue a otro término, tal como en "fenilalquilo", ó en "hidroxialquilo," se pretende, entonces, hacer referencia a un grupo alquilo, tal y como éste se define anteriormente, arriba,

encontrándose sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre otro grupo específicamente nombrado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo", se refiere a un grupo alquilo, el cual tiene uno o dos sustituyentes fenilo, y así, de este modo, éste incluye al bencilo, al feniletilo, y al bifenilo. Un "alquilaminoalquilo", es un grupo alquilo, el cual tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxi-alquilo", incluye al 2-hidroxietilo, al 2-hidroxipropilo, al 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, al 2-hidroxibutilo, al 2,3-dihidroxibutilo, al 2-(hidroximetilo), al 3-hidroxipropilo, y así, sucesivamente. De una forma correspondientemente en concordancia, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término "hidroxialquilo", se utiliza para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo, los cuales se definen abajo, a continuación. El término - (ar)alquilo, se refiere a bien ya se un gurrpo alquilo insustituido o bien ya sea a un grupo aralquilo.

El término "espirocicloalquilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo cicloalquilo espirocíclico, tal como, por ejemplo, espiro[3.3]heptano. El término "espiroheterocicloalquilo, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo heterocicloalquilo espirocíclico, tal como, por ejemplo, 2,6-diaza espiro[3.3]heptano.

El término "acilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, denota un grupo de la fórmula $-C(=O)R$, en donde, R, es hidrógeno ó alquilo inferior, de la forma la cual se define aquí, en este documento. El término "alquilcarbonilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, denota un grupo de la fórmula $-C(=O)R$, en donde, R, es alquilo, de la forma la cual se define aquí, en este documento. El término acilo C₁₋₆, se refiere a un grupo $-C(=O)R$, el cual contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo", tal y como éste se utiliza aquí, significa un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en donde, R, es un grupo arilo; el término "benzoilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo "arilcarbonilo", en donde, R, es fenilo.

El término "éster", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, denota un grupo de la fórmula $-C(=O)OR$, en donde, R, es alquilo inferior, de la forma la cual se define aquí, en este documento.

El término "alquilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un residuo hidrocarburo, monovalente, saturado, de cadena no ramificada o de cadena ramificada, el cual contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior", significa un residuo hidrocarburo, de cadena lineal o de cadena ramificada, el cual contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₁₀, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un grupo alquilo, el cual se encuentra compuesto por 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los grupos consistentes en metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo ó pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

Cuando el término "alquilo", se utiliza como un sufijo, que sigue a otro término, tal como en "fenilalquilo" ó en "hidroxialquilo", se pretende entonces hacer referencia a un grupo alquilo, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente, encontrándose sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el otro grupo específicamente nombrado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo", significa el radical R'R"-, en donde, R', es un radical fenilo, y R", es un radical alquilenilo, de la forma la cual se define aquí, en este documento, con el entendimiento de que, el punto de unión, de la porción fenilalquilo, se encontrará en el radical alquilenilo. Los ejemplos de radicales arilalquilo, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los grupos bencilo, feniletilo, y 3-fenilpropilo. Los términos (het)arilalquilo ó (het)aralquilo, se interpretan como siendo similares, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, R' es, de una forma opcional, un radical arilo o un radical heteroarilo.

Los términos "haloalquilo" ó "halo-alquilo inferior", ó "haloalquilo inferior", se refieren a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada, el cual contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde, uno o más átomos de carbono, se encuentran sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "alquilenilo" ó "alquilenilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un radical hidrocarburo lineal, saturado, divalente, de 1 a 10 átomos de carbono (tal como, por ejemplo, (CH₂)_n), o radical hidrocarburo, divalente, saturado, ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (tal como, por ejemplo, -CHMe- ó -CH₂CH(*i*-Pr)CH₂-), a menos de que se indique de otro modo. Excepto en el caso del metileno, en donde, las valencias abiertas, no se encuentren unidas al mismo átomo. Los ejemplos de radicales alquilenilo, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los radicales metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetiletileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "alcoxi", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo -O-alquilo, en donde, alquilo, es tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, en este documento, tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo a sus isómeros. "Alcoxi inferior", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo alcoxi, con un "alquilo inferior", tal y como se ha definido anteriormente, arriba. "Alcoxi C₁₋₁₀", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un O-alquilo, en donde, alquilo, es en C₁₋₁₀.

El término "PCy₃", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una fosfina trisustituida, con tres porciones cíclicas.

5 Los términos "haloalcoxi", ó "halo-alcoxi inferior", ó "haloalcoxi inferior", tal y como éstos se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, se refieren a un grupo alcoxi inferior, en donde, uno o más átomos de carbono, se encuentran sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

10 El término "hidroxialquilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un radical alquilo, en donde, de uno a tres átomos de hidrógeno, en diferentes átomos de carbono, se encuentra / se encuentran reemplazado(s), por grupos hidroxilo.

15 Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo", tal y como éstos se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, se refieren a un grupo de la fórmula $-S(=O)_2R$, en donde, R, es alquilo o arilo, respectivamente, y alquilo y arilo, son tal y como éstos se definen aquí, en este documento. El término "heteroalquilsulfonilo", tal y como éste se define aquí, en este documento, significa un grupo de la fórmula $-S(=O)_2R$, en donde, R, es "heteroalquilo", de la forma la cual se define aquí.

20 Los términos "alquilsulfonilamino" y "arilsulfonilamino", tal y como éstos se utilizan aquí, en este documento, se refieren a un grupo de la fórmula $-NR'S(=O)_2R$, en donde, R, es alquilo, o arilo, respectivamente, R', es hidrógeno, ó alquilo C₁₋₃, y alquilo y arilo, son tal y como éstos se definen aquí, en este documento.

25 El término "cicloalquilo", tal y como éste se refiere aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un anillo carbocíclico, saturado, el cual contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ó ciclooctilo. "Cicloalquilo C₃₋₇", tal y como éste se utiliza aquí, se refiere a un cicloalquilo compuesto por 3 a 7 átomos de carbono, en el anillo carbocíclico.

30 El término carboxi-alquilo, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una porción alquilo, en donde, un átomo de hidrógeno, se ha reemplazado por un carboxilo, con el entendimiento de que, el punto de unión del radical heteroarilo, se realiza mediante un átomo de carbono. El término "carboxi" ó "carboxilo", se refiere a una porción $-CO_2H$.

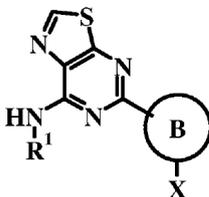
35 El término "heteroarilo" ó "heteroaromático", tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un radical mono cíclico o bicíclico, de 5 a 12 átomos de carbono, que tiene por lo menos un anillo aromático o parcialmente insaturado, el cual contiene de cuatro a ocho átomos de carbono, por anillo, incorporando uno o más heteroátomos de N, de O, o de S, siendo, los átomos restantes, carbono, con el entendimiento de que, el punto de unión del radical heteroarilo, será en un anillo aromático o parcialmente insaturado. Tal y como se conoce bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, los anillos de heteroarilo, tienen un carácter menos aromático que sus contrapartes de todo carbono. Así, por ejemplo, para los propósitos de la presente invención, un grupo heteroarilo, necesita sólo tener algún grado de carácter aromático. Los ejemplos de porciones heteroarilo, incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos, que tienen de 5 ó 6 átomos de anillo, y de 40 1 a 3 heteroátomos, pero no se encuentran limitados a los piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, 4,5-Dihidro-oxazolilo, 5,6-Dihidro-4H-[1,3]oxazolilo, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina, los cuales pueden encontrarse opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, de una forma preferible, con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo inferior, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxycarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de porciones bicíclicas, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las porciones quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, naftiridinilo, 5,6,7,8- 50 Tetrahydro-[1,6]naftiridinilo, benzisotiazol. Las porciones bicíclicas, pueden encontrarse opcionalmente sustituidas en cualquiera de los dos anillos, si bien, no obstante, el punto de unión, se encuentra en un anillo el cual contenga un heteroátomo.

55 El término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" ó "heterociclo", tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un radical cíclico, consistente en uno o en más anillo, de una forma preferible, en uno a dos anillos, incluyendo a los sistemas de anillos espirocíclicos, de tres a ocho átomos por anillos, incorporando uno o más heteroátomos de anillo (elegidos de entre N, O ó S(O)₀₋₂), y que pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más, de una forma preferible, con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y formas iónicas de éstos, a menos de que se indique expresamente de otro modo. Los ejemplos de radicales heterocíclicos, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidínilo, 65 tiazolidínilo, isoxazolidínilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolínilo, quinuclidínilo e imidazolinilo, y formas iónicas de éstos.

Los ejemplos, pueden también ser bicíclicos, tales como, por ejemplo, los 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.2]octano, u octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina.

Inhibidores de SYK

5 En ciertas formas de presentación, la presente solicitud de patente, proporciona un compuesto de la fórmula I



I

15 en donde,

R¹, es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxil inferior, hidroalquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, halo, nitro, amino, aminoalquilo, amido, ciano, oxo, ó R¹;

20 R^{1'}, es heterocicloalquilo ó espiroheterocicloalquilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más R^{1''};

R^{1''}, es hidroxil, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ó haloalquilo inferior;

25 B, es fenilo, pirrolidinilo, ó piperidinilo;

X, es OH, NHC(=O)Y, C(=O)NH₂, C(=O)NHY, C(=O)X', C(=O)Y, CH₂NHY, CH₂CH₂Y, CF=CHY, CH=CHY, CH₂OH, C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, ó C(=O)NHCH₂CH₂Y;

30 X', es OH ó alcoxi inferior;

Y³, es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más Y³;

35 Y₃, es hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, oxo, haloalquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, amino, amido, C(=O)OH, or C(=O)OY₄;

Y⁴, es alquilo inferior;

40 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto anteriormente descrito, arriba, de la Fórmula I, en donde, B, es fenilo.

45 La presente solicitud de patente, proporciona así mismo, también, el compuesto anteriormente descrito, arriba, de la Fórmula I, en donde, B, es pirrolidinilo.

La presente solicitud de patente, proporciona así mismo, también, el compuesto anteriormente descrito, arriba, de la Fórmula I, en donde, B, es piperidinilo.

50 La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, X, es NHC(=O)Y, C(=O)NH₂, C(=O)NHY, C(=O)X', C(=O)Y, C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, ó C(=O)NHCH₂CH₂Y.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, X, es NHC(=O)Y, C(=O)NHY, CH₂NHY ó CH₂OH.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, X, es NH, e Y, es C=O.

60 La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, B, es pirrolidinilo, X, es NH, e Y, es C=O.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, B, es piperidinilo, X, es NH, e Y, es C=O.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, X, es C=O, e Y, es NH.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, B, es fenilo, X, es C=O, e Y, es NH.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, R¹, es 3,4-dimetoxi-fenilo.

5 La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, Y, es fenilo, piridinilo ó indazolilo, opcionalmente sustituido con una o más Y³.

10 La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, Y, es fenilo, opcionalmente sustituido con una o más Y³.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, Y, es heteroarilo, opcionalmente sustituido con una o más Y³.

15 La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, Y, es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con una o más Y³.

La presente solicitud de patente, proporciona el compuesto de la fórmula I, en donde, Y³, es hidroxilo, alcoxi inferior, C(=O)OH, ó C(=O)OY⁴.

20 La presente solicitud de patente, proporciona un compuesto, seleccionado de entre el grupo consistente en:

El ácido [7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoico;

La [1,4]diazepan-1-il-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-fenil}-metanona;

25 La 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(metilcarbamoil)fenil)benzamida;

El ácido 4-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoilamino}-benzoico;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoico;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamoil)benzoico;

30 La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxoindolin-6-carboxamida;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-hidroxibenzoico;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxibenzoico;

La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida;

35 La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

La 6-amino-N-(1-(7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-pirrolidin-3-il)-nicotinamida;

La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-N-[4-(5-mercapto-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-benzamida;

El ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoico;

40 La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-N-(1H-indazol-5-il)-benzamida;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-N-(1H-indazol-6-il)-benzamida;

La 4-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida;

45 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida;

La 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida;

50 La 4-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-N-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-etil]-benzamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-3-carboxamida;

El 3-(7-(3-(metilsulfonil)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo;

El ácido 3-[7-(3-metanosulfonil-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoico;

El ácido 3-{7-[3-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il}-benzoico;

55 El 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)encilamino)benzoato de *tert*-butilo;

El ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)encilamino)benzoico;

El ácido 4-((E)-2-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-fenil}-2-fluoro-vinil)-benzoico;

El ácido (E)-4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)estiril)benzoico;

El ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)fenetil)benzoico;

60 El ácido 3-{7-[(1R,5S)-3-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il}-benzoico;

La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida;

La (S)-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)-5-(3-((piperidin-4-ilamino)metil)fenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina;

La N5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)piridin-2,5-dicarboxamida;

El 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)picolinato de metilo;

65 El ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)picolínico;

- La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-oxoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida;
 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1H-indazol-5-il)piperidin-3-carboxamida;
 El ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolínico;
 El ácido 4-({1-[7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino)-2-metoxibenzoico;
 5 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida;
 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1H-indazol-6-il)piperidin-3-carboxamida;
 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida;
 El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoico;
 10 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-carboxamida;
 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(pirazin-2-il)piperidin-3-carboxamida;
 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida;
 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-3-carboxamida;
 15 La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida;
 El ácido 3-{7-[3-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-fenilamino]-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzoico;
 El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoico;
 El ácido 4-(1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoico;
 20 El 3-(7-(3-(trifluorometil)fenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo;
 El ácido 3-[7-(3-trifluorometil-fenilamino)-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico;
 La 3-[7-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzamida;
 El 1-(7-(3-((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-ol;
 La 4-{7-[3-metoxi-5-((*S*)-2-metil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzamida;
 25 La (*S*)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina;
 La 4-{7-[3-((*S*)-2-metil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzamida;
 La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il)-fenil]-benzamida;
 La 4-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzamida;
 La (*S*)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-4-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamida;
 30 La 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;
 El {3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-fenil}-metanol; y
 La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzamida.

35 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria o autoinmune, la cual comprende la administración, a un paciente, en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.

40 La presente solicitud de patente, da a conocer el procedimiento anteriormente citado, arriba, el cual comprende, de una forma adicional, el administrar un agente terapéutico adicional, seleccionado de entre un agente quimioterapéutico o agente anti-proliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunoprogresivo, un factor neurotrópico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar los desórdenes o trastornos inmunodeficientes.

45 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria, el cual comprende, la administración a un paciente, en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.

50 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar la artritis reumatoidea, el cual comprende la administración, a un paciente en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.

55 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar el asma, el cual comprende la administración, a un paciente en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I.

60 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar un desorden o trastorno inmune, el cual incluye al lupus, a la esclerosis múltiple, a la artritis reumatoidea, a la psoriasis, a la diabetes del tipo I, a las complicaciones de trasplantes de órganos, a los xenotrasplantes, a la diabetes, al cáncer, al asma, a la dermatitis atópica, a los desórdenes o trastornos tiroideos autoinmunes, a la colitis ulcerante, a la enfermedad de Chron, a la enfermedad de Alzheimer, y a la leucemia, procedimiento éste, el cual comprende la administración, a un paciente en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I.

65 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria, procedimiento éste, el cual comprende la coadministración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto antiinflamatorio, en combinación con el compuesto de

la fórmula I.

La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar un desorden o trastorno inmune, el cual comprende la coadministración, a un paciente que se encuentre en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto inmunosupresor, en combinación con el compuesto de la Fórmula I.

La presente solicitud de patente, proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto de la fórmula I, mezclado con por lo menos un portador a soporte, un excipiente, o diluyente, farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud de patente, proporciona la anterior composición farmacéutica, anteriormente citada, arriba, la cual comprende, de una forma adicional, un agente terapéutico adicional, seleccionado de entre un agente quimioterapéutico, o agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar las enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar los desórdenes o trastornos inmunodeficientes.

La presente solicitud de patente, proporciona el uso del compuesto de la fórmula I, para la fabricación de un medicamento, de utilidad para el tratamiento de desórdenes o trastornos asociados con la SYK.

La presente solicitud de patente, proporciona el uso del compuesto de la fórmula I, para la fabricación de un medicamento de utilidad para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Compuestos

Los ejemplos de los compuestos abarcados por la presente invención, y los cuales se encuentran en el ámbito de la invención, se proporcionan en la Tabla la cual se facilita abajo, a continuación. Estos ejemplos y preparaciones, las cuales se presentan abajo, a continuación, se facilitan con objeto de posibilitar, a aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a que éstas comprendan, de una forma clara, y puedan practicar la presente invención. De una forma general, la nomenclatura la cual se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se base en el sistema computerizado AUTONOMTM v.4.0, del Beilstein Institute, o en el sistema "Struct=Name", una aplicación informática denominada CambudgeSoft®, para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Si existe una discrepancia entre la estructura representada y el nombre dado a la estructura en cuestión, entonces, a la estructura representada, se le debe dar más peso. De una forma adicional, si la estereoquímica de una estructura, o una porción de una estructura, no se indica mediante, por ejemplo, líneas negritas o de trazos, entonces, la estructura o porción de la estructura, deberá interpretarse como abarcando a todos los estereoisómeros de ésta.

En la TABLA I, se representan ejemplos de compuestos de piridinona en concordancia con la fórmula genérica I

TABLA I

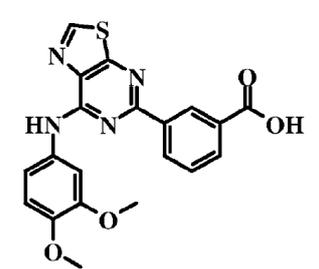
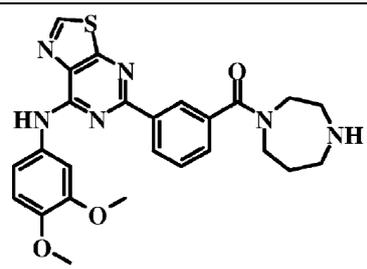
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|---|
| I - 1 | Ácido 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoico |  |
| I - 2 | [1,4]Diazepan-1-il-{3-[7-(3,4-dimetoxifenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]fenil}-metanona |  |

TABLA I (Continuación 1)

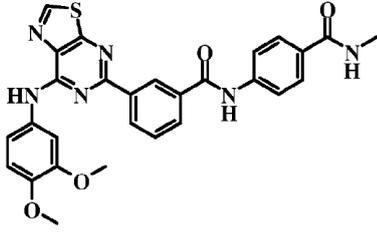
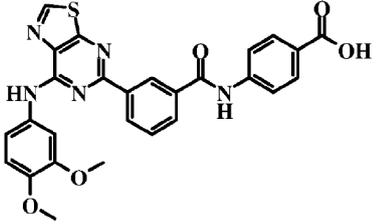
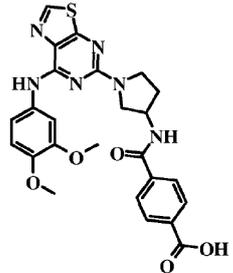
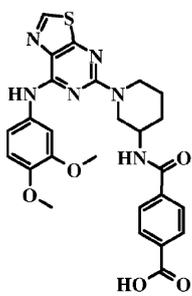
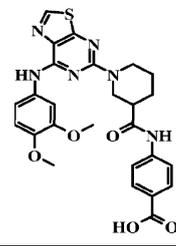
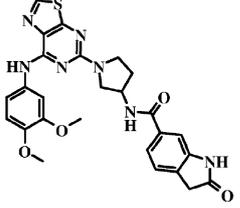
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|---|
| I - 3 | 3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(metilcarbamoil)-fenil)benzamida |  |
| I - 4 | Ácido 4-{3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoilamino}-benzoico |  |
| I - 5 | Ácido 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)benzoico |  |
| I - 6 | Ácido 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-il)carbamoil)benzoico |  |
| I - 7 | Ácido 4-({1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino)-benzoico |  |
| I - 8 | N-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxoindolin-6-carboxamida |  |

TABLA I (Continuación 2)

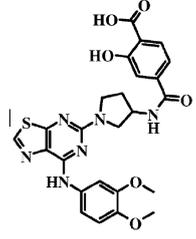
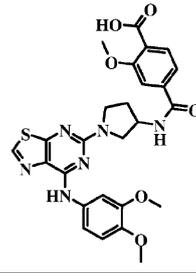
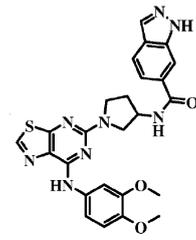
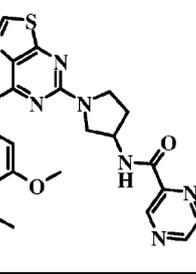
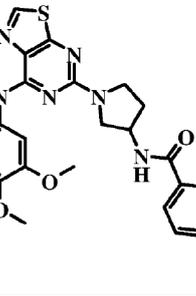
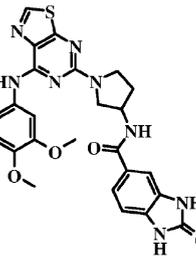
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|---|
| I - 9 | Ácido 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)-2-hidroxi-benzoico |  |
| I - 10 | Ácido 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)-2-metoxi-benzoico |  |
| I - 11 | <i>N</i> -(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1Hindazol-6-carboxamida |  |
| I - 12 | <i>N</i> -(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida |  |
| I - 13 | 6-Amino- <i>N</i> -{1-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il] -pirrolidin-3-il}-nicotinamida |  |
| I - 14 | <i>N</i> -(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carboxamida |  |

TABLA I (Continuación 3)

| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|------------|
| I - 15 | 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]-pirimidin-5-il]- <i>N</i> -[4-(5-mercapto-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-benzamida | |
| I - 16 | Ácido 4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoico | |
| I - 17 | 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]- <i>N</i> -[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida | |
| I - 18 | 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-benzamida | |
| I - 19 | 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-benzamida | |
| I - 20 | 4-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]- <i>N</i> -(2-piridin-4-iletíl)-benzamida | |

TABLA I (Continuación 4)

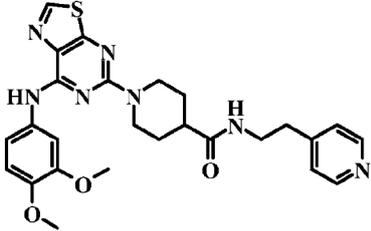
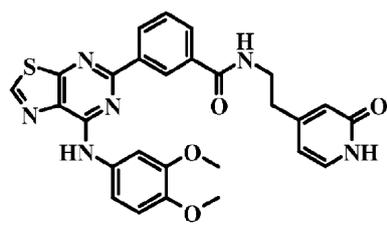
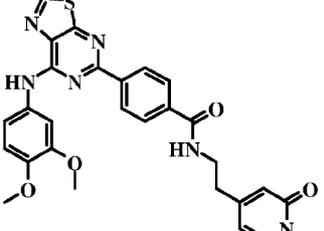
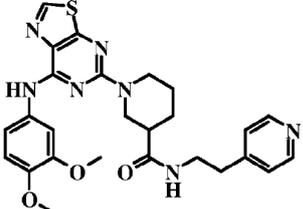
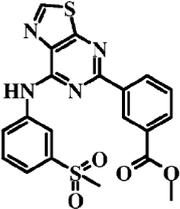
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|---|---|
| I - 21 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida |  |
| I - 22 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida | Copiar fórmula 1 - 22 de la tabla 1 |
| I - 23 | 4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida |  |
| I - 24 | 4-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]- <i>N</i> -[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-etil]-benzamida |  |
| I - 25 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 26 | 3-(7-(3-(metilsulfonil)fenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)benzoato de metilo |  |

TABLA I (Continuación 5)

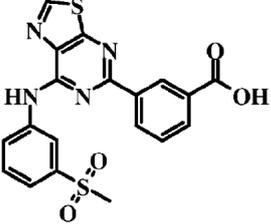
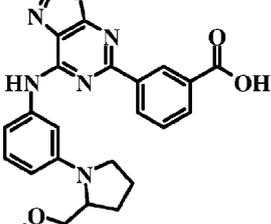
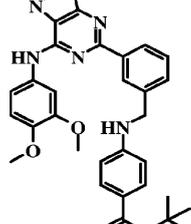
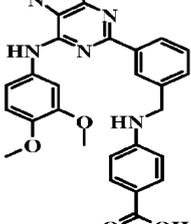
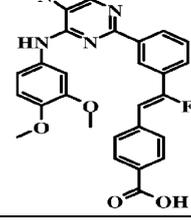
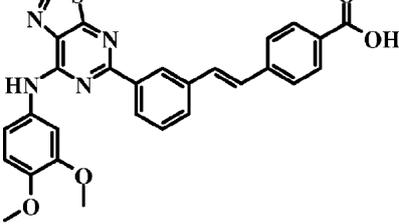
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|---|
| I - 27 | Ácido 3-[7-(3-Metanosulfonil-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-benzoico |  |
| I - 28 | Ácido 3-{7-[3-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il}-benzoico |  |
| I - 29 | 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)bencilamino)benzoato de <i>tert.</i> - <i>butilo</i> |  |
| I - 30 | Ácido 4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)bencilamino)benzoico |  |
| I - 31 | Ácido 4-((E)-2-{3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-fenil}-2-fluorovinil)-benzoico |  |
| I - 32 | Ácido (E)-4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)estiril)benzoico |  |

TABLA I (Continuación 6)

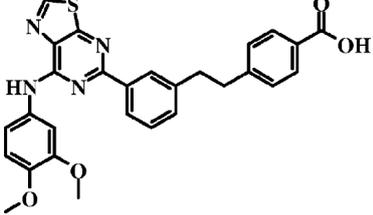
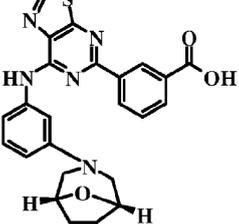
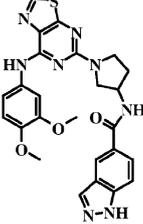
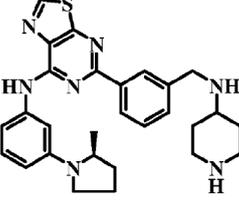
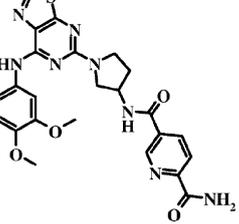
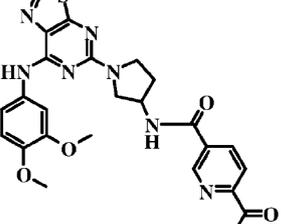
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|---|---|
| I - 33 | Ácido 4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)fenetil)benzoico |  |
| I - 34 | Ácido 3-{7-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(8-Oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il}-benzoico |  |
| I - 35 | <i>N</i> -(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1Hindazol-5-carboxamida |  |
| I - 36 | <i>(S)</i> - <i>N</i> -(3-(2-Metilpirrolidin-1-il)fenil)-5-(3-((piperidin-4-ilamino)metil)fenil)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-7-amina |  |
| I - 37 | <i>N</i> 5-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)piridin-2,5-dicarboxamida |  |
| I - 38 | 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamoilpicolinato de metilo |  |

TABLA I (Continuación 7)

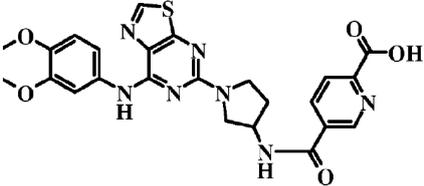
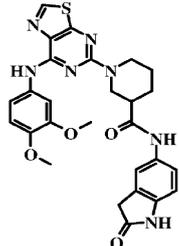
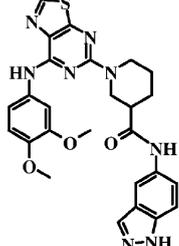
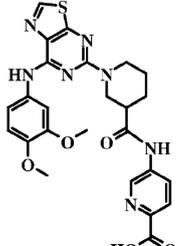
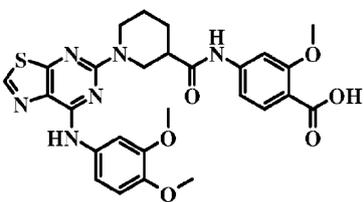
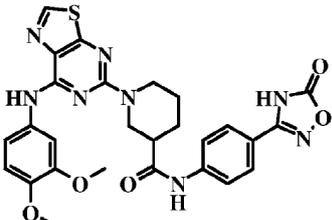
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|---|---|
| I - 39 | Ácido 5-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)picolínico |  |
| I - 40 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-oxoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 41 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(1H-indazol-5-il)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 42 | Ácido 5-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolínico |  |
| I - 43 | Ácido 4-({1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino)-2-metoxi-benzoico |  |
| I - 44 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida |  |

TABLA I (Continuación 8)

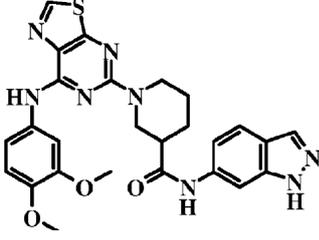
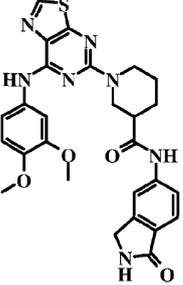
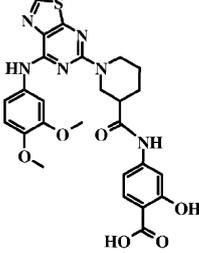
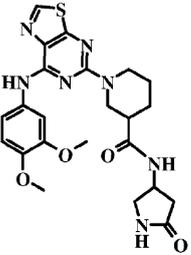
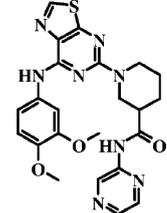
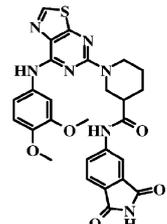
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|---|
| I - 45 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(1H-indazol-6-il)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 46 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 47 | Ácido 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoico |  |
| I - 48 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(5-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 49 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(pirazin-2-il)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 50 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida |  |

TABLA I (Continuación 9)

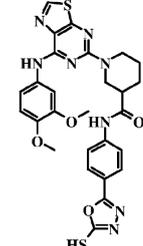
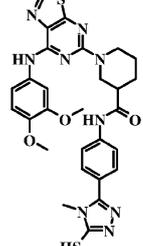
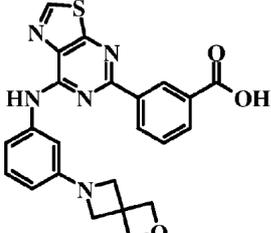
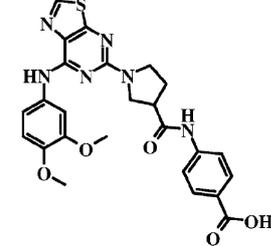
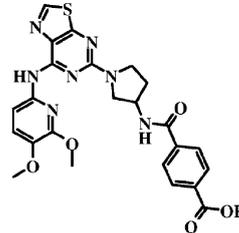
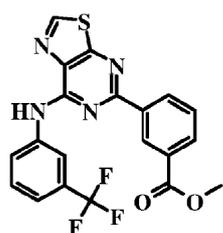
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|---|
| I - 51 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 52 | 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(4-(5-mercapto-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida |  |
| I - 53 | Ácido 3-{7-[3-(2-Oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il}-benzoico |  |
| I - 54 | Ácido 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoico |  |
| I - 55 | Ácido 4-(1-(7-(5,6-Dimetoxipiridin-2-ilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-carbamoi)benzoico |  |
| I - 56 | 3-(7-(3-(Trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)benzoato de metilo |  |

TABLA I (Continuación 10)

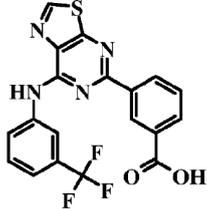
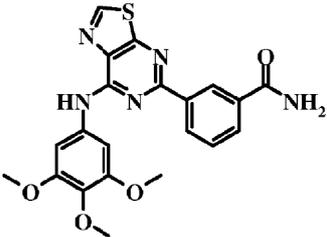
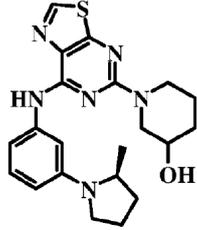
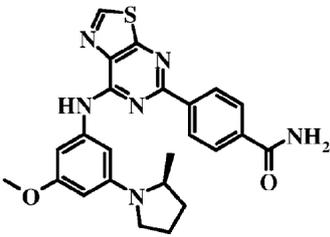
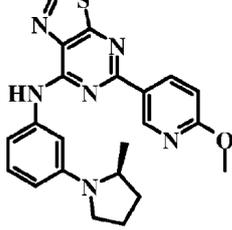
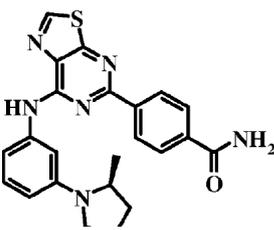
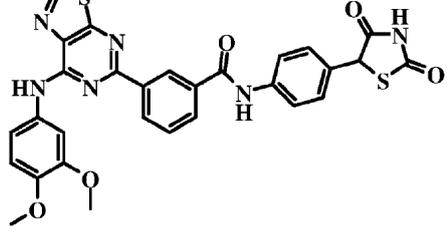
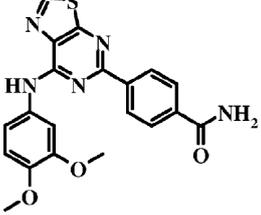
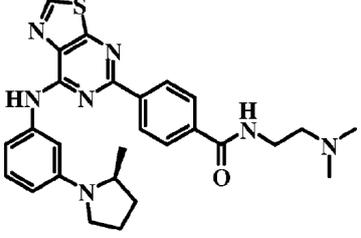
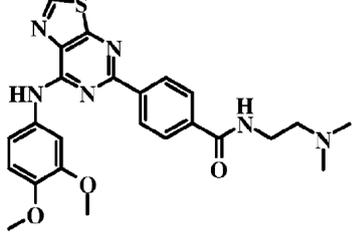
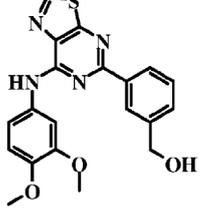
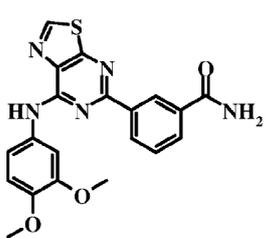
| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|--|---|
| I - 57 | Ácido 3-[7-(3-Trifluorometil-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoico |  |
| I - 58 | 3-[7-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzamida |  |
| I - 59 | 1-(7-(3-((S)-2-Metilpirrolidin-1-il)fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ol |  |
| I - 60 | 4-{7-[3-Metoxi-5-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il}-benzamida |  |
| I - 61 | (S)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina |  |
| I - 62 | 4-{7-[3-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il}-benzamida |  |

TABLA I (Continuación 11)

| Compuesto | Nomenclatura | Estructura |
|-----------|---|---|
| I - 63 | 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]- <i>N</i> -[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il)-fenil]-benzamida |  |
| I - 64 | I-64 4-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-benzamida |  |
| I - 65 | (S)- <i>N</i> -(2-(Dimetilamino)etil)-4-(7-(3-(2-metil-pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)benzamida |  |
| I - 66 | 4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-(dimetilamino)etil)-benzamida |  |
| I - 67 | {3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-fenil}-metanol |  |
| I - 68 | 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-benzamida |  |

Síntesis

Esquemas

5 Los esquemas los cuales se dan a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, pueden sintetizarse mediante la utilización de los Esquemas I - III

Esquema I

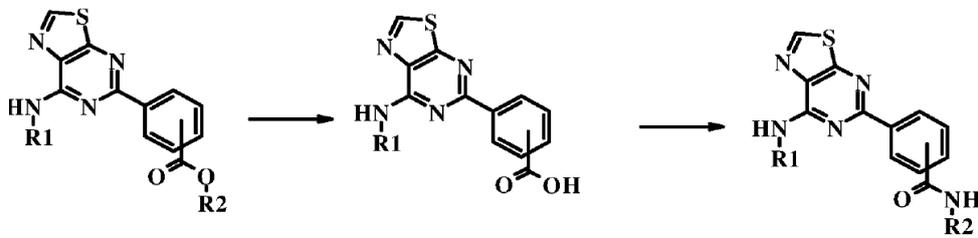
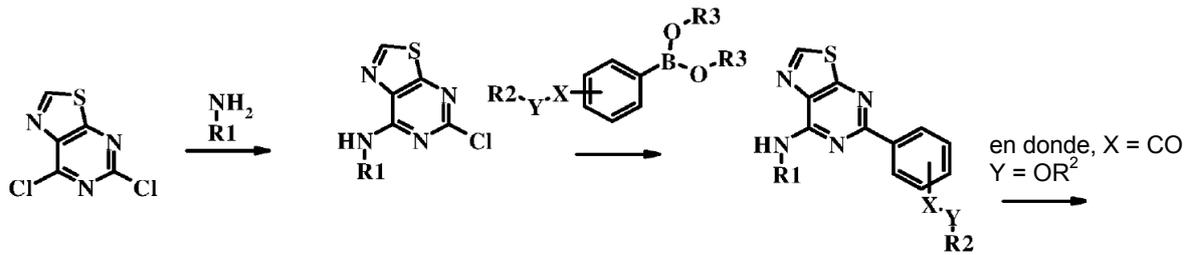
10

15

20

25

30



Esquema II

35

40

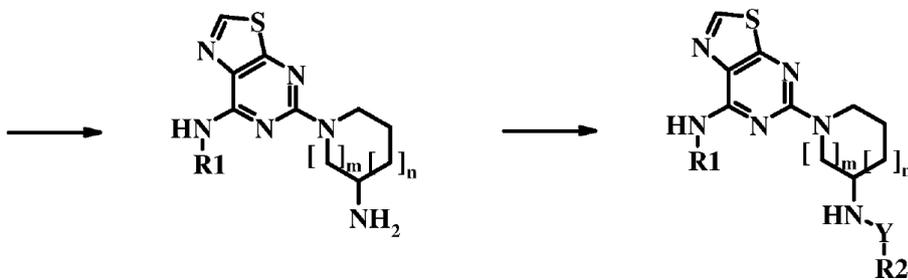
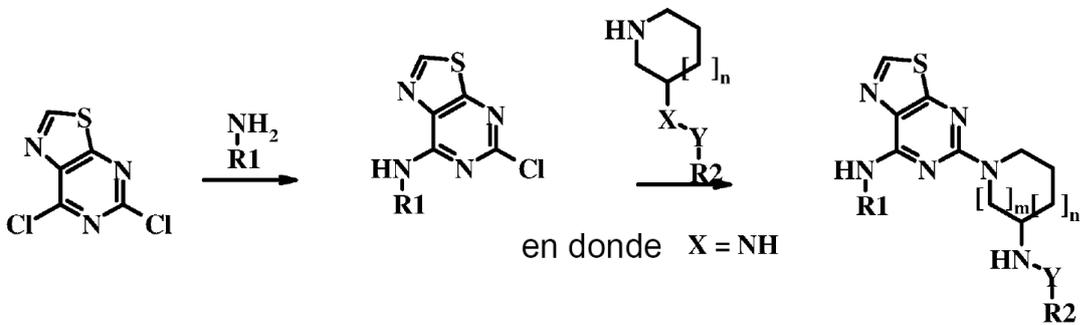
45

50

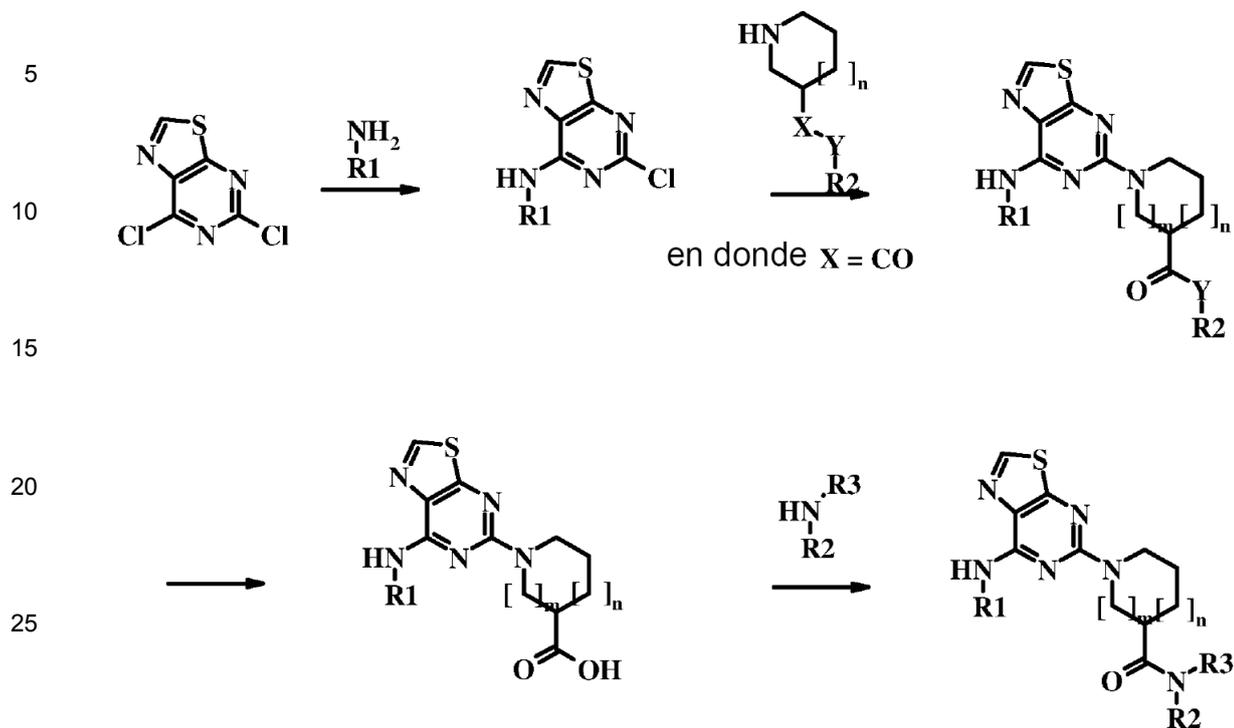
55

60

65



Esquema III



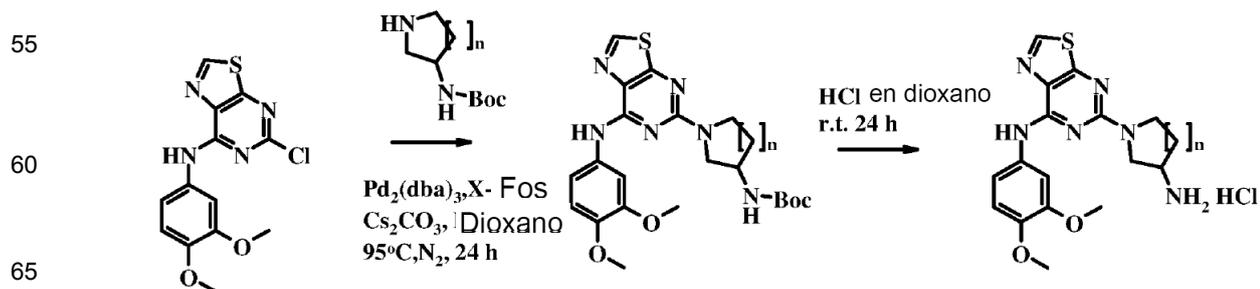
Descripción de los esquemas



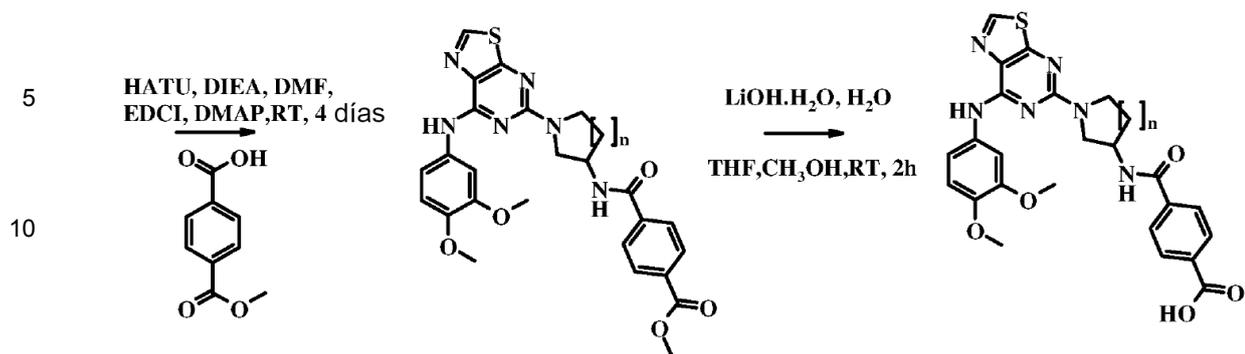
45 En los esquemas facilitados anteriormente, arriba, R¹, pueden ser arilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, nitro, amino, aminoalquilo, amido, ciano, oxo, ó halo-alquilo inferior, W, puede ser CH ó N, n, puede ser 0 ó 1, m, puede ser 1 ó 2, X, puede ser NH, CH₂, C=O, CH, ó CF, Y, puede ser O, N, C, ó C=O, R², puede ser H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ó heteroarilo, y R³, puede ser H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ó heteroarilo. Un esquema de reacción representativo y detallado, es el que se representa en los esquemas IV y V, los cuales se facilitan abajo, a continuación.

50

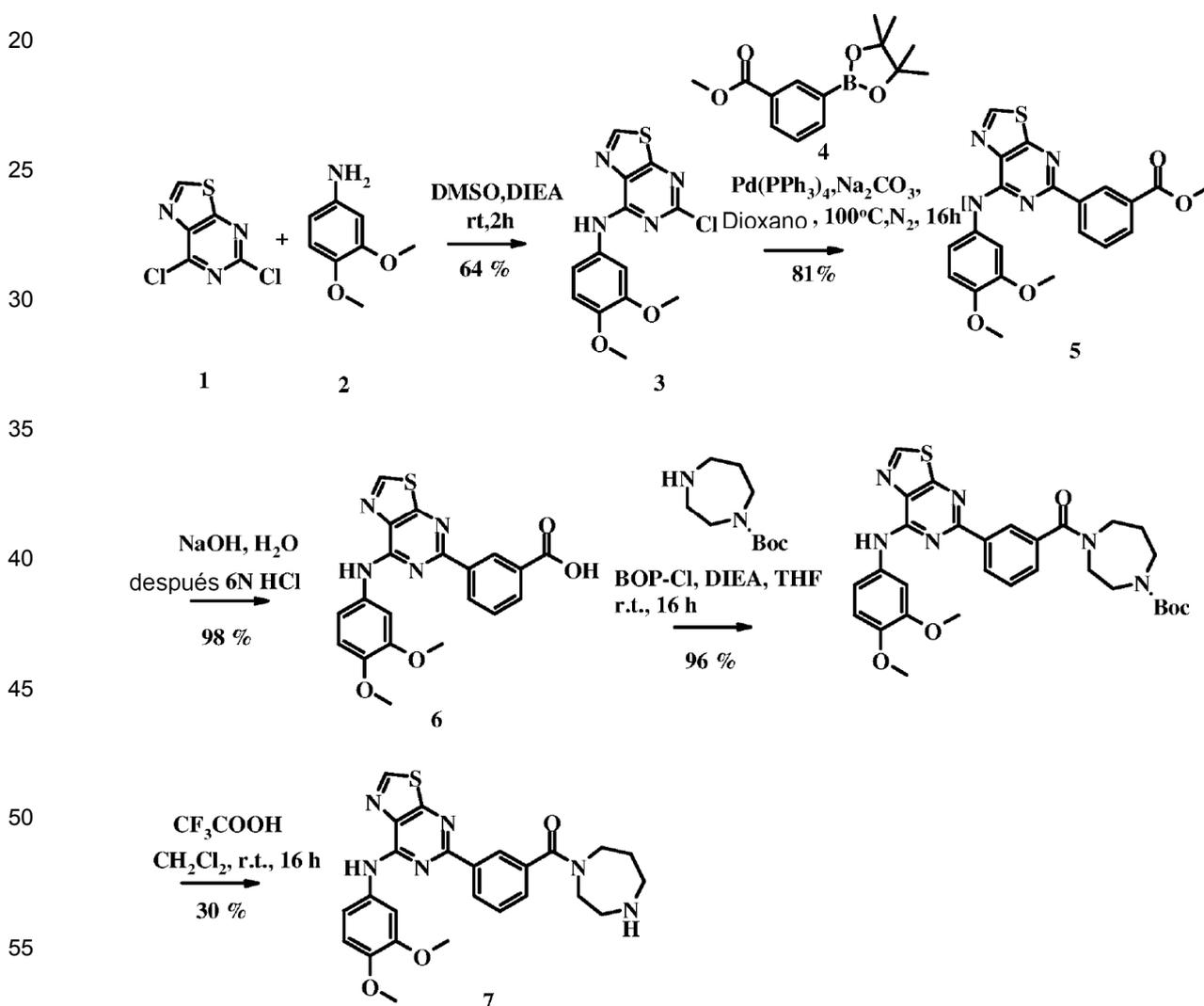
Esquema IV



(r.t. ó RT = temperatura ambiente)



Esquema IV



Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse en una gran variedad de formas de administración oral y portadores o soportes. La administración oral, puede ser en forma de tabletas, en forma de tabletas recubiertas, en forma de grageas, en formas de cápsulas de gelatina dura y de gelatina blanda, en forma de soluciones en forma de emulsiones, en forma de jarabes, o en forma de suspensiones. Los compuestos de la presente invención, son

eficaces, cuando éstos se administran mediante otras vías o rutas de administración, incluyendo a la vía continua (vía intravenosa mediante goteo), a la vía tópica, a la vía parenteral, a la vía intramuscular, a la vía intravenosa, a la vía intravenosa, a la vía subcutánea, a la vía transdérmica (la cual puede incluir un agente mejorante de la penetración), a la vía bucal, a la vía nasal, a la vía mediante inhalación, y a la vía mediante la administración de supositorios, entre otras vías o rutas de administración. La forma preferida de administración, de una forma general, es la vía oral, mediante la utilización de un régimen diario de administración, el cual pueda ajustarse en concordancia con el grado de afección y la respuesta del paciente, al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, conjuntamente con uno o más excipientes, portadores o soportes, o diluyentes del tipo convencional, pueden emplazarse en la forma de composiciones farmacéuticas y de dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas, y las formas de dosificación unitarias, pueden encontrarse comprendidas a base de ingredientes convencionales, en las proporciones convencionales, con compuestos activos o criterios adicionales o sin ellos, y las formas de dosificación unitarias, pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo, en consonancia con el rango de dosificación diaria que se pretenda emplear. Las composiciones farmacéuticas, pueden emplearse como sólidos, tales como los consistente en tabletas, o en cápsulas rellenas, como semisólidos, como materias en polvo, como formulaciones de liberación sostenida, o como líquidos, tales como las soluciones, las suspensiones, los elixiris, o como cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vagina; o en forma de soluciones inyectables estériles, para el uso parenteral. Una preparación típica, contendrá un cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 5 %, hasta aproximadamente un 95 %, del compuesto o compuesto o compuestos activos (referido a peso / peso). El término "preparación", o "forma de dosificación", pretende incluir a ambos, a las formulaciones sólidos y a las formulaciones líquidas del compuesto activo, y una persona experta en el arte especializado de la técnica, apreciará el hecho de que, un ingrediente activo, puede existir en diferentes preparaciones, en dependencia órgano o tejido objetivizado como diana, y en dependencia de la dosis deseada y en dependencia de los parámetros farmacocinéticos.

El término "excipiente", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un compuesto el cual es de utilidad en la preparación de un composición farmacéutica, de una forma general, seguro, no tóxico, ni tampoco no deseable, desde el punto de vista biológico y desde cualquier otro punto de vista, y éste incluye a excipientes, los cuales son aceptables para el uso veterinario, así como para el uso farmacéutico humano. Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse solos, pero, de una forma general, éstos se administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes, o portadores o sopores, farmacéuticamente aceptables, seleccionados con respecto a la ruta o vía de administración pretendida, y la práctica farmacéutica estándar.

"Farmacéuticamente aceptable" significa el hecho de que, el ente al cual se refiere, es de utilidad para la preparación de una composición farmacéutica, que es generalmente segura, no tóxica, ni tampoco no deseable, desde el punto de vista biológico o desde cualquier otro punto de vista, e incluye que dicho ente, es aceptable tanto para el uso veterinario, como para el uso farmacéutico humano.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable", de un ingrediente activo, puede también conferir, inicialmente, una propiedad farmacológicamente deseable, en el ingrediente activo, la cual se encontraba ausente en la forma de no sal, y puede incluso afectar de una forma positiva, a la farmacodinámica del ingrediente activo, con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto, significa una sal, la cual es farmacéuticamente aceptable, y que posee la deseada actividad farmacológica de compuesto progenitor. Tales tipos de sales, incluyen: 1) a las sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como los consistentes en el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, ácido el nítrico, el ácido fosfórico, y por el estilo; o formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido hexanoico, el ácido ciclopentanopropiónico, el ácido, el glicólico ácido, el ácido pirúvico, el ácido láctico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido maléico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido 1,2-etanodisulfónico, el ácido, 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido 4-clorobencenosulfónico, el ácido 2-naftalenesulfónico, el ácido 4-toluenesulfónico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, el ácido, glucoheptónico, el ácido 3-fenilpropiónico, el ácido trimetilacético, el ácido, tert.-butilacético, el ácido laurilsulfúrico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido hridroxinaftóico, el ácido, salicílico, el ácido esteárico, el ácido mucónico, y por el estilo; ó (2) a la sales formadas cuando, un proton ácido presente en el compuesto progenitor de partida, o bien se reemplaza por un ión metálico, tal como, por ejemplo, un ión de metal alcalino, o un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina on una base orgánica, tal como la etanolamina, la dietanolamina, la trietanolamina, la trometamina, la N-metilglucamina, y por el estilo.

Las preparaciones en forma sólida, incluyen a las materias en polvo, a las tabletas, a las píldoras, a las cápsulas, a las grageas, a los supositorios y a los gránulos o granulaciones dispersables. Un portador o soporte sólido, puede ser una o más substancias, las cuales pueden también actuar como diluyentes, como agentes saborizantes o

aromatizantes, como solubilizantes, como lubricantes, como agentes de suspensión, como ligantes, como conservantes, como agentes desintegrantes de las tabletas, o como un material encapsulante. En las materias en polvo, el portador o soporte, de una forma general, es un sólido finamente dividido, el cual consiste en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo, generalmente, se encuentra
 5 mezclado con el portador o soporte, que tiene la necesaria capacidad de unión, en unas proporciones apropiadas, y se encuentra compactado en la forma y el tamaño deseados. Los portadores apropiados, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, al talco, al azúcar, a lactosa, a la pectina, a la dextrina, al almidón, a la gelatina, al tragacanto, a la metilcelulosa, a la carboximetilcelulosa sólida, a una cera de bajo punto de fusión, a la manteca de cacao, y por el estilo. Las preparaciones en forma sólida,
 10 pueden contener, adicionalmente al componente activo, colorantes, saborizantes o aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y por el estilo.

Las formulaciones líquidas, son también apropiadas para la administración oral, la cual incluye a las formulaciones líquidas las cuales incluyen a la emulsiones, a los jarabes, a los elixires, a las soluciones acuosas, a las suspensiones
 15 acuosas. Éstas incluyen a las preparaciones en forma sólida, las cuales se pretende convertir en una forma líquida, brevemente antes de proceder a su uso. Las emulsiones, pueden prepararse en soluciones, tal como, por ejemplo, soluciones en soluciones acuosas de propilenglicol, o éstas pueden contener agentes emulsionantes, tales como los consistentes en la lecitina, el monooleato de sorbetán, o en la acacia. Las soluciones acuosas, pueden prepararse procediendo a dispensar el componente activo finamente dividido, en agua, con un material que sea viscoso, tal
 20 como el consistente en las gomas naturales o sintéticas, en las resinas, en la metilcelulosa, en carboximetilcelulosa sódica, y en otros agentes de suspensión, los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración parenteral (tal como, por ejemplo, mediante inyección, tal como, por ejemplo, inyección por bolos, o infusión continua), y éstos pueden
 25 utilizarse como formas unitarias de dosificación, para formar ampollas, jeringas precargadas, infusiones de pequeño volumen, o en recipientes contenedores de dosis múltiples, con un conservante añadido. La composición, puede tomar formas tales como las consistentes en suspensiones, en soluciones, o en emulsiones en aceite o en vehículos acuosos, tales como, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de portadores o soportes, diluyentes o disolventes, óleos (aceitosos) o no acuosos, incluyen al propilenglicol, al polietilenglicol, a los aceites
 30 vegetales (tales como, por ejemplo, el aceite de oliva), y los ésteres orgánicos inyectables (tales como, por ejemplo, el consistente en el oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como los consistentes en los agentes conservantes, en los agentes emulsionantes o de suspensión, en los agentes estabilizantes y / o los agentes dispersantes. De una forma alternativa, el ingrediente activo, puede ser en forma de una materia en polvo, susceptible de poderse obtener mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril, o mediante liofilización, a partir
 35 de una solución, para la constitución, antes de su uso, con un vehículo apropiado, tal como, por ejemplo, el agua estéril, exenta de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración tópica a la epidermis, como ungüentos, como cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y las cremas, pueden
 40 formularse, por ejemplo, con un base acuosa o aceitosa, mediante la adición de agentes espesantes y / o gelificantes. Las lociones, pueden formularse con una base acuosa o con una base olea, y éstas, de una forma general, contendrán así mismo, también, uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones apropiadas para la administración tópica, en la boca, incluyen a las pastillas, las cuales comprenden los agentes activos, en una
 45 base saborizada aromatizada, usualmente, sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas en cuestión, comprenden el ingrediente activo, en una base inerte, tal como la gelatina y la glicerina o sacarosa, y acacia; y los lavados bucales o colutorios, comprenden el agente activo en un portador o soporte líquido apropiado.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración como supositorios. Se procede,
 50 en primer lugar, a fundir una cera de bajo punto de fusión, tal como la consistente en una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, o manteca de cacao, y el componente activo, se dispersa de una forma homogénea, tal como, por ejemplo, mediante agitación. Se procede, a continuación, a verter la mezcla homogénea fundida, en moldes de medidas apropiadas, dejando que éstos se enfríen y que solidifiquen.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración vaginal. Son apropiados, para
 55 ello, los pesarios, los tampones, las cremas, los geles, las pastas, las espumas, o las proyecciones por pulverización (sprys), los cuales contienen, de una forma adicional al ingrediente activo, aquéllos portadores o soportes los cuales se conoce que son apropiados, en el arte especializado de la técnica.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o
 60 suspensiones, se aplican de una forma directa a la cavidad nasal, mediante medios convencionales, tales como los consistentes, en la aplicación mediante un dispositivo de dispensación de gotas, en la aplicación mediante pipeta, y en la aplicación mediante proyección pulverizada (spray). Las formulaciones, pueden proporcionarse en formas individuales, o en formas de dosis múltiples. En este último caso, es decir, en el caso de una aplicación mediante un
 65 dispositivo de dispensación de gotas, o de la aplicación mediante pipeta, la aplicación en cuestión, puede llevarse a

cabo por parte del paciente, administrando un volumen apropiado y predeterminado de una solución o suspensión. En el caso de una aplicación mediante proyección pulverizada, ésta puede llevarse a cabo, por ejemplo, por mediación de una bomba dosificadora atomizante de la proyección pulverizada.

5 Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración como un aerosol, de una forma particular, al tracto respiratorio, e incluyendo la administración intranasal. El compuesto, de una forma general, tendrá un reducido tamaño de partícula, tal como, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Tal tipo de tamaño de partícula, puede obtenerse por mediación de medios los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica, tal como, por ejemplo, mediante micronización. El agente activo, se proporciona en un
10 pack o envase presurizado, con un propulsor apropiado, tal como, por ejemplo, el consistente en un compuesto de clorofluorocarbono (CFC), como el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano, ó el diclorotetrafluorometano, ó el dióxido de carbono, u otro gas apropiado. El aerosol en cuestión, puede también contener, así mismo, de una forma conveniente, un tensioactivo o surfactante, tal como el consistente en la lecitina. La dosis del fármaco en cuestión, puede controlarse mediante una válvula de dosificación. De una forma alternativa, los ingredientes activos, pueden
15 proporcionarse en forma de una materia en polvo, seca, tal como, por ejemplo, la consistente en un mezcla en polvo del compuesto en cuestión, en una base en polvo apropiada, tal como la consistente en la lactosa, el almidón, los derivados de almidón, tales como los consistentes en la hidroxipropilmetilcelulosa y la polivinilpirrolidona (PVP). El portador o soporte en polvo, formará un gel, en la cavidad nasal. La composición en polvo, puede presentarse en forma de una dosis unitaria, tal como, por ejemplo, en forma de cápsulas o de cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o
20 paks o envases de ampollas individuales envasadoras, a partir de los cuales puede administrarse la materia en polvo, por mediación de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones, pueden prepararse mediante recubrimientos entéricos, los cuales se encuentren adaptados para una administración mediante liberación sostenida o controlada del ingrediente activo.
25 Así, por ejemplo, los compuestos de la presente invención, pueden formularse en dispositivos de suministro transdérmico o subcutáneo del fármaco. Estos dispositivos de suministro, son ventajosos, cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto, y cuando la conformidad del paciente con el régimen de tratamiento, es crucial. Los compuestos, en los sistemas de suministro transdérmico, de una forma frecuente, se encuentran unidos a un soporte sólido adherente a la piel. El compuesto de interés, puede también combinarse con un mejorante de la penetración, tal como el consistente en el Azone (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro mediante la liberación sostenida, se insertan de una forma subcutánea, en el interior de la capa subdérmica, mediante cirugía o mediante inyección. Los implantes subdérmicos, encapsulan al compuesto, en un membrana soluble de lípidos, tal como, por ejemplo, de caucho de silicona, o de un polímero biodegradable, tal como, por
30 ejemplo, el poli(ácido acético).

Las apropiadas formulaciones, conjuntamente con portadores o soportes, diluyentes o excipientes, farmacéuticos, se encuentran descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, - La ciencia y la práctica de la farmacia -, 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª Edición, Easton, Pennsylvania. Una
35 persona experta en el arte especializado de la técnica de las formulaciones, podrá modificar las formulaciones, según las enseñanzas de la especificación, para proporcionar numerosas formulaciones, para una ruta o vía particular de administración, sin que las composiciones de la presente invención, se conviertan en inestables o comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos, para convertir a éstos en más solubles en agua, o en otro vehículo,
45 por ejemplo, puede llevarse a cabo de una forma sencilla, mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), las cuales son bien conocidas, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Es así mismo bien conocido, por parte de aquellas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica, el hecho de modificar la vía o ruta de administración, y el régimen de dosificación, de un compuesto particular, con objeto de controlar y gestionar la farmacocinética de los compuestos presentes, para la
50 consecución de los máximos efectos beneficiosos en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa una cantidad la cual se requiere para reducir los síntomas de la enfermedad, en un individuo. La dosis, se ajustará a los requerimientos individuales, en cada caso particular. La dosificación, puede variar, dentro de
55 unos amplios límites, en dependencia de numerosos factores, tales como los consistentes en la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad del paciente, y las condiciones generales de salud del paciente, otros pacientes mediante los cuales se esté tratando al paciente, la ruta o vía de administración, y la preferencias y experiencias del médico practicante involucrado. Para la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 0,01 mg y
60 los aproximadamente 1000 mg / kg de peso corporal por día, en la monoterapia y / en una terapia combinada. Una dosificación diaria preferida, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 0,1 mg y los aproximadamente 500 mg / kg de peso corporal por día, siendo ésta, de una forma más preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 0,1 mg y los aproximadamente 100 mg / kg de peso corporal por día y de una forma mayormente
65 preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente

1,0 mg y los aproximadamente 10 mg / kg de peso corporal por día. Así, de este modo, la administración a una persona de 70 kg de peso, el rango de dosificación, sería el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 7 mg y los aproximadamente 7 g por día. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosificación individual, o en dosificaciones divididas, de una forma típica, entre 1 y 5 dosificaciones por día. De una forma general, el tratamiento se inicia mediante dosificaciones más pequeñas, las cuales son menores que las correspondientes a una dosis óptima del compuesto. A continuación de ello, la dosificación, se incrementa mediante pequeños incrementos, hasta que se haya alcanzado el efecto óptimo para los pacientes individuales. Una persona usualmente experta en el tratamiento de las enfermedades descritas aquí, en este documento de solicitud de patente, estará capacitada sin ninguna experimentación excesiva, y en dependencia de los conocimientos personales y experiencia, y con la ayuda de las revelaciones de la presente solicitud de patente, a establecer una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención, para una enfermedad y un paciente determinados.

Las preparaciones farmacéuticas son, de una forma preferible, en formas de dosificación unitaria. En dichas formas de preparación, la preparación en cuestión, se subdivide en dosis unitarias, las cuales contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria, puede ser la consistente en una preparación envasada, conteniendo, el envase, cantidades discretas de preparación, tales como las consistentes en tabletas envasadas, en cápsulas y en materias en polvo, en viales o ampollas. Así mismo, también, la forma de dosificación unitaria, poder ser una cápsula, una tableta, una gragea, o una pastilla en sí misma, o ésta puede ser el número apropiado de una cualquiera de éstas, en forma envasada.

Formulaciones

Las preparaciones farmacéuticas para el suministro mediante varias rutas o vías, se formulan de la forma la cual se muestra en Tablas las cuales se facilitan abajo, a continuación. Los términos "Ingrediente activo" ó "Compuesto activo", tal y como éstos se utilizan en las Tablas, significan uno o más de los Compuestos de la Fórmula I.

Composición para la administración oral

| Ingrediente | % peso / peso |
|---------------------|----------------------|
| Ingrediente activo | 20 % |
| Lactosa | 79,5 % |
| Estearato magnésico | 0,5 % |

Los ingredientes, se mezclan y se dispensan al interior de las cápsulas, conteniendo, aproximadamente, 100 mg, cada una de ellas; una cápsula, será, aproximadamente, una dosificación diaria total.

Composición para la administración oral

| Ingrediente | % peso / peso |
|----------------------------|----------------------|
| Ingrediente activo | 20 % |
| Estearato magnésico | 0,5 % |
| Croscamelosa de sodio | 2,0 % |
| Lactosa | 76,5 % |
| PVP (polivinilpirrolidona) | 1,0 % |

Se procede a combinar los ingredientes, y éstos se granulan, mediante la utilización de un disolvente, tal como el metano. A continuación, la formulación, se seca, y ésta se conforma en tabletas (con un contenido de aproximadamente 20 mg de compuesto activo), mediante la utilización de una máquina apropiada para la fabricación de tabletas.

Composición para la administración oral

| Ingrediente | Cantidad |
|-----------------------------|-----------------|
| Compuesto activo | 1,0 g |
| Ácido fumárico | 0,5 g |
| Cloruro sódico | 2,0 g |
| Metilparabeno | 0,15 g |
| Propilparabeno | 0,05 g |
| Azúcar granulado | 25,5 g |
| Sorbitol (solución al 70 %) | 12,85 g |
| Veegum K (Canderbilt Co.) | 1,0 g |

Composición para la administración oral (continuación tabla)

| Ingrediente | Cantidad |
|--------------------|--------------------|
| Saborizante | 0,035 ml |
| Colorantes | 0,5 mg |
| Agua destilada | q. s. hasta 100 m. |

5

Se procede a mezclar los ingredientes, para formar una suspensión, para la administración oral.

Formulación parenteral

| Ingrediente | Cantidad |
|---------------------|------------------------------------|
| Ingrediente activo | 0,25 g |
| Cloruro sódico | q.s. para convertirla en isotónica |
| Agua para inyección | 100 ml |

10

Se procede a disolver el ingrediente activo, en una porción de agua, para la inyección. A continuación, se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico, mediante régimen de agitación, para convertir a la solución en isotónica. A continuación, se procede a componer la solución hasta su peso, con el resto de agua para la inyección, ésta se filtra a través de un filtro de 0,2 micrómetros membrana, y se envasa, en unas condiciones estériles.

15

Formulación para supositorios

| Ingrediente | % peso / peso |
|-----------------------|----------------------|
| Ingrediente activo | 1 % |
| Polietilenglicol 1000 | 74,5 % |
| Polietilenglicol 4000 | 24,5 % |

20

Se procede a fundir los ingredientes conjuntamente, y éstos se mezclan en un baño de vapor, y se vierten al interior de moldes, los cuales contienen 0,5 g de peso total.

Formulación tópica

| Ingredientes | Gramos |
|------------------------------|---------------|
| Ingrediente activo | 0,2 - 2 |
| Span 60 | 2 |
| Tween 60 | 2 |
| Aceite mineral | 5 |
| vaselina | 10 |
| Metilparabeno | 0,15 |
| Propilparabeno | 0,05 |
| BHA (hidroxianisol butilado) | 0,01 |
| Agua | q. s. 100 |

25

Se procede a combinar la totalidad de los ingredientes, excepto el agua, y se calientan a una temperatura de aproximadamente 60 °C, mediante régimen de agitación. Se procede, a continuación, a añadir una cantidad suficiente de agua, a una temperatura de aproximadamente 60 °C, mediante una agitación vigorosa, con objeto de emulsionar los ingredientes y, subsiguientemente, se añade agua, hasta un valor q.s. 100.

30

Formulaciones para proyecciones pulverizadas nasales

Se procede a preparar diversas suspensiones acuosas, con un contenido correspondiente a un porcentaje de aproximadamente un 0,025 – 0,5 %, de compuesto activo, como formulaciones para proyecciones pulverizadas nasales (spray nasal). Las formulaciones en cuestión, contienen, de una forma opcional, ingredientes inactivos, tales como los consistentes en la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa sódica, la dextrosa, y por el estilo. Puede procederse a añadir ácido clorhídrico, con objeto de ajustar el valor pH. Las formulaciones para proyecciones pulverizadas, pueden suministrarse por mediación de una bomba dosificadora para la proyección pulverizada nasal, la cual, de una forma típica, suministrará una cantidad correspondiente a una tasa de 50 – 100 microlitros de formulación, por actuación. Una programación o planificación típica de la dosificación, es la correspondiente a 2 - 4 proyecciones pulverizadas, cada 4 – 12 horas.

40

Indicaciones y procedimientos de tratamiento

5 Los compuestos los cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente, son inhibidores de la quinasa, de una forma particular, inhibidores de la SYK. Estos inhibidores, pueden ser de utilidad para el tratamiento de uno o de más enfermedades las cuales responden a la inhibición de las quinasas, incluyendo a las enfermedades las cuales son sensibles o que responden a la inhibición de la SYK, y / o la inhibición de proliferación de las células B, en los mamíferos. Sin pretender ligarlo a cualquier teoría particular, se cree que, la interacción de los compuestos de la invención, con la SYK, tiene como resultado la inhibición de la actividad SYK, y así, de este modo, tiene así mismo también, como resultado, la utilidad farmacéutica de estos compuestos. De una forma correspondientemente en concordancia con ello, la presente invención, incluye un procedimiento para el tratamiento, en un mamífero, tal como, por ejemplo, un humano, el cual tenga una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad SYK, y / o a la inhibición de la proliferación de las células B, comprendiendo, dicho procedimiento, la administración, a un mamífero el cual tenga una enfermedad de este tipo, de un cantidad efectiva de por lo menos una entidad química proporcionada aquí, en este documento de solicitud de patente. Una concentración efectiva, puede determinarse o establecerse de una forma experimental, tal como, por ejemplo, procediendo a ensayar una concentración en la sangre del compuesto, o de una forma teórica, procediendo a calcular la biodisponibilidad. Otras quinasas las cuales pueden encontrarse afectadas, adicionalmente a la SYK, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a otras tirosinas quinasas, y serina / treonina quinasas.

20 Las quinasas, juegan unos notables roles interpretativos en trayectorias de señalización, controlando fundamentales procesos celulares, tales como los consistentes en la proliferación, en la diferenciación, y la muerte (apoptosis). La actividad quinasa anormal, se ha venido implicando en una amplia gama de enfermedades, incluyendo a los cánceres múltiples, a las enfermedades autoinmunes y / o inflamatorias, y a las reacciones inflamatorias agudas. El rol interpretativo multifacético de las quinasas, en las trayectorias claves de señalización de células, proporciona una significativa oportunidad para identificar nuevos fármacos que objetiven a las quinasas y las trayectorias de señalización, como dianas.

25 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria o autoinmune, el cual comprende la administración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I.

30 La presente solicitud de patente, da a conocer el procedimiento anteriormente citado, arriba, el cual comprende, de una forma adicional, la administración de un agente terapéutico adicional, seleccionado de entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunodepresivo, un factor neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar los desórdenes o trastornos inmunodeficientes.

35 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición inflamatoria, el cual comprende la administración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I.

40 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar la artritis reumatoidea, el cual comprende la administración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I.

45 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar el asma, el cual comprende la administración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I.

50 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar un desorden o trastorno inmune, el cual incluye al lupus, a la esclerosis múltiple, a la artritis reumatoidea, a la psoriasis, a la diabetes del tipo I, a las complicaciones de trasplantes de órganos, a los xenotrasplantes, a la diabetes, al cáncer, al asma, a la dermatitis atópica, a los desórdenes o trastornos tiroideos autoinmunes, a la colitis ulcerante, a la enfermedad de Chron, a la enfermedad de Alzheimer, y a la leucemia, procedimiento éste, el cual comprende la administración, a un paciente en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I.

55 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición o trastorno inflamatorio, el cual comprende la coadministración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de un compuesto antiinflamatorio, en combinación con el compuesto de la Fórmula I.

60 La presente solicitud de patente, da a conocer un procedimiento para tratar una condición o trastorno inmune, el cual comprende la coadministración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de ello, de un compuesto inmunosupresor, en combinación con el compuesto de la Fórmula I.

65

EJEMPLOSAbreviaciones

5 Las abreviaciones usualmente utilizadas en la presente solicitud de patente, (las cuales corresponden a sus iniciales en idioma inglés), incluyen a los siguientes compuestos: acetilo (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (Atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN ó BBN), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butilo, ó anhídrido de BOC (BOC₂O), bencilo (Bn), butiol (Bu), Chemical Abstracts
 10 Registration Number – [número de registro de abstractos químicos] -(CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ ó Z), carbonildiimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona(DDQ), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (DIAD), hidruro de di-*iso*-
 15 butilaluminio (DIBAL ó DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido(DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), etil o(Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster etílico del ácido 2-etoxi-2*H*-quinolin-1-carboxílico (EEDQ), dietiléter (Et₂O), etilisopropiléter (EtO*i*Pr), hexafluorofosfato de O-(7-
 20 azabenzotriazol-1-il)-N, N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), acético ácido (HOAc), 1-*N*-hidroxibenzotriazol (HOBt), high pressure liquid chromatography - [cromatografía líquida de alto rendimiento] - (HPLC), *iso*-propanol (IPA), cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl), hexametildisilazano (HMDS), liquid chromatography mass spectrometry - [espectrometría de masas por cromatografía líquida] -(LCMS), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), ácido meta-cloroperoxibenzoico (m-CPBA), metanol (MeOH), punto de fusión (mp), MeSO₂- (mesilo ó Ms), metilo (Me),
 25 acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), metil *t*-butiléter (MTBE), metiltetrahidrofurano (MeTHF), N-bromosuccinimida (NBS), *n*-Butil-litio (nBuLi), *N*-carboxianhídrido (NCA), *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), Dicloro-((bis-difenilfosfino)ferrocenil)paladio(II) (Pd(dppf)Cl₂), acetate de paladio(II) (Pd(OAc)₂), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), pounds per square
 30 inch - [libras por pié cuadrado] (psi), piridina (pir), 1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (Q-Fos), temperatura ambiente (temp. ambiente, rt ó RT), *sec*-Butil-litio (sBuLi), *tert*-butildimetilsililo ó *t*-BuMe₂Si (TBDMS), fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF), trietilamina (TEA ó Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO), triflato ó CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), thin layer chromatography – [cromatografía de capa fina] -
 35 (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo ó Me₃Si (TMS), ácido *p*-toluenoesulfónico monohidratado (TsOH ó pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- ó tosilato (Ts), y *N*-carboxianhídrido de *N*-uretano (UNCA). La nomenclatura convencional, incluyendo a los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*tert*-) y *neo*, tienen sus significado de costumbre, cuando se utilizan con una porción alquilo (véase, a dicho efecto, J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclatura in Organic Chemistry, - Nomenclatura en la química orgánica -, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

Condiciones generales

45 A menos de que se indique de otro modo, todas las temperaturas, incluyendo a los puntos de fusión (es decir, MP), son en grados Celsius (°C). Debería apreciarse el hecho consistente en que, la reacción la cual produce el producto indicado y / o deseado, puede no resultar de una forma directa de la combinación de dos reactivos, los cuales se habían añadido inicialmente, es decir, pueden haber uno o más intermediarios, los cuales se producen en la mezcla, la cual finalmente, conduce a la formación del producto indicado y / o deseado. Las abreviaciones las cuales se
 50 facilitan abajo, a continuación, pueden utilizarse en las Preparaciones en los Ejemplos. Todos los nombres, se generaron mediante la utilización de los sistemas Autonom y ChemDraw.

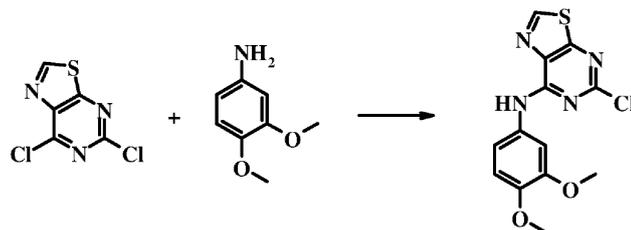
Las preparaciones y los ejemplos los cuales se facilitan a continuación, se proporcionan para capacitar, a aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a entender de una forma más clara, a entender y a
 55 practicar la presente invención. Éstos no deben considerarse como siendo limitativos en cuanto a lo referente al ámbito o alcance de la presente invención, sino, únicamente, como siendo ilustrativos y representativos de ésta.

Ejemplos preparativos**Preparación 1**

60 (5-Cloro-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina

65

5



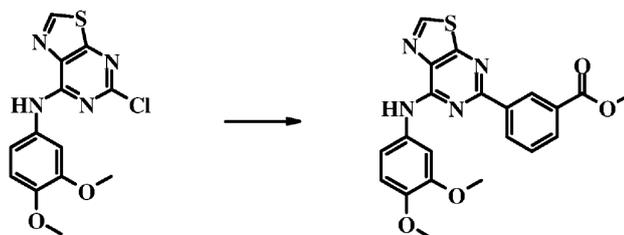
10

Se procedió a agitar, a la temperatura ambiente, una mezcla de 5,7-dicloro-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (0,925 g, 4,49 mmol), 3,4-dimetoxi-fenilamina (0,89 g, 5,83 mmol) y DIEA (0,86 g, 6,73 mmol) en 12 ml de DMSO, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla, se vertió en 50 ml de agua, y ésta se filtró; a continuación, el sólido obtenido, se lavó con agua, (50 ml), para proporcionar un producto crudo, y éste se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice, 200 – 300 mesh), acetato de etilo, como eluyente), para proporcionar la (5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-(3,4-dimetoxifenil)-amina (0,92 g, 63.8 %), como un sólido. LC-MS: 323.1 [M+H]⁺, tr = 1.56 min.

20 Preparación 2

Éster metílico del ácido 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico

25



30

35 Procedimiento:

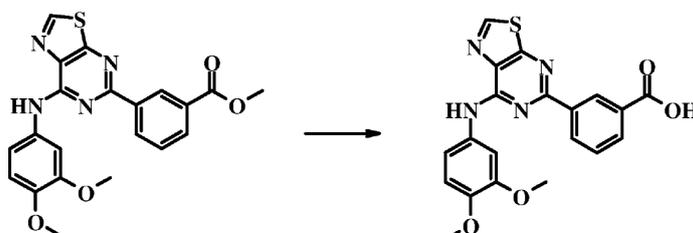
A una solución agitada de (5-cloro-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina (0,90 g, 2,79 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico éster metílico del ácido (0,95 g, 3,62 mmol) en 100 ml de 1,4-dioxano se añadieron Na₂CO₃ (0,93 g, 8,8 mmol) y 5 ml de agua a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a desgasificar la mezcla con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Se procedió a añadir Pd(PPh₃)₄ (0,32 g, 0,279 mmol), en una porción y, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, CH₂Cl₂: metanol = 100:1), para proporcionar el éster metílico del ácido 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico (0,95 g, 81%) como un sólido de color amarillo. LC-MS: 423,1 [M+H]⁺, tr = 1,68 minutos.

45

Ejemplo 1

Ácido 3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico

50



55

60 Procedimiento:

A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico (0,85 g, 2 mmol) en 20 ml de THF y 20 ml de metanol se le añadió una solución de NaOH (0,08 g, 20 mmol) en 2 ml de agua a la temperatura ambiente. A continuación, la reacción, se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Subsiguientemente, el disolvente, se evaporó y, el residuo, se suspendió en 50 ml de THF, y a continuación éste se trató con HCl 6N, hasta alcanzar un valor pH = 3. El disolvente, se evaporó y, a continuación,

65

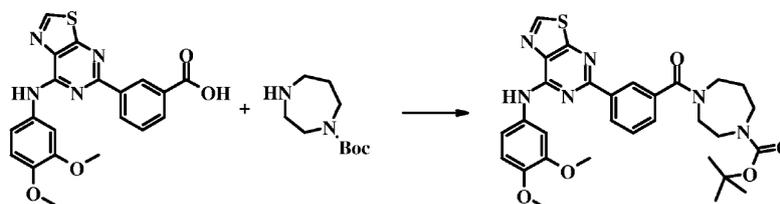
se procedió a disolver, en 30 ml de THF, y se filtró. El filtrado, se evaporó, para proporcionar el ácido 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico (0,8 g, 97,5 %) como un sólido de color amarillo. ¹NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,15 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). LC-MS: 409 [M+H]⁺, 839 [2M+Na]⁺, t_R = 1,74 minutos. HPLC: 98,38 % a 214 nm, 97,29 % a 254 nm, t_R = 3,44 minutos.

Ejemplo 2

[1,4]Diazepan-1-il-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-fenil}-metanona

Etapa 1

Éster *tert*-butílico del ácido 4-{3-[7-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoil}-[1,4]-diazepan-1-carboxílico

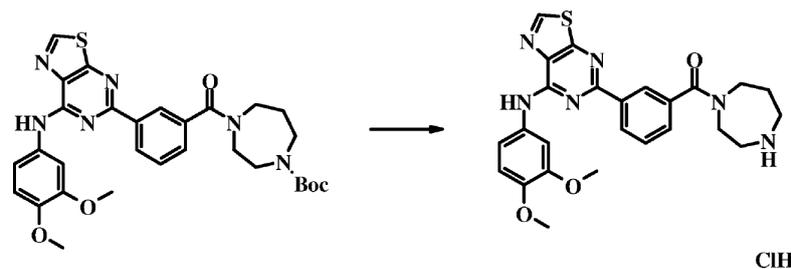


Procedimiento:

A una solución agitada del ácido 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico (95 mg, 0,23 mmol) en 10 ml de THF se le añadió DIEA (30 mg, 0,23 mmol) a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a añadir 1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,3 mmol), BOP-Cl (76 mg, 0,3 mmol) y DIEA (59 mg, 0,46 mmol) y, la mezcla de se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se evaporó y el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, metanol: CH₂Cl₂ = 1:100) para proporcionar el éster *tert*.butílico del ácido 4-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoil}-[1,4]-diazepan-1-carboxílico (130 mg, 95,7 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 591,2 [M+H]⁺, t_R = 1,81 minutos.

Etapa 2

[1,4]Diazepan-1-il-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-fenil}-metanona



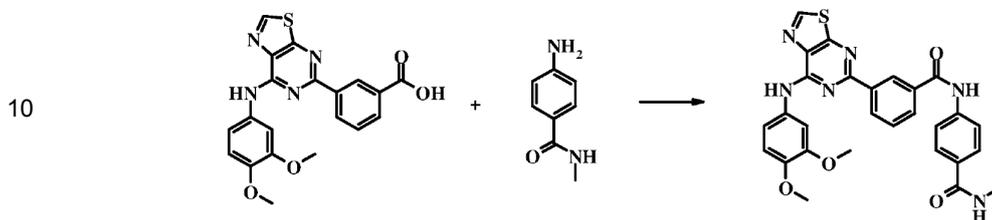
Procedimiento:

A una solución agitada del éster *tert*.butílico del ácido 4-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoil}-[1,4]-diazepan-1-carboxílico (130 mg, 0,22 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadió, lentamente, CF₃COOH (4 ml), a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se evaporó, y el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20% acetonitrilo / 80% agua (0,1%TFA, V / V) inicialmente, y a continuación se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 45% acetonitrilo / 55% agua (0,1%TFA V / V, de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos.), y a continuación, se procedió a añadir HCl 1M (0,5 ml), y se agitó, y después, se procedió a eliminar los disolventes, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la [1,4]diazepan-1-il-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-fenil}-metanona, como una sal de HCl (35 mg, 30,2 %) como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,18 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (*brs*, 2H), 8,46 - 8,44 (*m*, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,60 - 7,59 (*m*, 2H), 7,42 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,7 Hz), 6,99 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 3,85 (*brs*, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (*brs*, 2H), 3,30 (*brs*, 2H), 3,20 (*brs*, 2H), 2,02 - 1,96 (*m*, 2H). LC-MS: 491,2 [M+H]⁺, t_R = 1,51 minutos. HPLC: 99,24 %

a 214 nm, 98,23 % a 254nm, t_R = 4,65 minutos.

Ejemplo 3

5 3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(metilcarbamoil)fenil)benzamida



Procedimiento:

A una solución del ácido 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoico (170 mg, 0,41 mmol) en 10 ml de DMF, se le añadieron 4-amino-N-metil-benzamida (81 mg, 0,54 mmol), HATU (205 mg, 0,54 mmol) y DIEA (79 mg, 0,61 mmol) a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se evaporó para proporcionar un sólido, como un producto crudo. Éste se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 40 % acetonitrilo/60% agua (0,1%TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 70% acetonitrilo / 30% agua (0,1%TFA V / V) de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos.) para proporcionar la 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(metilcarbamoil)fenil)benzamida (66 mg, 29,7 %) ,como un sólido de color amarillo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,66 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,38 - 8,37 (m, 1H), 8,05 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,89 - 7,82 (m, 6H), 7,71 - 7,68 (m, 12H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,78 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz). LC-MS: 541,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1,72 minutos. HPLC: 96,60 % a 214 nm, 97,75 % a 254 nm, t_R = 6,68 minutos.

20

25

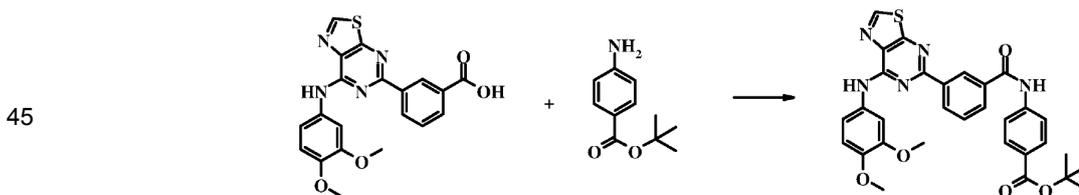
30

Ejemplo 4

35 Ácido 4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamido)benzoico

Etapa 1

40 4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il) benzamido)benzoato de *tert*-butilo



Procedimiento:

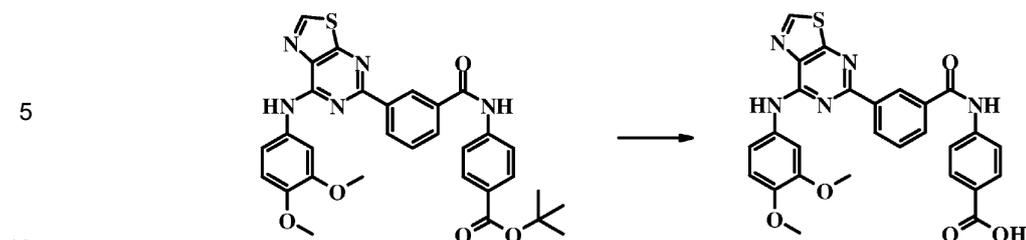
Se procedió a agitar la mezcla de ácido 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico (130 mg, 0,32 mmol), 4-aminobenzoato *tert*-butilo (185 mg, 0,96 mmol), EDC (122 mg, 0,64 mmol) y DMAP (78 mg, 0,64 mmol), en 10 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El exceso de DMF se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, éste se lavó mediante salmuera (10 ml), y después, se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el residuo crudo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (200 - 300 mesh, eluyendo con acetato de etilo), para proporcionar el 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamido)benzoato de *tert*-butilo (130 mg, 70%), como un sólido de color blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,76 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,95 (s, 4H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,54 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,57 (s, 3H). LC-MS: 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1,78 minutos. HPLC: 98,03 % a 214 nm, 98,38 % a 254 nm, t_R = 7,05 minutos.

55

60

Etapa 2

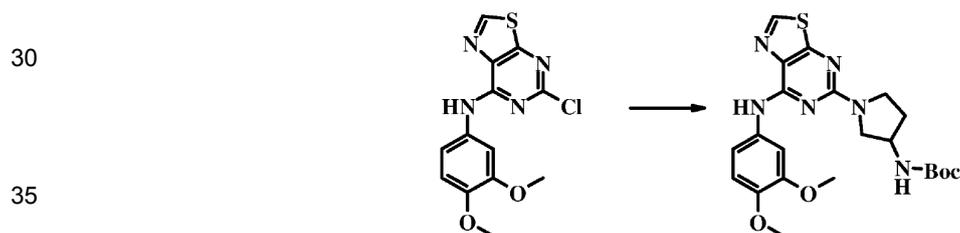
65 Ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamido)benzoico

**Procedimiento:**

15 Se procedió a tratar el -4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)benzoato de *tert*.-butilo (45 mg, 0,077 mmol) en 10 ml de DCM, con TFA (2 ml), mediante procedimiento de goteo. La solución de tonalidad amarilla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El exceso de disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, el residuo, se trituró con *n*-hexano, se decantó, y éste se secó, para proporcionar el ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)benzoico (27 mg, 66,4%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,80 (*brs*, 1H), 10,76 (*s*, 1H), 10,19 (*s*, 1H), 9,41 (*s*, 1H), 8,96 (*s*, 1H), 8,62 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,09 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,97 (*s*, 4H), 7,84 (*s*, 1H), 7,71 (*t*, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,54 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 6,99 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 3,81 (*s*, 3H), 3,74 (*s*, 3H). LC-MS: 528 [M+H]⁺, t_R = 1,54 minutos. HPLC: 96,02 % a 214 nm, 95,94 % a 254 nm, t_R = 6,62 minutos.

Ejemplo 5**Etapa 1**

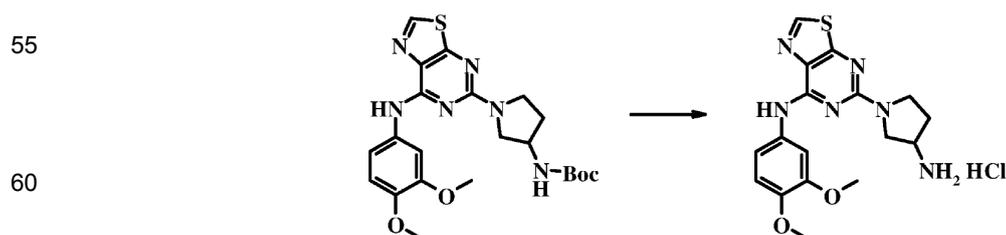
25 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*.-butilo

**Procedimiento:**

40 A una solución agitada de (5-cloro-tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina (150 mg, 0,46 mmol), pirrolidin-3-il carbamato de *tert*.-butilo (130 mg, 0,69 mmol), X-Fos (115 mg, 0,24 mmol) y Cs₂CO₃ (580 mg, 1,78 mmol) en 60 ml de dioxano seco, se le añadió Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,065 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción, se desgasificó, con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Después, la mezcla final, se agitó, a una temperatura de 95 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se evaporó y, el producto, se purificó, en su forma cruda, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, 200 - 300 mesh, éter de petróleo: acetato de etilo = 1 : 2), para proporcionar el 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*.-butilo (191 mg, 87,8 %), como un sólido. LC-MS: 473,2 [M+H]⁺, t_R = 1,56 minutos.

Etapa 2

55 Clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-7-amina

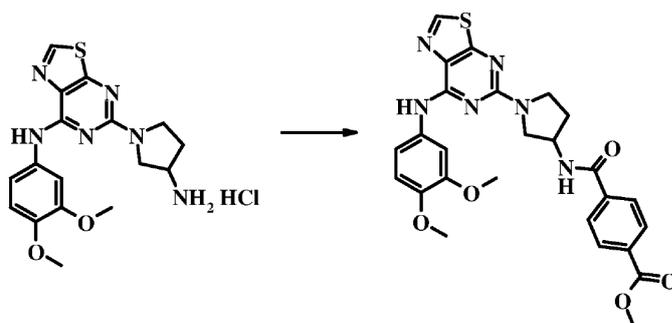
**Procedimiento:**

65 Se procedió a agitar, a la temperatura ambiente, una solución de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-

5-*il*)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert.*-butilo (191 mg, 0,40 mmol) en 50 ml HCl saturado, en dioxano, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (165 mg, 100 %), como un sólido. Éste se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC-MS: 373,1 [M+H]⁺, t_R = 1,15 minutos.

Etapa 3

4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-*il*)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoato de metilo

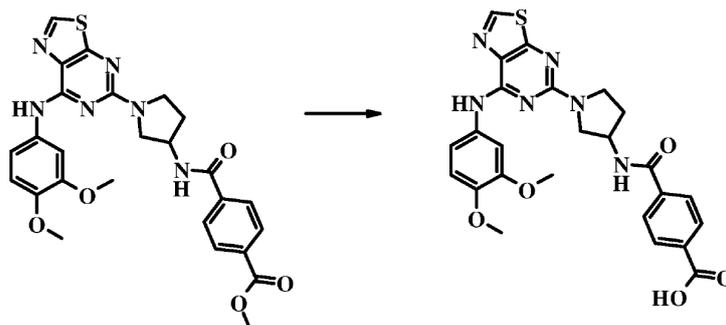


Procedimiento:

Se procedió a agitar una solución de clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (165 mg, 0,4 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (94 mg, 0,52 mmol), HATU (197 mg, 0,52 mmol) y DIEA (154,8 mg, 1,2 mmol) en 10 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A partir de un análisis de LCMS, se detectó una pequeña cantidad del producto deseado. A continuación, se procedió a añadir, en una porción, EDCI·HCl (76,4 mg, 0,42 mmol) y DMAP (49 mg, 0,4 mmol) y, la solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de adicional de 4 días. El disolvente, se evaporó, a una temperatura de 80 °C, bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, diclorometano: metanol = 20 : 1), para proporcionar el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-*il*)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoato de metilo (190 mg, 87,8 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 535,1 [M+H]⁺, t_R = 1,48 minutos.

Etapa 4

Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-*il*)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoico



Procedimiento:

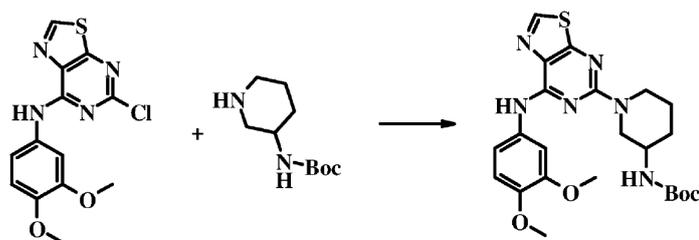
Se procedió a agitar una solución de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-*il*)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoato de metilo (190 mg, 0,255 mmol) y LiOH·H₂O (149 mg, 3,55 mmol) en 2 ml de agua, 10 ml de metanol y 15 ml de THF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se evaporó, después que, la solución, se hubiera acidificado con HCl 2N, a un valor pH = 2 y, el residuo, se disolvió en 50 ml de THF, y se filtró para retirar las sales. A continuación, el filtrado se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 25 % acetonitrilo / 75 % agua (0,1%TFA V / V), inicialmente, y a continuación se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 45 % acetonitrilo / 55% agua (0,1%TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-*il*)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoico (86 mg, 46,5 %), como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,63 (s, 1H), 8,36 - 8,79 (m, 2H), 8,02 - 7,88 (m, 5H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 3,95 - 3,66 (m, 10H), 2,28 -

2,10 (m, 2H). LC - MS: 521 [M+H]⁺; 518,8[M-H]⁻, t_R = 1,36 minutos. HPLC: 99,85 % a 214 nm, 99,84 % a 254 nm, t_R = 4,67 minutos.

Ejemplo 6

Etapa 1

1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*.-butilo

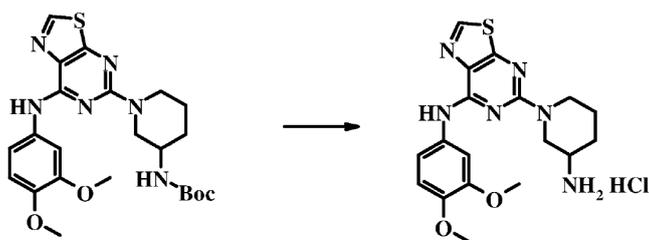


Procedimiento:

A una solución agitada de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*.-butilo (140 mg, 0,433 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de *tert*.-butilo (130 mg, 0,649 mmol), X-Fos (115 mg, 0,24 mmol) y Cs₂CO₃ (580 mg, 1,78 mmol) en 60 ml de dioxano seco, se le añadió Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,065 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción, se desgasificó, con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Subsiguientemente, se procedió a agitar la mezcla, a una temperatura de 95 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se evaporó y el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, éter de petróleo : acetato de etilo = 1 : 2), para proporcionar el 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*.-butilo (195 mg, 92,8 %), como un sólido. LC-MS: 487,1 [M+H]⁺, t_R = 1,67 minutos.

Etapa 2

Clorhidrato de 5-(3-aminopiperidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina

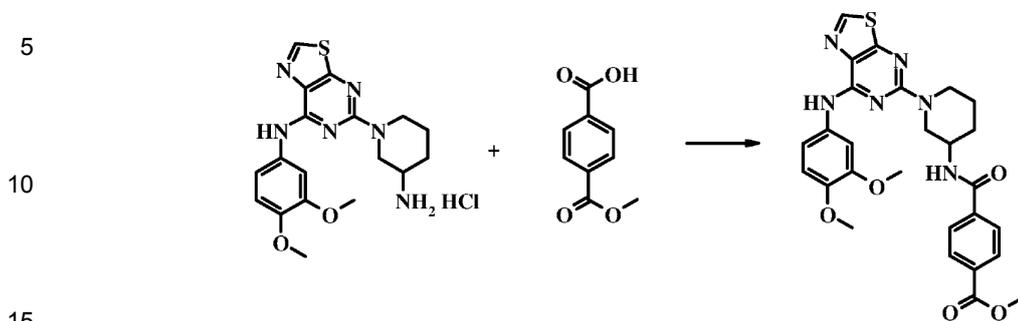


Procedimiento:

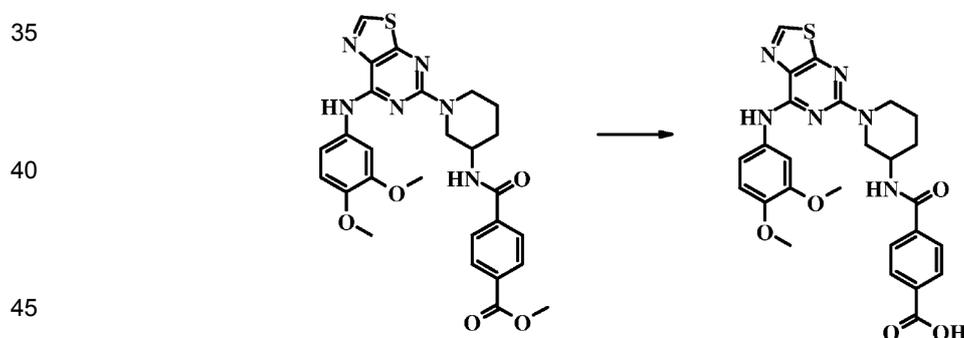
Se procedió a agitar una solución de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*.-butilo (195 mg, 0,4 mmol) en 85 ml de HCl en dioxano, saturado, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se evaporó, a una temperatura de 40 °C, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 5-(3-aminopiperidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, crudo), como un sólido de color amarillo. Éste se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC-MS: 387,0 [M+H]⁺, t_R = 1,19 minutos.

Etapa 3

4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamoil)benzoato de metilo

**Procedimiento:**

20 Se procedió a agitar una solución de clorhidrato de 5-(3-aminopiperidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, 0,47 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (111 mg, 0,61 mmol), HATU (231 mg, 0,61 mmol) y DIEA (182 mg, 1,41 mmol) en 10 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Mediante el análisis de LCMS, únicamente se detectaron pequeñas cantidades del producto deseado. A continuación, se añadieron, en una porción, EDCI. HCl (90 mg, 0,47 mmol) y DMAP (57 mg, 0,47 mmol) y, la solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de adicional 4 días. El disolvente, se evaporó, a una temperatura de 80 °C bajo la acción de vacío y, el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, diclorometano:metanol = 20 : 1), para proporcionar el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamoil) de metilo (250 mg, 96,1 %), como un sólido. LC-MS: 549,2 [M+H]⁺, tr = 1,56 minutos.

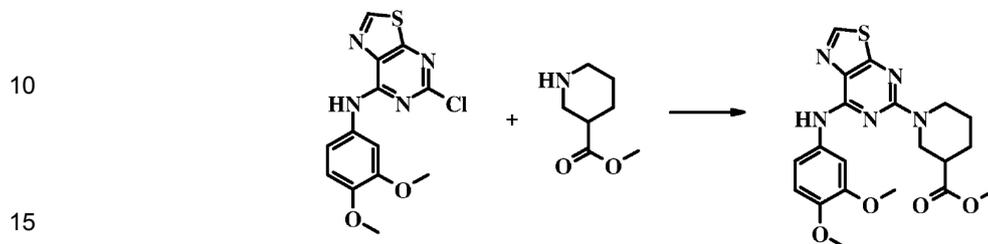
Etapa 4Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamoil)benzoico**Procedimiento:**

50 Se procedió a agitar una solución de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamoil)benzoato de metilo (250 mg, 0,45 mmol) y LiOH.H₂O (191 mg, 4,5 mmol) en 2 ml de agua, 12 ml de metanol y 30 ml de THF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El disolvente, se evaporó y el residuo se suspendió en 30 ml de THF, y a continuación, éste se trató con HCl 2N, hasta alcanzar un valor pH = 2. El disolvente, se evaporó y el residuo se disolvió en 50 ml de THF, y se filtró, para eliminar las sales. El filtrado, se evaporó y, éste, se purificó en su forma cruda, HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 28 % acetonitrilo / 72 % agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 50 % acetonitrilo / 50 % agua (0,1 %TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamoil)benzoico (45 mg, 18,4 %), como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,20 (brs, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 - 7,95(m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,41 - 7,32(m, 2H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 5,34 - 5,31 (m, 1H), 4,71 - 4,52 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 4H). LC-MS: 535 [M + H]⁺; 532,9 [M - H]⁻, tr = 1,43 minutos. HPLC: 99,26 % a 214 nm, 99,79 % a 254 nm, tr = 5,37 minutos.

65

Ejemplo 7**Etapla 1**

5 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxilato de metilo

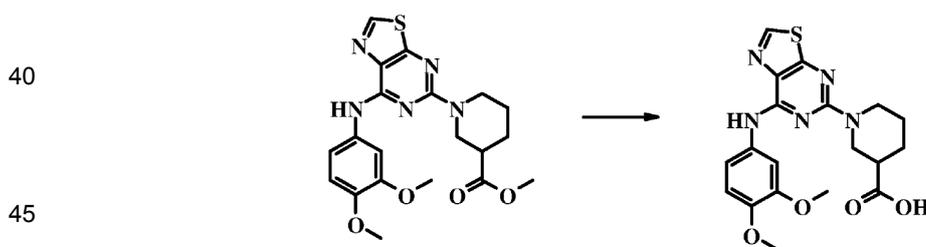
**Procedimiento:**

20 A una solución de (5-cloro-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina (80 mg, 0,25 mmol) en 10 ml de dioxano, se le añadieron piperidin-3-carboxilato de metilo (107 mg, 0,75 mmol), Cs₂CO₃ (163 mg, 0,50 mmol), y X-Fos (47,6 mg, 0,1 mmol). Después de haberse procedido al desgasificado, tres veces, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,05 mmol). A continuación, se procedió a desgasificar la mezcla resultante, otra vez, y ésta se agitó a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. El exceso de dioxano, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (200 - 300 mesh, éter de petróleo : acetato de etilo = 1 : 1) para proporcionar el 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (60 mg, 56%), como un aceite, el cual se solidificó, después de dejarlo en reposo durante el transcurso de toda la noche. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 4,68 - 4,64 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,10 - 3,09 (m, 1H), 2,60 - 2,59 (m, 1H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,85 - 1,60 (m, 3H). LC-MS: 430,1 [M+H]⁺, 452,1 [M+Na]⁺, t_R = 1,63 minutos.

30

Etapla 2

35 Ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico

**Procedimiento:**

50 A una solución agitada de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,06 g, 0,139 mmol) en 5 ml de THF y 5 ml de metanol se le añadió una solución de NaOH (0,056 g, 1,39 mmol) en 1 ml de agua, a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a la adición, la mezcla de reacción, se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Subsiguientemente, el disolvente se evaporó y, el residuo, se suspendió en 10 ml de THF, y a continuación, éste se trató con HCl, hasta alcanzar un valor PH = 2. El disolvente, se evaporó y, a continuación, se procedió a disolver el residuo, en 30 ml de THF, y se filtró. El filtrado, se evaporó, para proporcionar el ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (0,057 g, 98 %), como un sólido. LC-MS: 416,1 [M+H]⁺, t_R = 1,57 minutos.

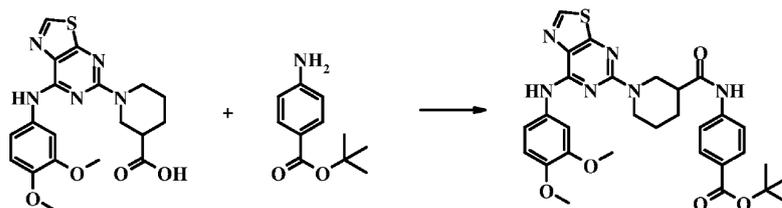
55

Etapla 3

60 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il) piperidin-3-carboxamido)benzoato de *tert.*-butilo

65

5

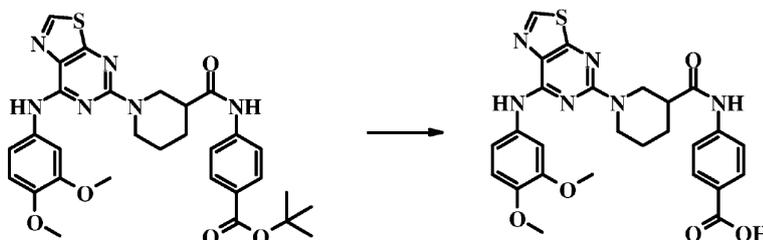
10 **Procedimiento:**

Se procedió a agitar una mezcla del ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (57 mg, 0,137 mmol), -4-aminobenzoato *tert.*-butilo (34,4 mg, 0,178 mmol), HATU (67,6 mg, 0,178 mmol) y DIEA (53 mg, 0,411 mmol) en 10 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 72 horas. A continuación, el disolvente, se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, acetato de etio : éter de petróleo = 1 : 1) para proporcionar el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)benzoato de *tert.*-butilo (75 mg, 92 %), como un sólido. LC-MS: 591,2 [M+H]⁺, tr = 1,77 minutos.

20 **Etapas 4**

Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)benzoico

25



30

Procedimiento

A una solución agitada de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-benzoato de *tert.*-butilo (75 mg, 0,127 mmol) en 5 ml de DCM, se le añadió TFA (2 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se evaporó, a una temperatura de 40 °C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70 % agua (0,1 % TFA V/V) inicialmente, y a continuación se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 55% acetonitrilo/45% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)benzoico (25 mg, 36,8 %), como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,71 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,68 - 7,65 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,67 (brs, 3H), 2,19 - 1,87 (m, 6H). LC - MS: 535 [M+H]⁺; 533 [M-H]⁻, tr = 1,47 minutos. HPLC: 96,74 % a 214 nm, 97,85 % a 254 nm, tr = 5,46 minutos.

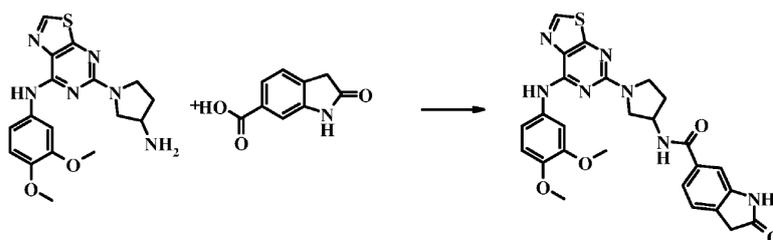
45

Ejemplo 8

50

N-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxoindolin-6-carboxamida

55



60

rocedimiento:

Se procedió a agitar una mezcla de clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (82 mg, 0,2 mmol), ácido 2-oxoindolin-6-carboxílico (36 mg, 0,2 mmol), EDCI (76 mg, 0,4 mmol)

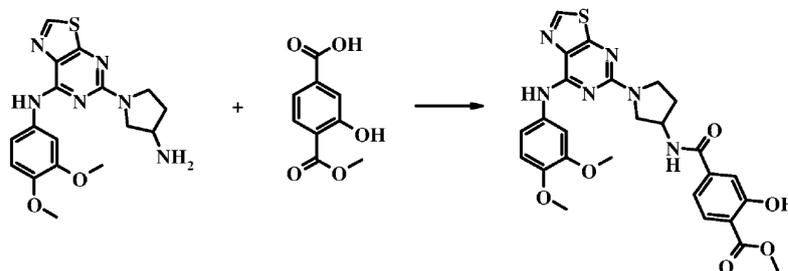
65

y *N*-metilimidazol (50 mg, 0,6 mmol) en 5 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla, se lavó con agua (4 ml). Subsiguientemente, la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄. Después de haber procedido al filtrado y a la concentración, el residuo se purificó, mediante TLC preparativa (Gel de sílice, 20 cm x 20 cm, separándose con EtOAc, y eluyéndose con DCM : MeOH = 1 : 20, v / v), para proporcionar la *N*-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxoindolin-6-carboxamida (25 mg, 23,5 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,52 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, *J* = 6,3Hz), 7,90 (brs, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,28 - 7,25 (m, 2H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 4,54 (brs, 1H), 3,77 - 3,34 (m, 11H), 2,50 - 2,34 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H). LC-MS : 532 [M + H]⁺, 530 [M - H]⁻, t_R = 1,35 minutos. HPLC: 97,39 % a 214 nm, 97,05 % a 254 nm, t_R = 4,54 minutos.

Ejemplo 9

Etapas 1

4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)-2-hidroxi-benzoato de metilo

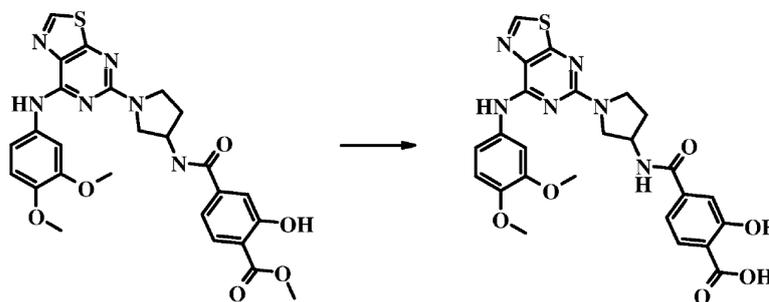


Procedimiento:

Se procedió a agitar una mezcla de clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (164 mg, 0,4 mmol), ácido 3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)benzoico (78 mg, 0,4 mmol), EDCI (153 mg, 0,8 mmol) y *N*-metilimidazol (100 mg, 1,2 mmol) en 5 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla, se lavó con agua (4 ml). La capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100 % DCM, a DCM : MeOH = 50 : 1), para proporcionar el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)-2-hidroxi-benzoato de metilo (100 mg, rendimiento productivo 45 %). LCMS : 551 [M + H]⁺, t_R = 1,61 minutos.

Etapas 2

Ácido -(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)-2-hidroxi-benzoico



Procedimiento:

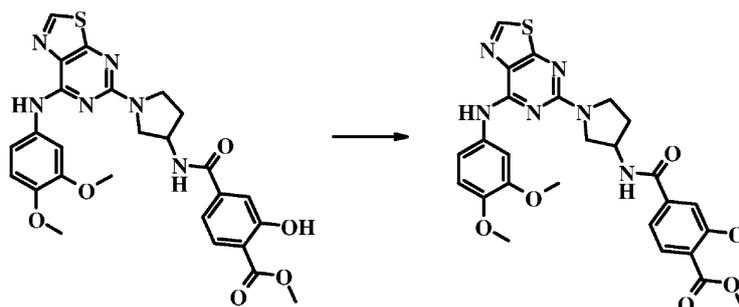
A una solución agitada de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)-2-hidroxi-benzoato de metilo en 5 ml de THF y 5 ml de metanol, se le añadió una solución de NaOH 1N (5 ml), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a la adición, la mezcla de reacción, se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se evaporó y, el residuo se diluyó con agua y se ajustó, hasta alcanzar un valor pH = 2, mediante HCl (acuoso). A continuación, la suspensión, se filtró y, ésta, se secó. Subsiguientemente, el crudo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20 % acetonitrilo / 80 % agua (0,1 % TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 45 % acetonitrilo / 55 % agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal,

después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos.) para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-hidroxi-benzoico (15 mg, 14 %, después de las dos etapas). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 9,72 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,86 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,56 (brs, 1H), 3,77 - 3,73 (m, 11H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 2,09 - 2,07 (m, 1H). LC - MS: 537 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 1,37$ minutos. HPLC: 99,62 % a 214 nm, 99,22 % a 254 nm, $t_{\text{R}} = 3,53$ minutos.

Ejemplo 10

Etapa 1

4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxibenzoato de metilo

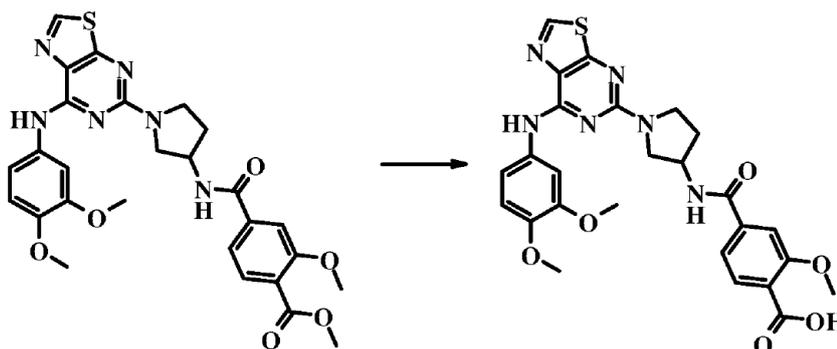


Procedimiento:

A una mezcla de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-hidroxi-benzoato de metilo (100 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de DMF, se le añadieron Mel (38 mg, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (37 mg, 0,27 mmol) a la temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Subsiguientemente, la mezcla, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 5 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N (5 ml) y salmuera. Después, la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 . Después del filtrado y la concentración, se obtuvo el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxibenzoato de metilo, crudo, y se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación (80 mg, 78%). LC-MS: 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 1,48$ minutos.

Etapa 2

Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxibenzoico



Procedimiento:

A una solución agitada de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxibenzoato de metilo (80 mg, 0,14 mmol) en 5 ml de THF y 5 ml de metanol, se le añadió una solución de NaOH 1N (5 ml), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a dicha acidión, la mezcla de reacción, se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, el solvente se evaporó y, el residuo, se diluyó con agua y se ajustó hasta alcanzar un valor pH = 2 mediante HCl (acuoso). Susiguientemente, se procedió a filtrar la suspensión y ésta se secó. El crudo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20 % acetonitrilo / 80 % agua (0,1 % TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió, hasta alcanzar un gradiente de 55 % acetonitrilo / 45 % agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxibenzoico (30 mg, 39 %), como un

sólido de color blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 9,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 - 8,72 (m, 1H), 7,88 (brs, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,50 - 7,46 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,59 (brs, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,76 - 3,72 (m, 8H), 2,27 (brs, 1H), 2,09 (brs, 1H). LC - MS: 550,8 [M + H] $^+$, $t_R = 1,38$ minutos. HPLC: 98,09 % a 214 nm, 96,40 % a 254nm, $t_R = 4,64$ minutos.

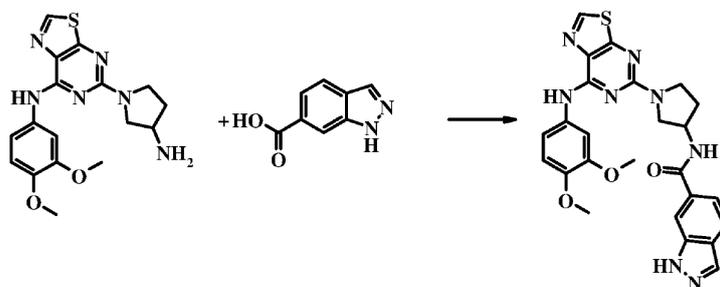
5

Ejemplo 11**N-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida**

10

15

20

**Procedimiento:**

25

30

35

Se procedió a agitar una mezcla de clorhidrato 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,245 mmol), ácido 1H-indazol-6-carboxílico (40 mg, 0,245 mmol), EDCI (97 mg, 0,49 mmol) y N-metilimidazol (60 mg, 0,735 mmol) en 10 ml de DCM se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla, se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 . Después del filtrado y la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 25 % acetonitrilo / 75 % agua (0,1 % TFA V / V) inicialmente, y a continuación se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 50% acetonitrilo / 50% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida (45 mg, 36 %), como un sólido de color blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 9,69 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,63 - 7,44 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,62 - 4,25 (m, 2H), 3,96 - 3,66 (m, 10H), 2,35 - 2,11 (m, 3H). LC - MS: 516,9 [M + H] $^+$, $t_R = 1,38$ minutos. HPLC: 100 % a 214 nm, 100 % a 254 nm, $t_R = 5,76$ minutos.

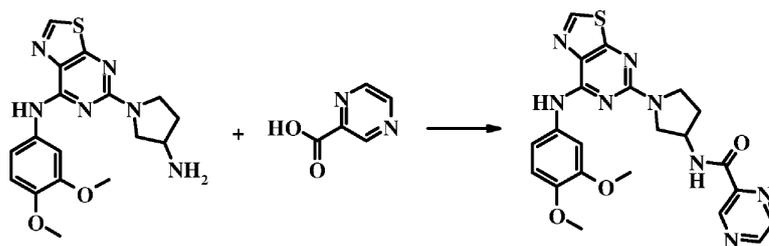
Ejemplo 12

40

N-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida

45

50

**Procedimiento:**

55

60

65

Se procedió a agitar una mezcla de clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (40 mg, 0,1 mmol), ácido pirazin-2-carboxílico (14 mg, 0,11 mmol), EDCI (38 mg, 0,2 mmol) y N-metilimidazol (25 mg, 0,3 mmol), en 3 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. A continuación, la mezcla se lavó con agua (5 ml), y la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 . Después del filtrado y la concentración, el residuo se purificó, mediante TLC de preparación (Gel de sílice, 20 cm x 20 cm, se separó mediante EtOAc, y se eluyó mediante DCM : MeOH = 1 : 20, v / v), para proporcionar la N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida (35 mg, 73 %), como un sólido de color blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 9,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,12 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,86 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 - 7,27 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,64 - 4,62 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 10H), 2,27 - 2,16 (m, 2H). LC - MS: 479 [M + H] $^+$, 477 [M - H] $^-$, $t_R = 1,39$ minutos. HPLC: 97,06 % a 214 nm, 96,92 % a 254nm, $t_R = 4,63$ minutos.

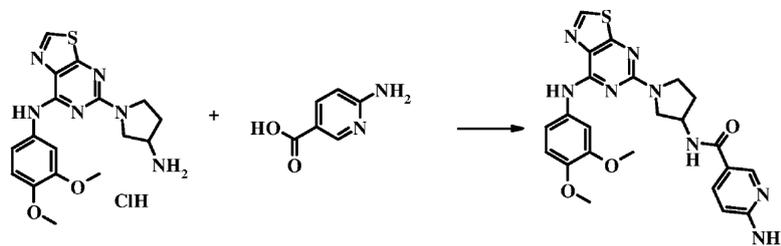
Ejemplo 13

6-Amino-N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida

5

10

15

**Procedimiento:**

Se procedió a agitar una mezcla de clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,245 mmol), ácido 6-aminónicootínico (40 mg, 0,27 mmol), EDCI (97 mg, 0,49 mmol) y N-metilimidazol (60 mg, 0,735 mmol) en 5 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla se lavó con agua (5 ml). A continuación, la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, procediendo a eluir con una mezcla de CH₂Cl₂ y metanol (100 : 1 → 15 : 1), para proporcionar la 6-amino-N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida (40 mg, 33 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,57 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,475 - 8,46 (m, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 2H), 7,60 - 7,25 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,47 - 6,39 (m, 3H), 4,54 - 4,52 (m, 1H), 3,76 - 3,58 (m, 10H), 2,34 - 2,04 (m, 2H). LC - MS: 247 [M/2 + H]⁺, 493 [M + H]⁺, 491 [M - H]⁻, t_R = 1,22 minutos. HPLC: 95,20 % a 214 nm, 95,06 % a 254nm, t_R = 5,64 minutos.

20

25

Ejemplo 14

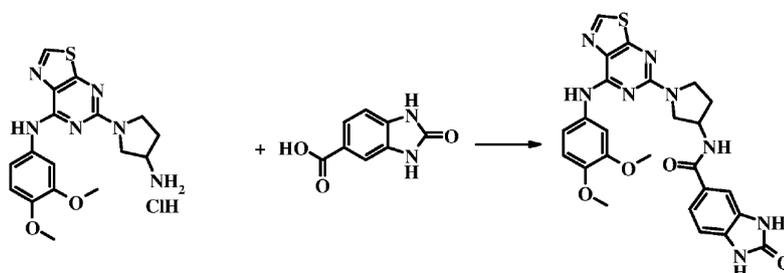
30

N-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

35

40

45

**Procedimiento:**

Se procedió a agitar una mezcla de clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,245 mmol), ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (48 mg, 0,27 mmol), EDCI (97 mg, 0,49 mmol) y N-metilimidazol (60 mg, 0,735 mmol) en 10 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla, se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo se, purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂ y metanol (100 : 1 : a 20 : 1, V / V), para proporcionar la N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (25 mg, 19 %), como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,57 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,475 - 8,46 (m, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 2H), 7,60 - 7,25 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,47 - 6,39 (m, 3H), 4,54 - 4,52 (m, 1H), 3,76 - 3,58 (m, 10H), 2,27 - 2,05 (m, 2H). LC - MS: 247 [M/2 + H]⁺, 493 [M + H]⁺, 491 [M - H]⁻, t_R = 1,22 minutos. HPLC: 95,20 % a 214 nm, 95,06 % a 254nm, t_R = 5,64 minutos.

50

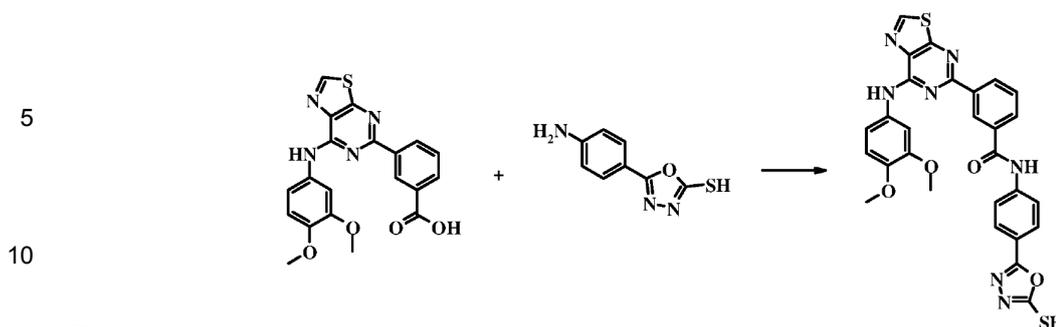
55

60

Ejemplo 15

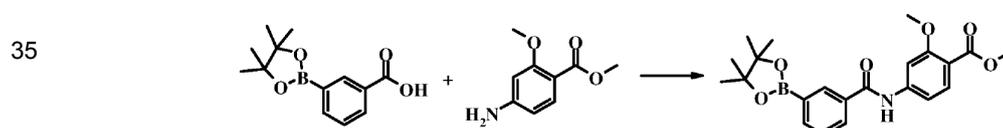
3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida

65

**Procedimiento:**

15 Se procedió a agitar una mezcla de ácido 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico (100 mg, 0,245 mmol), 5-(4-aminofenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol) (53 mg, 0,27 mmol), EDCI (94 mg, 0,49 mmol) y DMAP (90 mg, 0,735 mmol) en 5 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 40 horas. La mezcla, se vertió en agua y ésta se extrajo con EtOAc (3310 ml). La capa acuosa, se dejó en reposo, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, ésta se filtró, para proporcionar la 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida (28 mg, 19,5%), como un sólido de color Amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,67 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,61 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,10 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,96 - 7,93 (m, 3H), 7,83 - 7,68 (m, 4H), 7,55 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 6,99 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). LC - MS: 584 [M + H]⁺, 582 [M - H]⁻, t_R = 1,61 minutos. HPLC: 96,43 % a 214 nm, 96,83 % a 254 nm, t_R = 4,60 minutos.

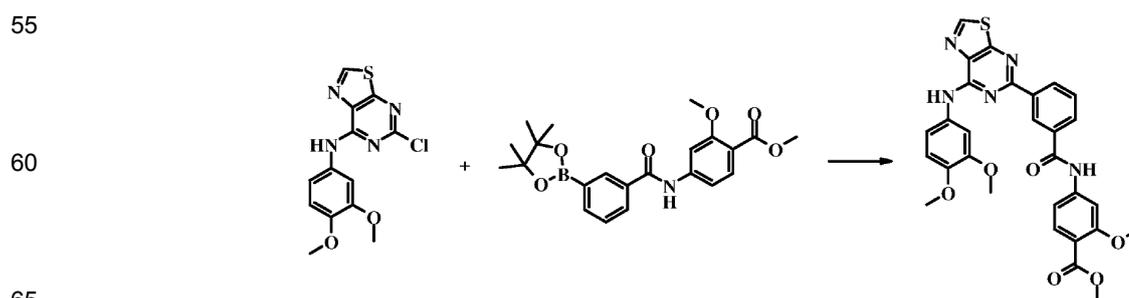
25

Ejemplo 16**Ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoico****Etapa 1****2-Metoxi-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamido) benzoato de metilo****Procedimiento:**

40

Se procedió a agitar una mezcla de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (600 mg, 2,4 mmol), 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (362 mg, 2 mmol), EDCI (764 mg, 4 mmol) y DMAP (488 mg, 4 mmol) en 10 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 38 horas. La mezcla, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera y ésta se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y de la concentración, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo : EtOAc = 4:1) para proporcionar el 2-metoxi-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamido)benzoato de metilo (180 mg, 22 %), como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (s, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,37 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

50

Etapa 2**4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoato de metilo**

Procedimiento:

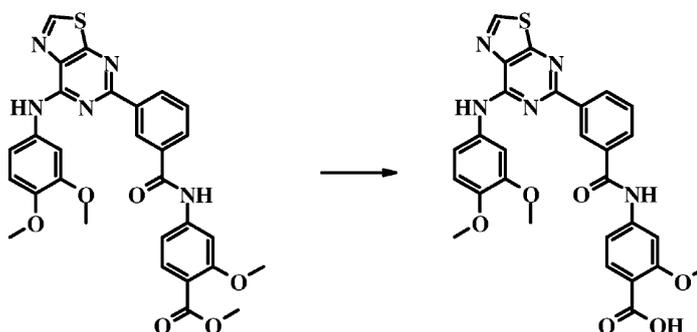
A una solución de 5-cloro-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (155 mg, 0,48 mmol) y 2-metoxi-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamido)benzoato de metilo (180 mg, 0,44 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de agua, se añadió Na₂CO₃ (140 mg, 1,32 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (26 mg), bajo atmósfera de nitrógeno, procediendo a agitar. La mezcla se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de haberse enfriado, el disolvente, se evaporó mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo : EtOAc = 1 : 1), para proporcionar el 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoato de metilo (160 mg, 64%), como un sólido. LC-MS: 572 [M+H]⁺, t_R = 1,62 minutos.

Etapa 3Ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoico

15

20

25

**Procedimiento:**

30

35

40

45

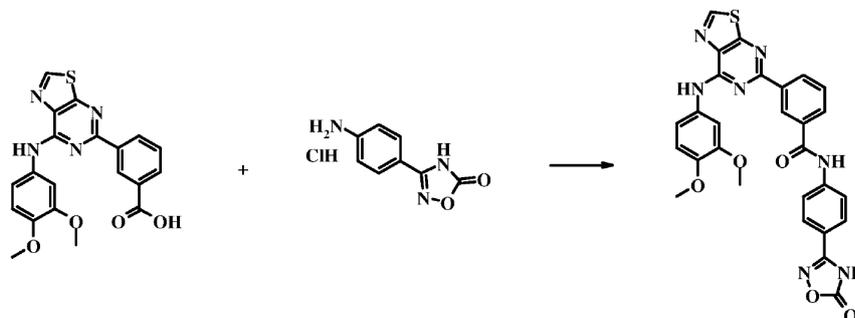
A una solución agitada de 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoato de metilo (100 mg, 0,175 mmol) en 20 ml de THF y 5 ml de metanol, se le añadió una solución de NaOH 1N (2 ml), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a la adición, la reacción se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se diluyó con agua, y se ajustó hasta alcanzar un valor pH = 2, mediante la adición de HCl (acuoso). La mezcla, se concentró, mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20 % acetonitrilo / 80 % agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 70 % acetonitrilo / 30% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoico (30 mg, 31%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,70 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 3H), 7,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). LC - MS: 558 [M + H]⁺, t_R = 1,54 minutos. HPLC: 100 % a 214 nm, 100 % a 254nm, t_R = 6,02 minutos.

Ejemplo 173-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-benzamida

50

55

60

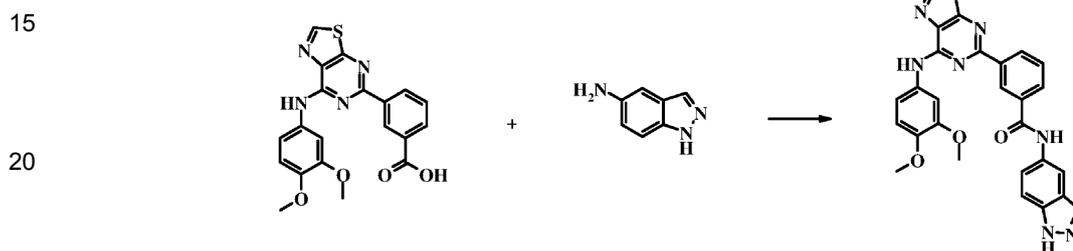
**Procedimiento:**

A una mezcla de ácido 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico (40 mg, 0,1 mmol) y clorhidrato de 3-(4-aminofenil-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*))-ona (22 mg, 0,1 mmol) en 3 ml de DCM, se le añadió EDCI (58

mg, 0,3 mmol), seguido de *N*-metilimidazol (25 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para proporcionar la 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)benzamida (15 mg, 26 %) como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,82 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,12 - 8,02 (m, 3H), 7,87 - 7,54 (m, 5H), 7,01 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). LC - MS: 568 [M + H]⁺, t_R = 1,54 minutos. HPLC: 97,16 % a 214 nm, 96,94 % a 254 nm, t_R = 2,86 minutos.

10 Ejemplo 18

3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)benzamida

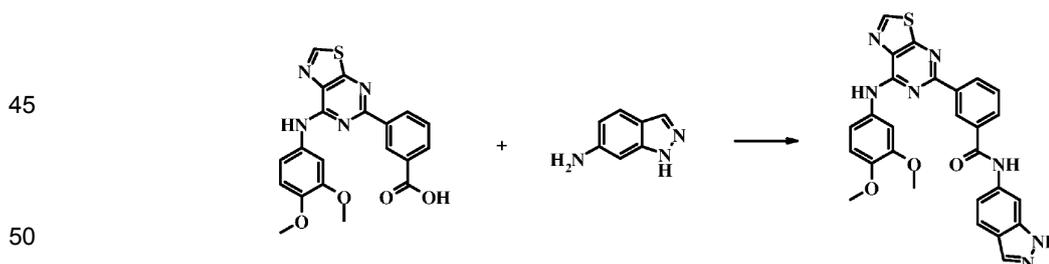


25 Procedimiento:

A una mezcla de ácido 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico (82 mg, 0,2 mmol) y 1*H*-indazol-5-amina (27 mg, 0,2 mmol) en 5 ml de DCM, se le añadió EDCI (80 mg, 0,6 mmol), seguido de *N*-metilimidazol (50 mg, 0,6 mmol). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc, para proporcionar la 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)benzamida (20 mg, 19 %), como un sólido de color blanco. ¹HNMR (300 MHz, DMSO): δ 13,01 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). LC - MS: 524 [M + H]⁺, t_R = 1,50 minutos. HPLC: 95,85 % a 214 nm, 95,63 % a 254nm, t_R = 4,60 minutos.

Ejemplo 19

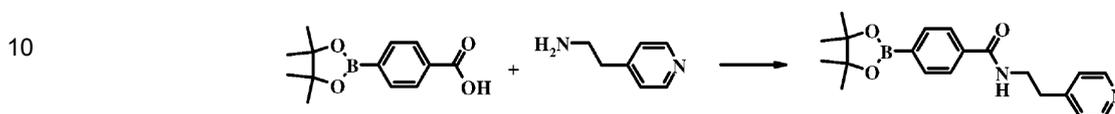
3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)benzamida



Procedimiento:

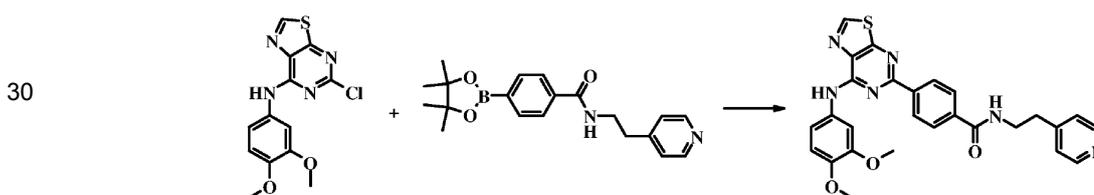
55 A una mezcla de ácido 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico (82 mg, 0,2 mmol) y 1*H*-indazol-6-amina (27 mg, 0,2 mmol) en 5 ml de DCM, se le añadió EDCI (80 mg, 0,6 mmol), seguido de *N*-metilimidazol (50 mg, 0,6 mmol). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para proporcionar la 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)benzamida (30 mg, 28 %), como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,96 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). LC - MS: 524 [M + H]⁺, t_R = 1,52 minutos. HPLC: 97,61 % a 214 nm, 97,19 % a 254nm, t_R = 4,75 minutos.

65

Ejemplo 20**4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)benzamida****5 Etapa 1****N-(2-(Piridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida****15 Procedimiento:**

15 A una solución de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (150 mg, 0,60 mmol) en 30 ml de DCM, se le añadieron 2-(piridin-4-il)etanamina (110 mg, 0,9 mmol), HATU (274 mg, 0,72 mmol) y DIEA (232 mg, 1,80 mmol), a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Subsiguientemente, se procedió a lavar la solución, con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml), y salmuera (20 ml), y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la N-(2-(piridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida cruda (250 mg), y se utilizó sin ninguna purificación adicional. LC-MS: 353 [M + H]⁺, t_R = 1,22 minutos.

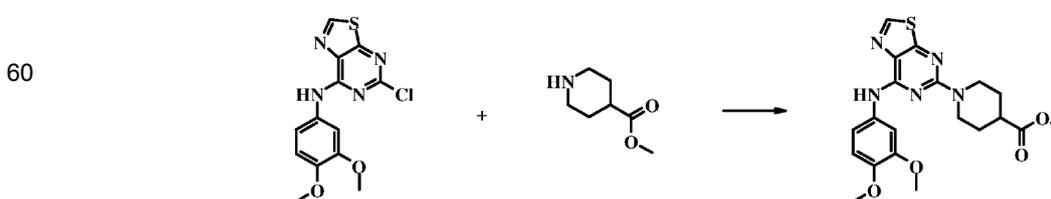
20

25 Etapa 2**4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)benzamida****35 Procedimiento:**

35 A una solución agitada de 5-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,31 mmol) y N-(2-(piridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (140 mg, 0,4 mmol) en 25 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron Na₂CO₃ (64 mg, 0,6 mmol) y 3 ml de agua, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se desgasificó con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Subsiguientemente, se procedió a añadir Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol), en una porción y, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente, se evaporó y el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (200 - 300 mesh, eluyendo con EtOAc), para proporcionar la 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)benzamida (50 mg, 31 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,15(s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,68 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 8,46 - 8,42 (m, 4H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,81(d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,27 - 7,26 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 2,89 (t, 2H, J = 7,0 Hz). LC-MS: 513 [M + H]⁺, 511 [M - H]⁻, t_R = 1,32 minutos. HPLC: 97,72 % a 214 nm, 96,31 % a 254 nm, t_R = 4,19 minutos.

40

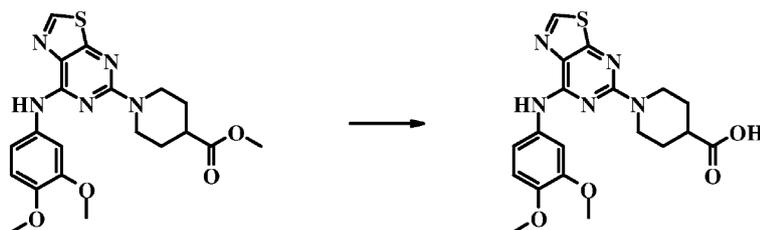
45

50 Ejemplo 21**1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida****55 Etapa 1****1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

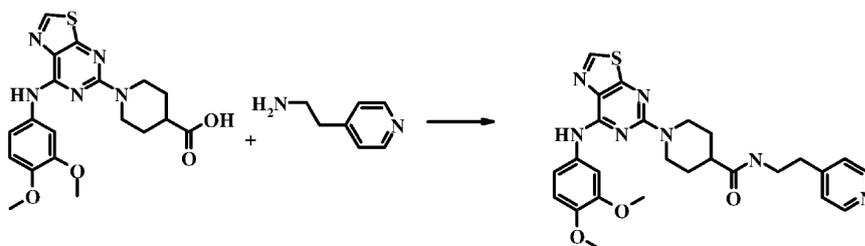
65

Procedimiento

Se procedió a agitar una mezcla de 5-cloro-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (200 mg, 0,62 mmol), piperidin-4-carboxilato de metilo (177 mg, 1,24 mmol), Cs₂CO₃ (404 mg, 1,24 mmol), X-Fos (20 mg, 0,042 mmol), y Pd(dba)₂ (20 mg, 0,035 mmol) en 30 ml de dioxano, a una temperatura de 100°, durante un transcurso de tiempo de 18 horas; bajo atmósfera de N₂. El exceso de dioxano, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 3 : 1) para proporcionar el 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (150 mg, 56 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 430 [M + H]⁺, t_R = 1,63 min

Etapa 2Ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico**Procedimiento:**

A una solución agitada de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,35 mmol) en 7,5 ml de 1,4-dioxano y 7,5 ml de H₂O, se le añadió NaOH (140 mg, 3,5 mmol), a la temperatura ambiente. A continuación la reacción se agitó, a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El disolvente, se evaporó y el residuo, se suspendió en 50 ml de H₂O, y a continuación, éste se trató con 1N HCl, hasta alcanzar un valor PH = 5. Apareció, entonces, un sólido de color blanco, y a continuación, éste se filtró y después, se secó, para proporcionar el ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (130 mg, 90 %) como un sólido de color Amarillo

Etapa 31-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida**Procedimiento:**

Se procedió a agitar la mezcla de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), 2-(piridin-4-il)etanamina (22 mg, 0,18 mmol), EDCI (69 mg, 0,36 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol (50 mg, 0,60 mmol) en 25 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, el exceso de DCM, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se lavó con H₂O (30 ml) y EtOAc (20 ml), y éste se secó bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida (30 mg, 48 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,62(s, 1H), 8,44 - 8,42 (m, 2H), 7,61(d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,82 - 4,77 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,95 - 2,92 (m, 2H), 2,86 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,44 (brs, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 4H). LC-MS: 520 [M + H]⁺, 260 [M/2 + H]⁺, 518 [M - H]⁻, t_R = 1,29 minutos. HPLC: 97,06 % a 214 nm, 97,32 % a 254nm, t_R = 3,47 minutos.

Ejemplo 221-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida

Etapa 12-Metoxi-4-metilpiridina

5

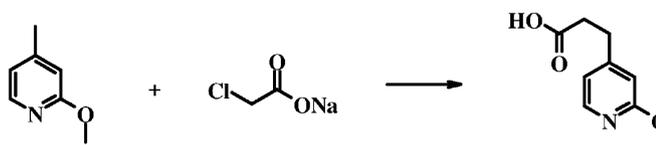
10 **Procedimiento:**

Se procedió a agitar una mezcla de 2-cloro-4-metilpiridina (20 g, 0,156 mol) y NaOCH₃ (9,3 g, 0,172 mol) en DMSO (200 ml), a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La solución se añadió a H₂O y, a continuación, ésta, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica, se lavó con H₂O (300 ml), salmuera (300 ml) y, a continuación, ésta se secó, y se concentró, para proporcionar la 2-metoxi-4-metilpiridina (9 g, 46 %). LC-MS: 124 [M + H]⁺, t_R = 1,21 minutos.

15

Etapa 220 Ácido 3-(2-metoxipiridin-4-il)propanoico

25

**Procedimiento:**

Se procedió a agitar sodamida (4 g, 103 mmol) y 2-metoxi-4-metilpiridina (9 g, 73 mmol), en amoníaco líquido (150 ml), durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de -50°C. A continuación, la mezcla de tonalidad naranja oscuro resultante, se trató, de una forma cuidadosa, con 2-cloroacetato sódico (9 g, 78 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 1,5 horas, se procedió a añadir una segunda porción de 2-cloroacetato sódico (8 g, 69 mmol). Después de un tiempo de reacción de 3,5 horas, la mezcla de reacción, se trató con cloruro amónico (13g, 245 mmol). Se dejó que el amoníaco se evapara y, a continuación, el residuo sólido, se trató con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). A continuación, la capa acuosa, se acidificó, hasta alcanzar un valor pH = 1, con ácido clorhídrico concentrado y, a continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Subsiguientemente, la capa acuosa, se basificó, hasta alcanzar un valor de pH 4,5 con hidróxido sódico acuoso al 40 % peso / volumen, y a continuación, ésta se enfrió, a una temperatura de 0 - 5 °C, y se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla se filtró, bajo la acción de presión reducida y, la torta de filtrado, se lavó con agua (5 ml), y después, ésta se secó, para proporcionar el ácido 3-(2-metoxipiridin-4-il)propanoico (3,2 g, 24 %), como un sólido de color blanco. LC-MS: 182 [M + H]⁺, t_R = 1,10 minutos.

35

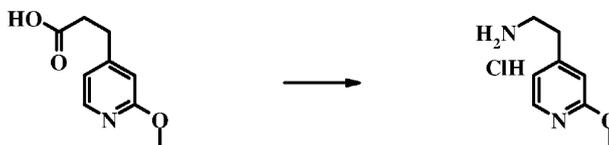
40

Etapa 3

45

Clorhidrato de 2-(2-metoxipiridin-4-il)etanamina

50

**Procedimiento:**

55

Se procedió a añadir el ácido 3-(2-metoxipiridin-4-il)propanoico (2,5 g, 18,3 mmol), a H₂SO₄ concentrado (10 ml) y se agitó, a una temperatura de 70° C. Cuando la solución hubo adquirido una tonalidad clara, se procedió a añadir, lentamente, azida sódica (1,8 g, 27,6 mmol), was lentamente, en un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 70 °C y, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 16 horas a la temperatura ambiente, y subsiguientemente, ésta se vertió sobre hielo. La solución, se basificó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con DCM (3 x 100ml). A continuación, las capas orgánicas saturadas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y éstas se evaporaron, bajo la acción de presión reducida. El residuo oleoso, se disolvió en EtOH anhidro y después, se procedió a añadir HCl en dioxano, a la solución. A continuación, el disolvente, se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 2-(2-metoxipiridin-4-il)etanamina (1,3 g, 50 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 153 [M + H]⁺,

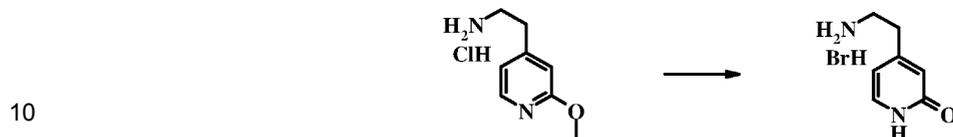
60

65

tr = 0,36 minutos.

Etapa 4

5 Bromhidrato de 4-(2-aminoetil)piridin-2(1H)-ona

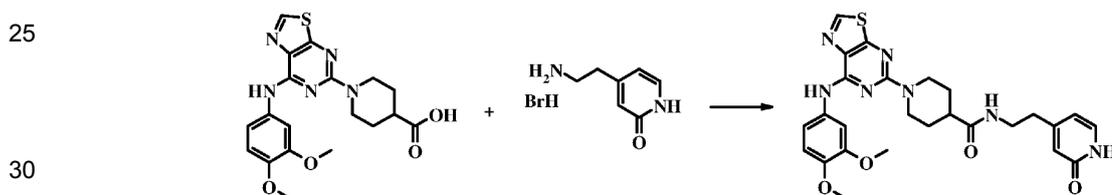


Procedimiento:

15 Se procedió a disolver una solución de clorhidrato de 2-(2-metoxipiridin-4-il)etanamina (0,8 g, 4,23 mmol), en HBr al 45 % (7 ml) y HOAc (7 ml). A continuación, la mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y a continuación el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. Subsiguientemente, el residuo, se lavó con THF (20 ml) y, éste se secó, para proporcionar el bromhidrato de 4-(2-aminoetil)piridin-2(1H)-ona (0,8 g 86 %), como un sólido de color gris. LC-MS: 139 [M + H]⁺, tR = 0,28 minutos.

20 Etapa 5

1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida



Procedimiento:

35 Se procedió a agitar, la mezcla de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (70 mg, 0,22 mmol), bromhidrato de 4-(2-aminoetil)piridin-2(1H)-ona (70 mg, 0,32 mmol), EDC (170 mg, 0,89 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (108 mg, 1,32 mmol) en 20 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, el exceso de DCM, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se trituró con H₂O (30 ml) y EtOAc (20 ml) y, a continuación, se procedió a su secado, bajo la acción de presión reducida para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida (25 mg, 40 %) como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,62 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,20 (dd, 1H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,36 - 6,32 (m, 2H), 4,83 - 4,79 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s 3H), 3,44 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,45 (brs, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 4H). LC-MS: 536 [M + H]⁺, 534 [M - H]⁻, tr = 1,38 minutos. HPLC: 95,70 % a 214 nm, 96,10 % a 254nm, tr = 3,65 minutos.

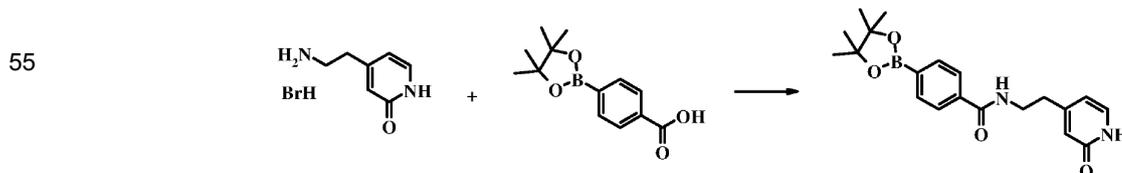
45

Ejemplo 23

4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida

50 Etapa 1

N-(2-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



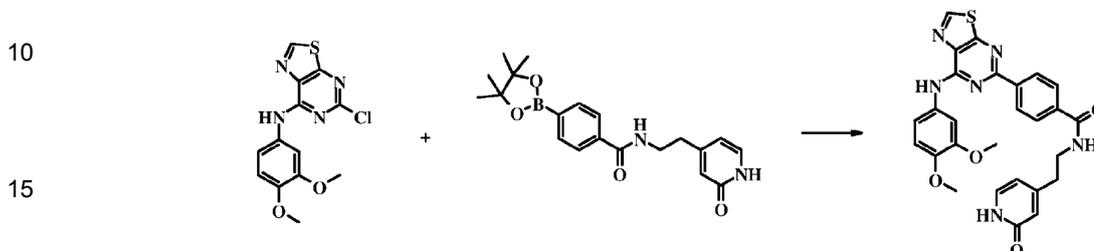
Procedimiento:

65 Se procedió a agitar una mezcla de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (100 mg, 0,4 mmol), bromhidrato de 4-(2-aminoetil)piridin-2(1H)-ona (96 mg, 0,44 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) y DIEA (155 mg, 1,20 mmol) en 30 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Subsiguientemente, la solución, se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 30 ml), y salmuera (30 ml) y, a continuación, ésta

se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la *N*-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida cruda (160 mg) y, se utilizó, sin ninguna purificación adicional. LC-MS: 369 [M + H]⁺, t_R = 1,35 minutos.

5 Etapa 2

4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida



Procedimiento:

20 Bajo atmósfera de N₂, se procedió a añadir 5-cloro-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,31 mmol), *N*-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (140 mg, 0,38 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol), en 20 ml de 1,4-dioxano. A continuación, se añadió Na₂CO₃ (100 mg, 0,94 mmol) en 3 ml de agua y, subsiguientemente, la mezcla, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un

25 transcurso de tiempo de 18 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM / MeOH (20 / 1), para proporcionar la 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida (15 mg, 9 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11,34 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,67 - 8,65 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 3H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,15 (s, 1H), 6,08 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 2H). LC-MS: 528,9 [M + H]⁺, t_R = 1,35 minutos. HPLC: 98,40 % a 214 nm, 99,86 % a 254nm, t_R = 5,18 minutos.

30

Ejemplo 24

35 4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida

Etapa 1

40 2-(2-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona



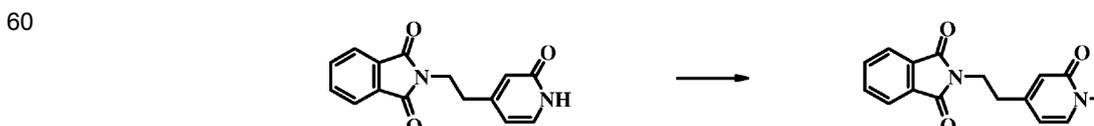
Procedimiento:

50 Se procedió a agitar una mezcla de bromhidrato de 4-(2-aminoetil)piridin-2(1*H*)-ona (400 mg, 1,83 mmol), isobenzofuran-1,3-diona (271 mg, 1,83 mmol) y DIEA (472 mg, 3,66 mmol) en 30 ml de xileno, a una temperatura de 140 °C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Posteriormente, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM / MeOH (30 / 1), para proporcionar la 2-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona (370 mg, 76 %) como un sólido de color blanco. LC-MS: 269 [M + H]⁺, t_R = 1,23 minutos.

55

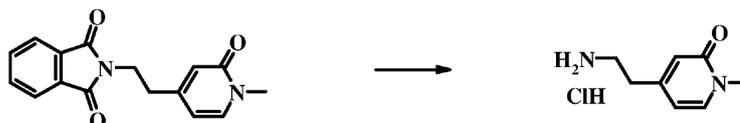
Etapa 2

2-(2-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona

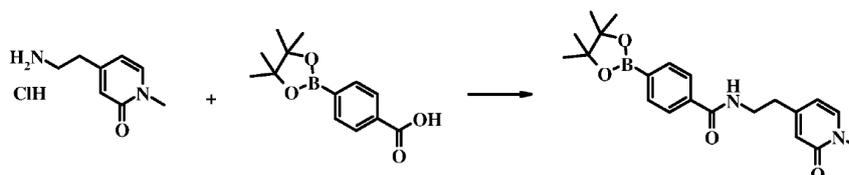


Procedimiento:

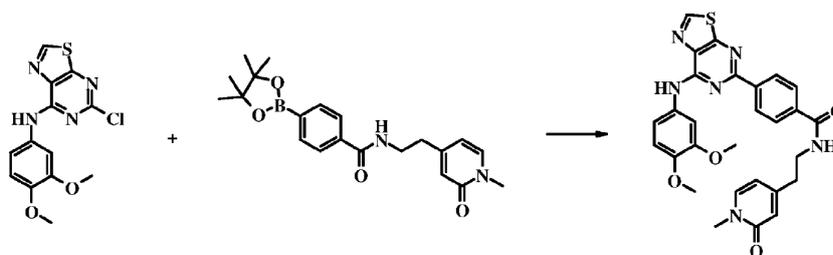
Se procedió a agitar una mezcla de 2-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona (300 mg, 1,1 mmol) CH₃I (1,0 g, 7 mmol) y K₂CO₃ (700 mg, 5 mmol) en 30 ml de DCM y 10 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 días. A continuación, se procedió a añadir 30 ml de DCM. Subsiguientemente, la mezcla, se lavó con H₂O (3 x 30 ml), y ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la 2-(2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona (230 mg, 73 %), como un sólido de color blanco. LC-MS: 283 [M + H]⁺, t_R = 1,29 minutos.

Etapa 3Clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona**Procedimiento:**

Se procedió a agitar la 2-(2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona (230 mg, 0,8mmol) en HCl concentrado (25 ml), a una temperatura de 95 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió H₂O (20 ml) y subsiguientemente, se procedió a la extracción con acetato de etilo (3x30 ml). La fase acuosa, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (130 mg, 85 %). LC-MS: 153 [M + H]⁺, t_R = 0,42 minutos.

Etapa 4N-(2-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida**Procedimiento:**

Se procedió a agitar una mezcla de clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (76 mg, 0,4 mmol), ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (100 mg, 0,4 mmol), HATU (190 mg, 0,5 mmol) y DIEA (260 mg, 2 mmol) en 25 ml de DCM y 5 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La solución resultante, se lavó con NaHCO₃ saturado (2x20 ml), y salmuera (2x20 ml), y ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la N-(2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida cruda (230 mg), y se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC-MS: 383 [M + H]⁺, t_R = 1,41 minutos.

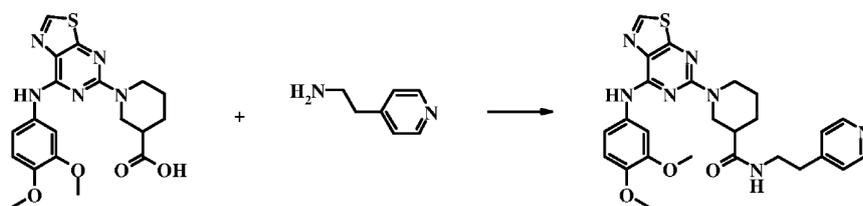
Etapa 54-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida**Procedimiento:**

Se procedió a añadir, bajo atmósfera de N₂, 5-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (150 mg, 0,47 mmol), N-(2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

(220 mg, cruda), Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,035 mmol) y Na₂CO₃ (100 mg, 0,94 mmol) en 3 ml de agua, en 30 ml de 1,4-dioxano. A continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Después, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20 / 1, v / v), para proporcionar la 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida (30 mg, 12 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9,13 (s, 1H), 8,52 - 8,50 (m, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,58 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,40 (dd, 1H, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,03 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,46 (s, 1H), 6,38 (dd, 1H, *J*₁ = 6,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,54 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz). LC-MS: 543 [M + H]⁺, 541 [M - H]⁻, t_R = 1,37 minutos. HPLC: 100 % a 214 nm, 100 % a 254 nm, t_R = 5,36 minutos.

Ejemplo 25

1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-3-carboxamida



Procedimiento:

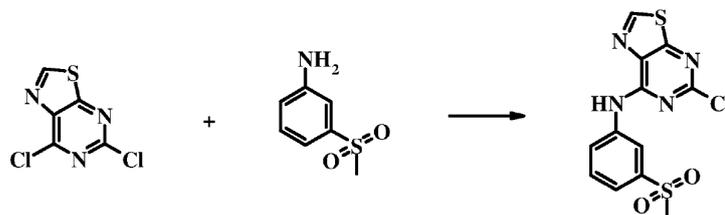
Se procedió a agitar una mezcla de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), 2-(piridin-4-il)etanamina (50 mg, 0,41 mmol), EDC (50 mg, 0,26 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol (50 mg, 0,61 mmol) en 25 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El exceso de DCM, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (3 : 1) para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-3-carboxamida (25 mg, 39 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,64 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 - 8,44 (m, 2H), 8,02 - 8,01 (m, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,64 - 4,63 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,77 - 2,75 (m, 2H), 2,51 (brs, 1H), 1,82 - 1,42 (m, 4H). LCMS: 520 [M + H]⁺, 260 [M/2 + H]⁺, 518 [M - H]⁻, t_R = 1,29 minutos. HPLC: 97,55 % a 214 nm, 97,72 % a 254 nm, t_R = 3,51 minutos.

Ejemplo 26

Ácido 3-(7-(3-metilsulfonil)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico

Etapa 1

5-Cloro-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina

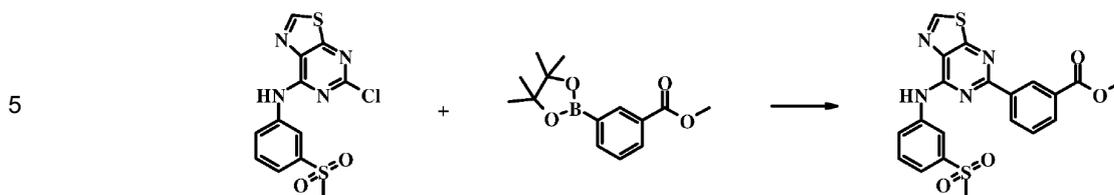


Procedimiento:

Se procedió a agitar una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (200 mg, 0,97 mmol), 3-(metilsulfonil)anilina (182 mg, 1,07 mmol) y DIEA (375 g, 2,91 mmol) en 20 ml de DMSO, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla, se vertió en 150 ml de agua y ésta se filtró, procediéndose, posteriormente, a filtrar el sólido obtenido, con éter de petróleo, y ése se secó, para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh), eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar la 5-cloro-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (220 mg, 66 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 341 [M + H]⁺, 3621 [M + Na]⁺, t_R = 1,48 minutos.

Etapa 2

3-(7-(3-(Metilsulfonil)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

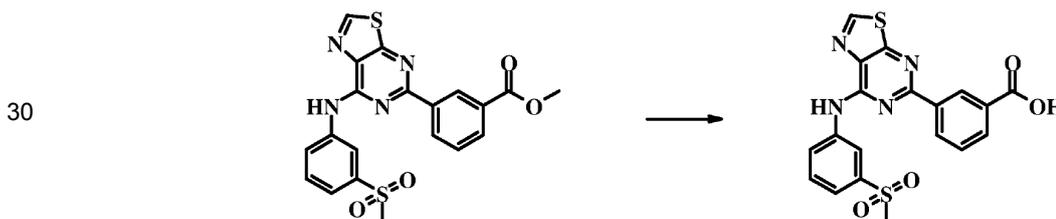


10 **Procedimiento:**

Bajo una atmósfera de N₂, se procedió a añadir 5-cloro-N-(3-(metilsulfonyl)fenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, 0,59 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metil (183 mg, 0,7 mmol), Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,026 mmol) y Na₂CO₃ (127 mg, 1,2 mmol) en 5 ml de agua, a una mezcla de disolventes, consistente en 5 ml de agua y 50 ml de 1,4-dioxano. La mezcla, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (3 : 1) para proporcionar el 3-(7-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (150 mg, 58%), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,76 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,99 - 8,98 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,69 - 7,65 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). LC-MS: 441 [M + H]⁺, 903 [2M + Na]⁺, 439 [M - H]⁻, t_R = 1,61 minutos. HPLC: 98,78 % a 214 nm, 97,72 % a 254nm, t_R = 8,14 minutos.

Ejemplo 27

25 **Ácido 3-(7-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico**



35 **Procedimiento:**

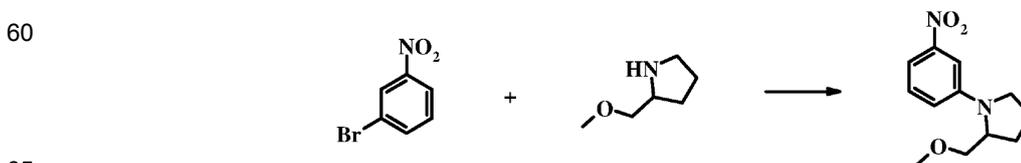
Se procedió a agitar 3-(7-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (130 mg, 0,29 mmol) y NaOH (130 mg, 3,25 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de H₂O, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, la mezcla resultante, se trató con HCl concentrado, hasta alcanzar un valor PH = 3 - 4. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 40 % acetonitrilo / 60 % agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió, hasta alcanzar un gradiente de 55 % acetonitrilo / 45% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 3-(7-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico (50 mg, 40 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,18 (brs, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,99 - 8,95 (m, 2H), 8,72 (dt, 1H, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,08 (dt, 1H, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 1,4 Hz), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 3,24 (s, 3H). LC-MS: 427 [M + H]⁺, t_R = 1,48 minutos. HPLC: 98,42 % a 214 nm, 99,23 % a 254nm, t_R = 5,75 minutos.

Ejemplo 28

55 **Clorhidrato del ácido 3-(7-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)fenilamino)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico**

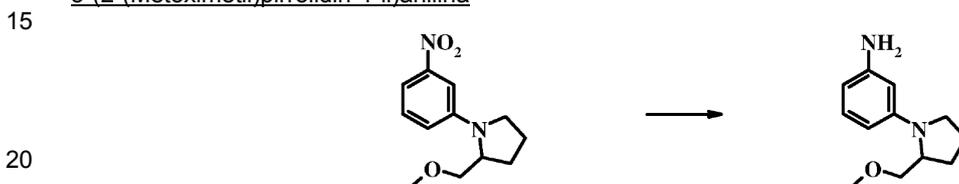
Etapas 1

2-(Metoximetil)-1-(3-nitrofenil)pirrolidina

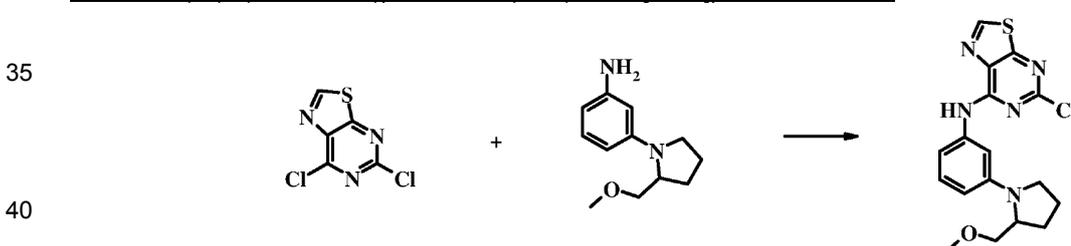


Procedimiento:

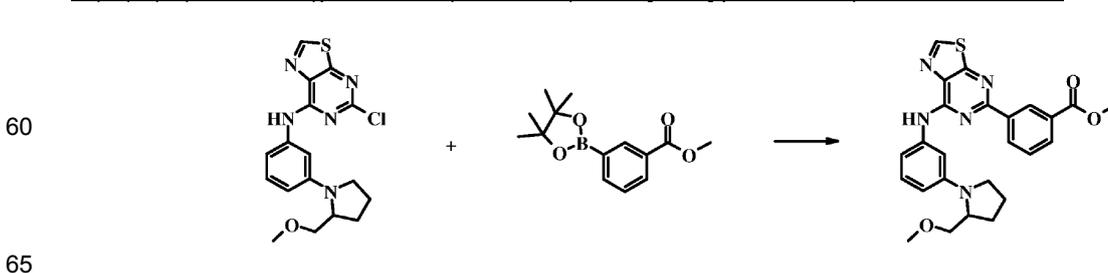
- 5 Se procedió a agitar una mezcla de 1-bromo-3-nitrobenzoceno (300 mg, 1,48 mmol), 2-(metoximetil)pirrolidina (187 mg, 1,63mmol), Cs₂CO₃ (800 mg, 2,45 mmol), X-Fos (50 mg, 0,1 mmol), y Pd(dba)₂ (50 mg, 0,087 mmol), en 50 ml de dioxano, a la temperatura de reflujo, durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de N₂. El exceso de dioxano, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5 : 1), para proporcionar la 2-(metoximetil)-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (250 mg, 72 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 237 [M + H]⁺, t_R = 1,71 minutos.

Etapa 23-(2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il)anilina**Procedimiento:**

- 25 Se procedió a agitar la mezcla de 2-(metoximetil)-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (200 mg, 0,85 mmol), y Pd / C (50 mg, 10 %) en 50 ml de MeOH, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, bajo atmósfera de H₂. El Pd / C se separó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la 3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)anilina cruda (170 mg), como un aceite. LC-MS: 207 [M + H]⁺, t_R = 1,15 minutos.

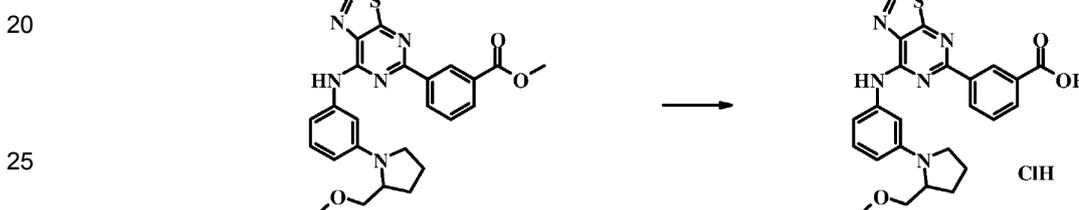
Etapa 35-Cloro-N-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)fenil)tiazolol[5,4-d]pirimidin-7-amina**Procedimiento:**

- 45 Se procedió a agitar una mezcla de 5,7-diclorotiazolol[5,4-d]pirimidina (170 mg, 0,83 mmol), 3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)anilina (170 mg, 0,83mmol) y DIEA (214 g, 1,66mmol) en 15 ml de DMSO, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, se añadieron 100 ml de agua y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica, se lavó con agua (2x30 ml) y salmuera (30 ml), y a continuación, ésta se concentró bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la 5-cloro-N-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)fenil)tiazolol[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, 64 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 376 [M + H]⁺, t_R = 1,75 minutos.

Etapa 43-(7-(3-(2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolol[5,4-d] pirimidin-5-il)benzoato de metilo

Procedimiento:

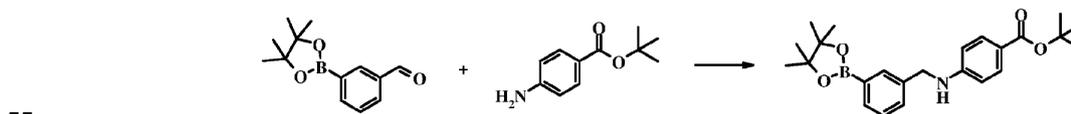
Se procedió a añadir, bajo atmósfera de N₂, 5-cloro-N-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-
 5 amina (200 mg, 0,53 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (153 mg, 0,58 mmol),
 Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,035 mmol) y Na₂CO₃ (112 mg, 1,06 mmol) en 5 ml de agua, en 30 ml de 1,4-dioxano. La
 mezcla, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El disolvente, se eliminó,
 bajo la acción de presión reducida y el, residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con
 éter de petróleo y acetato de etilo (3 : 1) para proporcionar el 3-(7-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-
 10 il)fenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (150 mg, 59 %), como un sólido de color amarillo, ¹H NMR
 (300 MHz, CDCl₃): δ 9,13 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,54
 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,96 (brs,
 4H), 3,57 - 3,50 (brs, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 5H). LC-MS: 476 [M + H]⁺, t_R = 1,93
 minutos. HPLC: 98,15 % a 214 nm, 97,85 % a 254nm, t_R = 5,24 minutos.

Etapa 5**Clorhidrato del ácido 3-(7-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico****Procedimiento:**

30 Se procedió a agitar 3-(7-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-d] pirimidin-5-il)benzoato de metilo
 (100 mg, 0,21 mmol) y NaOH (100 mg, 2,5 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de H₂O, a la temperatura ambiente,
 durante un transcurso de tiempo de 3 horas y a continuación, la mezcla resultante, se trató con HCl concentrado,
 hasta alcanzar un valor PH = 3 - 4. Subsiguientemente, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y
 el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml /
 35 inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las
 siguientes: 50 % acetonitrilo / 50% agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió, a un gradient
 de 80% acetonitrilo / 20% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de
 apenas 9 minutos.) para proporcionar el clorhidrato del ácido 3-(7-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-
 40 il)fenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico (30 mg, 31 %), como un sólido de color amarillo, ¹H NMR (300 MHz,
 DMSO): δ 10,28 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,66 - 7,62 (m,
 2H), 7,47 (brs, 1H), 7,28 (brs, 1H), 3,95 (brs, 1H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,03 - 1,19
 (m, 4H). LC-MS: 462 [M + H]⁺, t_R = 1,66 minutos. HPLC: 96,12 % a 214 nm, 96,76 % a 254 nm, t_R = 6,84 minutos.

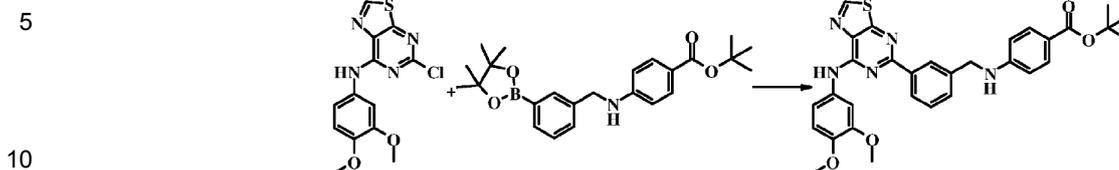
Ejemplo 29

45

Clorhidrato del ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)encilamino)benzoico**Etapa 1**50 **4-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilamino)benzoato de tert.-butilo****Procedimiento:**

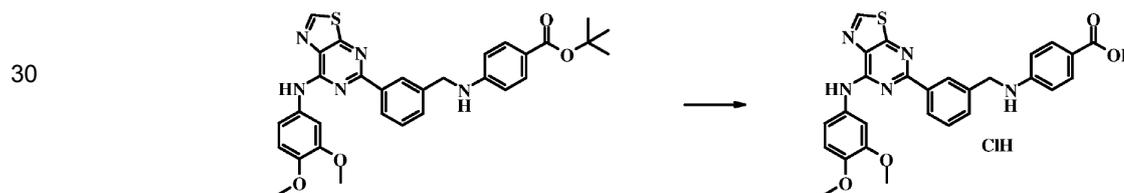
60 Se procedió a agitar una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (100 mg, 0,43 mmol),
 4-aminobenzoato de tert.-butilo (83 mg, 0,43 mmol), NaHB(OAc)₃ (273 g, 1,29 mmol) y AcOH (2 gotas) en 30 ml de
 DCM, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla, se lavó con
 NaHCO₃, saturado (30 ml), agua (2x30 ml), y salmuera (30 ml), y después, ésta se secó sobre Na₂SO₄, y se
 concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
 65 il)encilamino) benzoato de tert.-butilo, crudo (130 mg), como un aceite de color negro. LC-MS: 410 [M + H]⁺, t_R =
 1,92 minutos.

Etapa 2

4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)encilamino)benzoato de *tert.*-butilo**Procedimiento:**

15 Se procedió a añadir, bajo atmósfera de N₂, 5-cloro-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,31 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilamino)benzoato de *tert.*-butilo (150 mg, crudo), Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,026 mmol) y Na₂CO₃ (150 mg, 1,41 mmol) en 5 ml de agua, en 30 ml de 1,4-dioxano. La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El disolvente, se eliminó, a continuación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (5 : 1), para proporcionar el 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)encilamino)benzoato de *tert.*-butilo (72 mg, 41 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,87 (s, 1H), 8,54 - 8,47 (*m*, 2H), 7,86 - 7,82 (*m*, 3H), 7,49 - 7,28 (*m*, 2H), 7,27 - 7,23 (*m*, 1H), 6,94 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,65 - 6,62 (*m*, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,13 (s, 3H). LC-MS: 570 [M + H]⁺, tr = 1,83 minutos. HPLC: 98,31 % a 214 nm, 98,91 % a 254nm, tr = 8,06 minutos.

Ejemplo 30

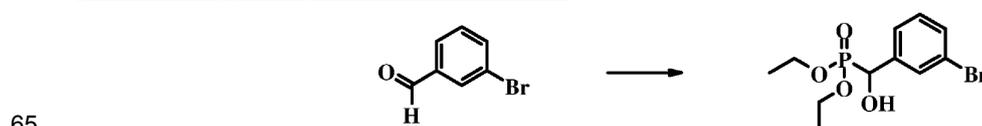
Clorhidrato del ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)encilamino)benzoico**Procedimiento:**

40 A una solución agitada de 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)encilamino)benzoato de *tert.*-butilo (45 mg, 0,08 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂, se le añadió CF₃COOH (4 ml), a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se evaporó y el residuo se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20 % acetonitrilo / 80% agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 50 % acetonitrilo / 50% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la correspondiente sal, en forma de trifluoroacetato. Subsiguientemente, la sal, se suspendió en MeOH (10 ml) y (0,5 ml) se añadió HCl concentrado, mediante procedimiento de goteo, y después, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. A continuación la mezcla, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato del ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)encilamino)benzoico (25 mg, 57 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,05 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (*brs*, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 - 7,48 (*m*, 5H), 7,00 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,65 (*d*, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H). LC-MS: 514 [M + H]⁺, tr = 1,53 minutos. HPLC: 96,98 % a 214 nm, 96,99 % a 254nm, tr = 4,45 minutos.

Ejemplo 31

Ácido (Z)-4-(2-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)fenil)-2-fluorovinil)benzoico

Etapa 1

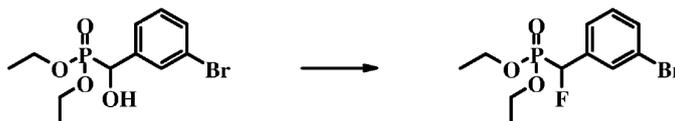
(3-bromofenil)(hidroxi)metilfosfonato de dietilo

Procedimiento:

Se procedió a agitar la mezcla de 3-bromobenzaldehído (22,2 g, 0,12 mol) y fosfonato de dietilo (13,8 g, 0,1 mol), a una temperatura de 100 – 110 °C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de N₂. A continuación, la mezcla, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 10 – 0 : 1), para proporcionar (3-bromofenil)(hidroxi)metilfosfonato de dietilo (22 g, 68 %) como un aceite incoloro. LC-MS: 323 [M + H]⁺, 347 [M + Na]⁺, 669 [2M + Na]⁺, t_R = 1,41 minutos.

Etapa 2

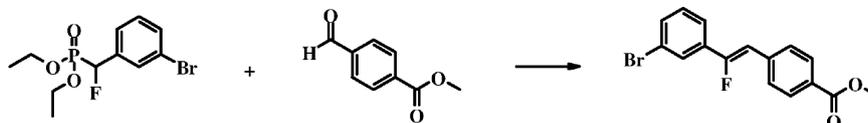
(3-Bromofenil)fluorometilfosfonato de dietilo

**Procedimiento:**

Se procedió a añadir una solución de (3-bromofenil)(hidroxi)metilfosfonato de dietilo (5 g, 15 mmol) en 40 ml de DCM, mediante procedimiento de goteo, por mediación de una jeringa, a una solución de DAST (2,9 g, 18 mmol) en 20 ml de DCM, a una temperatura de -78°C, bajo atmósfera de N₂. A continuación, se dejó que la mezcla se calentase, a la temperatura ambiente, y ésta se agitó, de una forma adicional, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se procedió a su extinción, interrumpiendo la reacción, procediendo a verter una solución de EtOH (50 ml) y piridina (3 ml). El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 3 : 1 a 1 : 1), para proporcionar el (3-bromofenil)fluorometilfosfonato de dietilo (4,7 g, 94 %), como un aceite incoloro. LC-MS: 327 [M + H]⁺, 349 [M + Na]⁺, 673 [2M + Na]⁺, t_R = 1,62 minutos.

Etapa 3

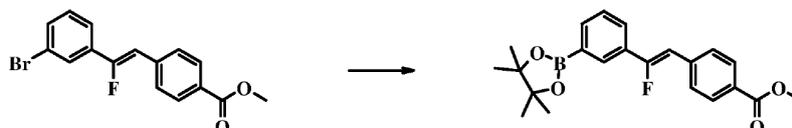
(Z)-4-(2-(3-bromofenil)-2-fluorovinil)benzoato de metilo

**Procedimiento:**

Se procedió a añadir una solución de (3-bromofenil)fluorometilfosfonato de dietilo (2,1 g, 6,5 mmol) en 50 ml de THF, mediante procedimiento de goteo, y por mediación de una jeringa, a una solución de LDA (5 ml, 10 mmol) en THF a una temperatura de -78 °C, bajo atmósfera de N₂. Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, a esta temperatura, se procedió a añadir 4-formilbenzoato de metilo (1,1 g, 6,5 mmol) en 50 ml de THF, mediante procedimiento de goteo, por mediación de una jeringa y, a continuación, se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 30 min y a continuación, se dejó que la mezcla se calentara, a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 4 horas, y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla, se vertió en H₂O (300 ml) y después, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100ml). La capa orgánica combinada, se concentró, y ésta se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 50 : 1) para proporcionar el (Z)- 4-(2-(3-bromofenil)-2-fluorovinil)benzoato de metilo (0,73 g, 33,6 %), como un aceite de color amarillo.

Etapa 4

(Z)-4-(2-Fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)vinil)benzoato de metilo

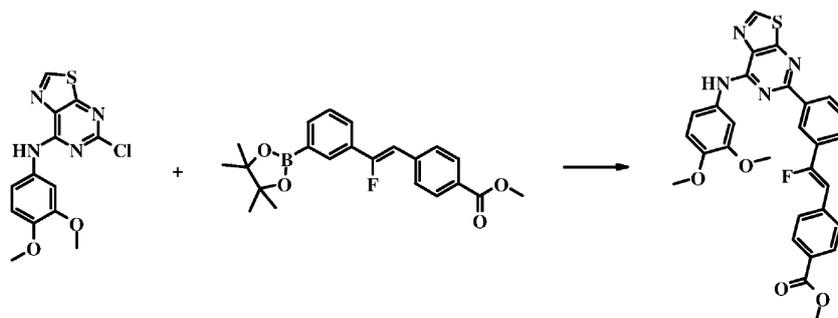
**Procedimiento:**

Se procedió a agitar una mezcla de (Z)-4-(2-(3-bromofenil)-2-fluorovinil)benzoato de metilo (700 mg, 2,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (600 mg, 2,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (150 mg, 0,2 mmol) y KOAc (620 mg, 6,3 mmol) en 30 ml de

DMSO, a una temperatura de 80°C, durante el transcurso de toda la noche bajo atmósfera de N₂. A continuación, a la mezcla, se le añadieron 200 ml de acetato de etilo, ésta se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el (Z)- 4-(2-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)vinil)benzoato de metilo (500 mg, crudo) como un aceite, el cual se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

Etapa 5

(Z)- 4-(2-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il) fenil)-2-fluorovinil)benzoato de metilo

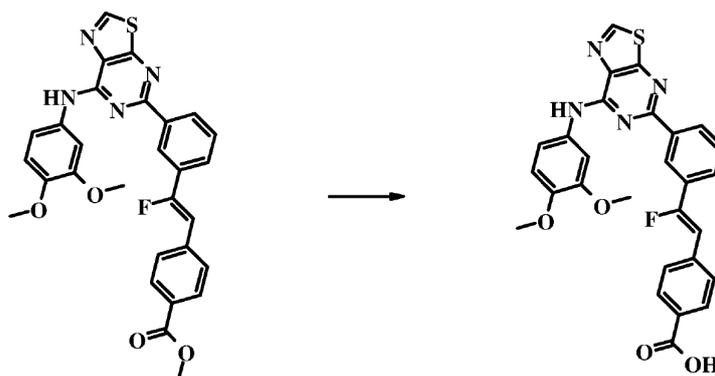


Procedimiento:

A una solución agitada de 5-cloro-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,31 mmol) y (Z)- 4-(2-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)vinil)benzoato de metilo (150 mg, 0,39 mmol) en 25 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron Na₂CO₃ (64 mg, 0,6 mmol) y 3 ml de agua, a la temperatura ambiente. A continuación la mezcla, se desgasificó con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Después, se procedió a añadir Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol), en una porción y, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente, se evaporó y el residuo, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 1 : 1), para proporcionar el (Z)- 4-(2-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)fenil)-2-fluorovinil)benzoato de metilo (70 mg, 42 %), como un sólido de color amarillo. 543 [M + H]⁺; tr = 1,88 minutos.

Etapa 6

Ácido (Z)-4-(2-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)fenil)-2-fluorovinil)benzoico



Procedimiento:

A una solución agitada de (Z)- 4-(2-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)fenil)-2-fluorovinil)benzoato de metilo (50 mg, 0,09 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de H₂O, se le añadió NaOH (140 mg, 3,5 mmol), a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, ésta se trató con HCl concentrado, hasta alcanzar un valor pH = 3 - 4. Después, el disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones de gradiente, eran las siguientes: 40 % acetonitrilo / 60 % agua (0,1% TFA V / V), inicialmente, y a continuación, se prosiguió, hasta alcanzar un gradiente de 55 % acetonitrilo / 45% agua (0,1%TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido (Z)-4-(2-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)fenil)-2-fluorovinil)benzoico (25 mg, 51 %), como un sólido de color amarillo, ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,94

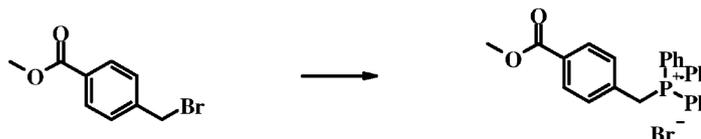
(*brs*, 1H, intercambiable por D₂O), 10,18 (*s*, 1H, intercambiable por D₂O), 9,40 (*s*, 1H), 8,54 - 8,49 (*m*, 2H), 7,82 - 7,74 (*m*, 3H), 7,41 - 7,31 (*m*, 5H), 6,90 - 6,78 (*m*, 2H), 3,80 (*s*, 6H). LC-MS: 529 [M + H]⁺, 527 [M - H]⁻, t_R = 1,71 minutos. HPLC: 96,85 % a 214 nm, 95,49 % a 254nm, t_R = 5,08 minutos.

5 Ejemplo 32

Ácido (E)-4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)estiril)benzoico

Etapa 1

Bromuro de (4-(metoxicarbonil)encil)trifenilfosfonio

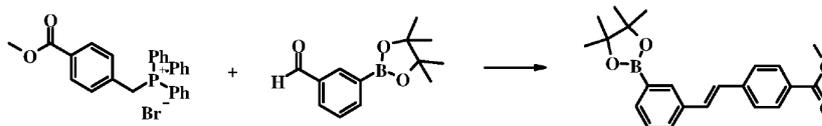


Procedimiento:

Se procedió a agitar una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (5 g, 22mmol) y PPh₃ (5,77 g, 22mmol) en 150 ml de toluene, a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente ésta se filtró, y se secó, para proporcionar el bromuro de (4-(metoxicarbonil)encil)-trifenilfosfonio (8,8 g, 82 %) como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,92 - 7,63 (*m*, 17H), 7,11 - 7,08 (*m*, 2H), 5,32 - 5,26 (*m*, 2H), 3,32 (*s*, 3H).

Etapa 2

(E)- 4-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)estiril)benzoato de metilo

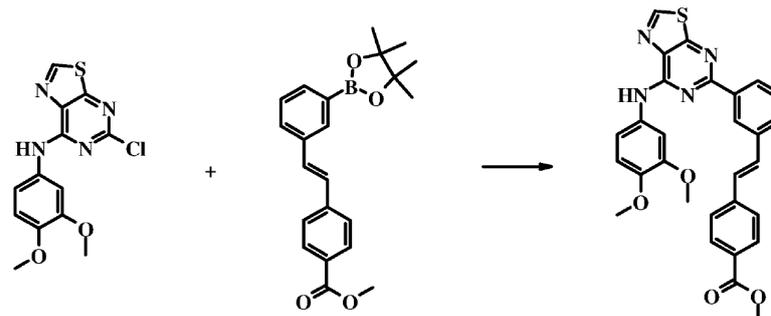


Procedimiento:

Se procedió a añadir una solución de bromuro de (4-(metoxicarbonil)encil)trifenilfosfonio (2,9 g, 6 mmol) en 50 ml de THF, mediante procedimiento de goteo, por mediación de una jeringa, a una solución de LDA (5 ml, 10 mmol) en THF, a una temperatura de -78 °C, bajo una atmósfera de N₂. Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, a esta temperatura de -78 °C, se procedió a añadir 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1,4 g, 6 mmol) en 50 ml de THF, mediante procedimiento de goteo, por mediación de una jeringa y, a continuación se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, se dejó que la mezcla se calentara, a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 4 horas, y se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se vertió en H₂O (300 ml) y a continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 100ml). La capa orgánica combinada, se concentró y se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 50 : 1), para proporcionar (E)- 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)estiril)benzoato de metilo (0,9 g, 41 %), como un aceite incoloro. LC-MS: 365 [M + H]⁺, t_R = 1,98 minutos.

Etapa 3

(E)- 4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)estiril) benzoato de metilo

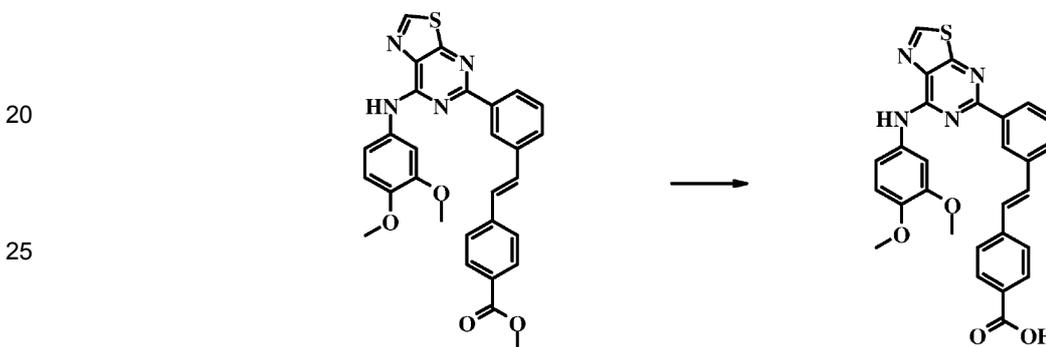


Procedimiento:

A una solución agitada de 5-cloro-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (150 mg, 0,46 mmol) y (E)- 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)estiril)benzoato de metilo (200 mg, 0,55 mmol) en 25 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron Na₂CO₃ (100 mg, 0,94 mmol) y 3 ml de agua, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se desgasificó mediante nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir APd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,035 mmol), en una porción y, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas bajo, atmósfera de nitrógeno. El disolvente, se evaporó y el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 1 : 1) para proporcionar el (E)- 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)estiril)benzoato de metilo (90 mg, 37 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 525 [M + H]⁺, t_R = 1,89 minutos.

Etapa 4

15 Ácido (E)- 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)estiril)benzoico

**Procedimiento:**

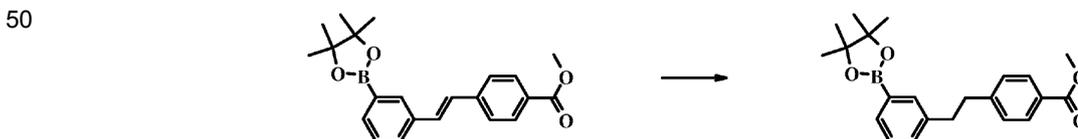
A una solución agitada de (E)- 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)estiril)benzoato de metilo (90 mg, 0,17 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de H₂O, se le añadió NaOH (140 mg, 3,5 mmol), a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y a continuación se trató con HCl concentrado, hasta alcanzar un valor PH = 3 - 4. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido (E)- 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)estiril)benzoico (33 mg, 38 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,95 (*brs*, 1H), 10,09 (*s*, 1H), 9,38 (*s*, 1H), 8,37 - 8,30 (*m*, 2H), 7,82 - 7,78 (*m*, 3H), 7,47 - 7,32 (*m*, 5H), 6,92 - 6,78 (*m*, 3H), 3,81 (*s*, 3H), 3,80 (*s*, 3H). LC-MS: 511 [M + H]⁺, 509 [M - H]⁻, t_R = 1,71 minutos. HPLC: 99,30 % a 214 nm, 99,65 a 254 nm, t_R = 4,98 minutos.

Ejemplo 33

45 Ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)fenetil)benzoico

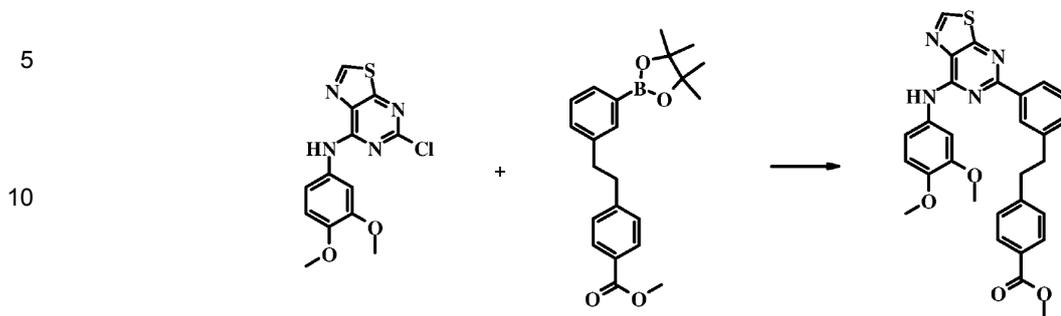
Etapa 1

4-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)benzoato de metilo

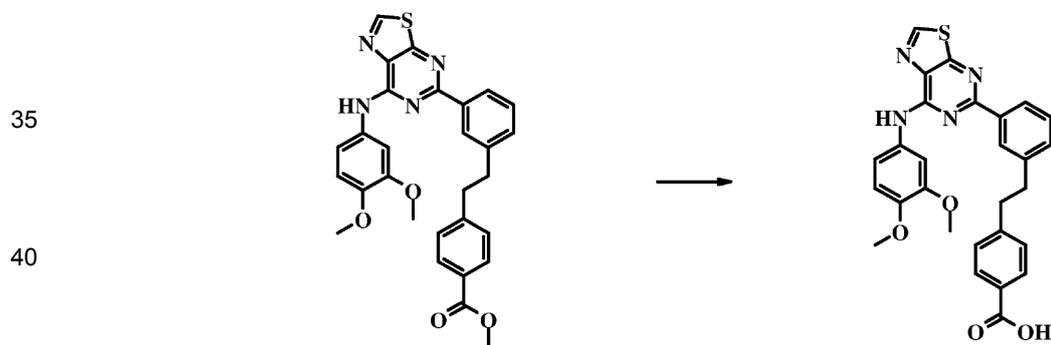
**Procedimiento:**

Se procedió a agitar una mezcla de (E)- 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)estiril)benzoato de metilo (200 mg, 0,55 mmol) y PtO₂ (50 mg, 0,22 mmol) en 30 ml de MeOH, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, bajo atmósfera de H₂. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 50 : 1), para proporcionar el 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)benzoato de metilo (90 mg, 50 %) de metilo, como un aceite incoloro.

Etapa 2

4-(3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)fenetil)benzoato de metilo**Procedimiento:**

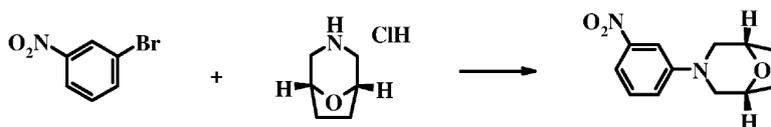
A una solución agitada de 5-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (88mg, 0,27 mmol) y 4-(3-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)benzoato de metilo (100 mg, 0,27 mmol), en 25 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron Na₂CO₃ (100 mg, 0,94 mmol) y 3 ml de agua, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se desgasificó con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Subsiguientemente, se añadió, en una porción, Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 1:1), para proporcionar el 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)fenetil)benzoato de metilo (80 mg, 56 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 527 [M + H]⁺, t_R = 1,87 minutos.

Etapas 3Ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)fenetil)benzoico**Procedimiento:**

A una solución agitada de 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)fenetil)benzoato de metilo (70 mg, 0,13 mmol) en 3ml de 1,4-dioxano y 3 ml de H₂O, se le añadió NaOH (140 mg, 3,5 mmol), a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a agitar la mezcla de reacción, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y subsiguientemente, ésta se trató con HCl concentrado, hasta alcanzar un valor PH = 3 - 4. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida, y después, el residuo se trituró con H₂O (3x10ml) y acetato de etilo (3 x 10 ml) y, a continuación, se procedió a su secado, para proporcionar el ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)fenetil)benzoico (35 mg, 51 %), como un sólido de color amarillo, ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,13 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 3H), 7,52 - 7,40 (m, 5H), 7,03 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,37 (brs, 4H). LC-MS: 513 [M + H]⁺, t_R = 1,67 minutos. HPLC: 97,30 % a 214 nm, 97,09 % a 254nm, t_R = 5,16 minutos.

Ejemplo 34Ácido 3-(7-(3-((1R,5S)-8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico**Etapas 1**(1R,5S)-3-(3-Nitrofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano

65



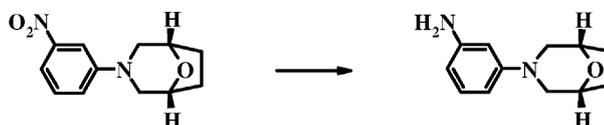
5

Procedimiento:

Se procedió a agitar la mezcla de 1-bromo-3-nitrobenzene (0,15 g, 0,743 mmol), clorhidrato de (1R, 5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (0,122 g, 0,82 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,043 g, 0,074 mmol), X-Fos (0,071 g, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (0,727 g, 2,23 mmol) en dioxano (30 ml), a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 h, bajo atmósfera de N₂. A continuación, se procedió a concentrar la anterior mezcla, hasta su secado. Después, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 200 ~ 300 mesh, eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo = 1 : 8), para proporcionar el (1R,5S)-3-(3-nitrofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (0,12 g, 69 %), como un sólido de color marrón. LCMS: 235 [M + H]⁺, t_R=1,57 minutos.

Etapa 23-((1R,5S)-8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)anilina

20



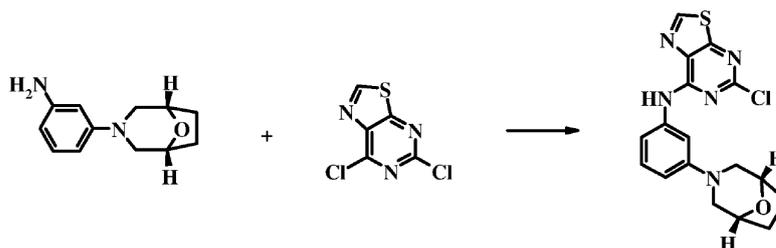
25

Procedimiento:

A una solución agitada de (1R,5S)-3-(3-nitrofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (0,08 g, 0,341 mmol) y Zn (0,223 g, 3,41 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, HCl concentrado (0,34 ml, 3,41 mmol), a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, se procedió a ajustar el valor pH de la mezcla de reacción, hasta alcanzar un valor pH = 8, mediante la adición de NaHCO₃ sódico. Subsiguientemente, se procedió a la filtración de la mezcla y, el filtrado, se extrajo con acetate de etilo (2 x 10 ml) y, el producto de la extracción, se concentró hasta secado. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 200 ~ 300 mesh, eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo = 1 : 2) para proporcionar la 3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)anilina (0,061 g, 88 %), como un aceite de color amarillo. LC-MS: 205 [M + 1]⁺, t_R=1,09 minutos.

Etapa 3N-(3-((1R,5S)-8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)fenil)-5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina

45



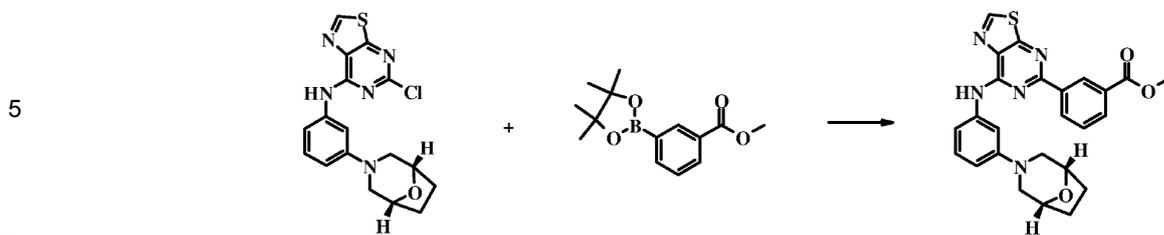
50

Procedimiento:

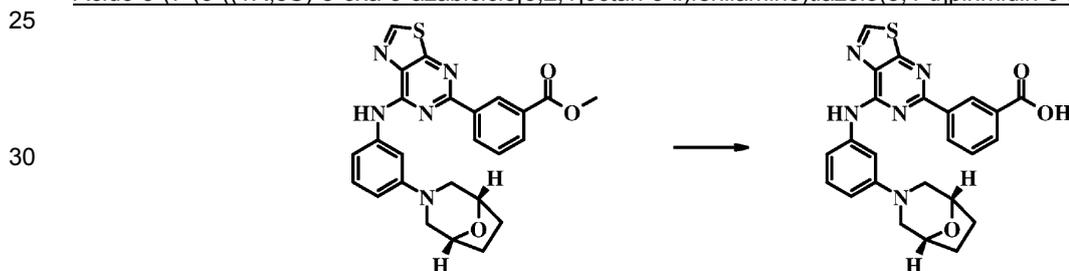
Se procedió a calendar la mezcla de 3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)anilina (0,061 g, 0,3 mmol), 5,7-diclorotiazolo[5,4-d]pirimidina (0,061 g, 0,3 mmol) y DIPEA (0,046 g, 0,36 mmol) en DMSO (10 ml), a una temperatura de 30 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), los orgánicos se secaron y, éstos se concentraron. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 200 ~ 300 mesh, eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 80), para proporcionar la N-(3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)fenil)-5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (0,095 g, 86 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 374 [M + H]⁺, t_R = 1,66 minutos.

Etapa 43-(7-(3-((1R,5S)-8-Oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)fenilamino)tiazolo [5,4-d]pirimidin-5-yl)benzoato de metilo

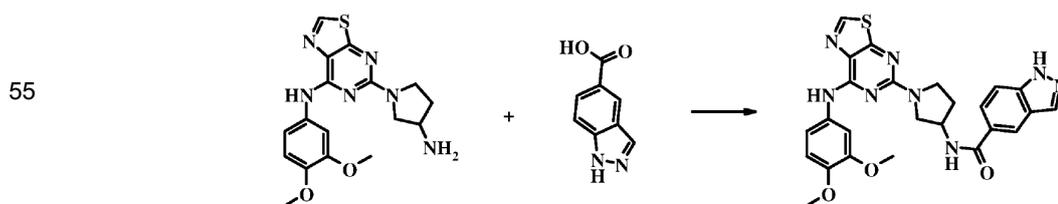
65

**Procedimiento:**

15 Se procedió a calentar la mezcla de *N*-(3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (0,095 g, 0,254 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,073 g, 0,28 mmol), Pd (PPh₃)₄ (0,015 g, 0,013 mmol) y Na₂CO₃ (0,081 g, 0,762 mmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (5 ml), a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de N₂. A continuación, ésta se concentró, hasta su secado. Subsiguientemente, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 200 ~ 300 mesh, eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo = 1: 2), para proporcionar el 3-(7-(3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,094 g, 78 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 474 [M + H]⁺, t_R = 1,84 minutos.

Etapa 5Ácido 3-(7-(3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico**Procedimiento:**

35 Se procedió a agitar la mezcla de 3-(7-(3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,094 g, 0,2 mmol) y NaOH (0,079g, 2,0 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (5 ml), a una temperatura de 30 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró, y el residuo, se concentró, se diluyó con agua, y se lavó con éter (2 x 5 ml) , y el valor pH de la capa acuosa, se ajustó, hasta alcanzar un valor pH = 4, mediante la adición de HCl concentrado. A continuación, se procedió filtrar el sólido formado, y éste se purificó, mediante cristalización (15 ml, MeOH : EtOAc : éter = 5 : 20 : 100, v / v / v), para proporcionar el ácido 3-(7-(3-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico (0,042 g, 46 %). como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,23 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,61 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,09 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,68 - 7,62 (*m*, 2H), 7,41 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,23 (*t*, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,65 (*d*, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,44 (s, 2H), 3,43 - 3,36 (*m*, 2H), 2,89 (*d*, 1H, *J* = 9,3 Hz), 1,86 (s, 4H). LC-MS: 460 [M+1]⁺, t_R = 1,64 minutos. HPLC: 95,36% a 214 nm, 96,48% a 254 nm, t_R = 5,20 minutos.

Ejemplo 35***N*-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida****Procedimiento:**

65 A una solución de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,27 mmol) y ácido 1*H*-indazol-5-carboxílico (44 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (88 mg, 1,1 mmol) y EDCI (206 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, y, el sólido formado

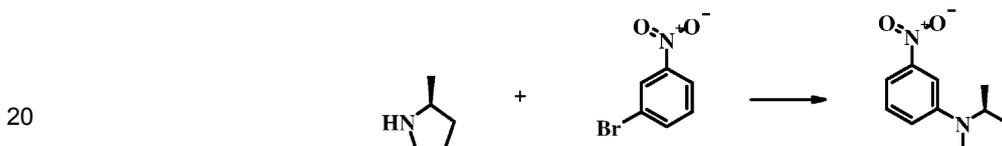
durante la reacción, se recogió mediante filtrado y se lavó con MeOH, para proporcionar la *N*-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (78 mg, 56,1 %) como un sólido de aspecto blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,25 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (*d*, 1H, *J* = 6,3 Hz), 8,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 - 7,86 (*m*, 2H), 7,56 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 6,91 (*d*, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,61 - 4,59 (*m*, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,62 (*brs*, 3H), 2,28 - 2,09 (*m*, 2H). LC-MS: 517 [M+H]⁺, t_R = 1,34 minutos. HPLC: 95,89 % a 214 nm, 97,39 % a 254nm, t_R = 4,52 minutos.

Ejemplo 36

2,2,2-Trifluoroacetato de (*S*)-*N*-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)-5-(3-((piperidin-4-ilamino)metil)fenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina

Etapas 1

(*S*)-2-metil-1-(3-nitrofenil)pirrolidina

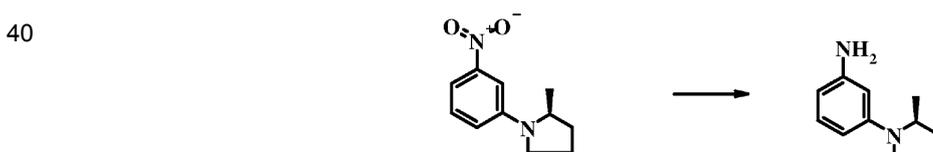


Procedimiento:

25 A una solución de 1-bromo-3-nitrobenzene (2,02 g, 0,01 mol) y (*S*)-2-metilpirrolidina (1,02 g, 0,012 mol) en 20 ml de 1,4-dioxano, se le añadió Cs₂CO₃ (6,5 g, 0,02 mol), seguido de Pd(dba)₂ (1,15 g, 0,002 mmol) y X-Fos (476 mg, 0,001 mol), bajo atmósfera de nitrógeno, procediendo a agitar. La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de haberse enfriado la mezcla, ésta se filtró y, a continuación, el filtrado, se evaporó, mediante evaporación rotativa. El residuo, se diluyó con agua y éste se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después del proceso de filtrado y de la concentración, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo : EtOAc = 10 : 1), para proporcionar la (*S*)-2-metil-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (1,2 g, 57%) como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,44 (*m*, 1H), 7,37 - 7,35 (*m*, 1H), 7,32 - 7,27 (*m*, 1H), 6,86 - 6,83 (*m*, 1H), 3,95 - 3,91 (*m*, 1H), 3,50 - 3,44 (*m*, 1H), 3,26 - 3,18 (*m*, 1H), 2,18 - 1,99 (*m*, 3H), 1,80 - 1,72 (*m*, 1H), 1,21 (*d*, 2H, *J* = 6,3 Hz). LC-MS: 207 [M+H]⁺, t_R = 1,75 minutos.

Etapas 2

(*S*)-3-(2-Metilpirrolidin-1-il)benzenamina

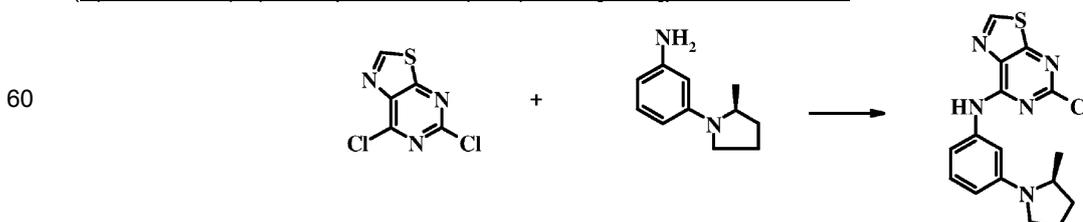


Procedimiento:

45 A una solución de (*S*)-2-metil-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (1,2 g, 5,83 mmol) y Zn en polvo (5,68 g, 87,4 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano, se le añadió HCl (acuoso) (5 ml), mediante procedimiento de goteo y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo, se utilizó, para la segunda etapa, sin ninguna purificación. LC-MS: 177 [M + H]⁺, t_R = 1,10 minutos.

Etapas 3

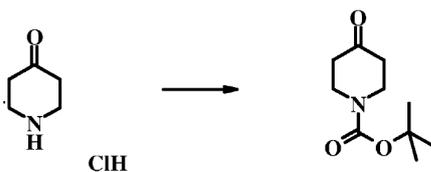
(*S*)-5-Cloro-*N*-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina



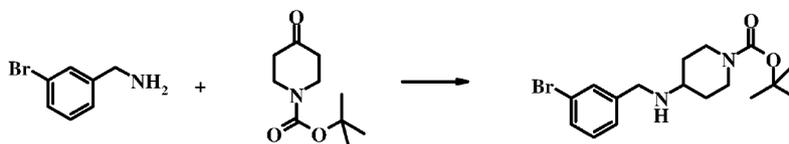
65

Procedimiento:

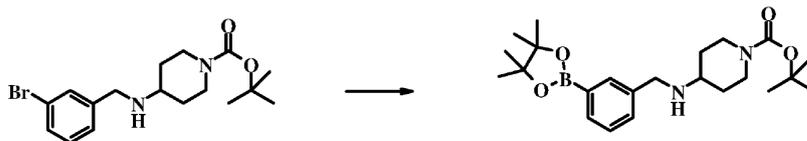
Se procedió a agitar una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (1 g, 4,85 mmol), (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)bencenamina y DIEA (1,25 g, 9,7 mmol) en 15 ml de DMSO, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, se procedió a verter la mezcla en agua y, ésta, se extrajo con EtOAc (3x20 ml). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de haber procedido al proceso de filtrado y a la concentración, el residuo, se utilizó, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación. LC-MS: 346 [M + H]⁺, t_R = 1,79 minutos.

Etapa 44-Oxopiperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo**Procedimiento:**

A una solución de clorhidrato de piperidin-4-ona (1,53 g, 0,01 mol) en 20 ml de MeOH, se le añadieron dicarbonato de di-*tert.*-butilo (2,62 g, 0,012 mol) y trietilamina (2,02 g, 0,02 mol), y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida. Posteriormente, el residuo, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo (1,5 g, 75%), se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,71 (*t*, 4H, *J* = 6,3 Hz), 2,44 (*t*, 4H, *J* = 6,3 Hz), 1,49 (*s*, 9H).

Etapa 54-(3-Bromobencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo**Procedimiento:**

A una solución de (3-bromofenil)metanamina (670 mg, 3,6 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo (600 mg, 3 mmol) y triacetoxiborohidrato de sodio (1,27 g, 6 mmol) en 10 ml de diclorometano, se le añadió ácido acético (360 mg, 6 mmol). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo : EtOAc = 3 : 1), para proporcionar el 4-(3-bromobencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo (0,9 g, 68 %), como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,47 (*m*, 1H), 7,38 - 7,35 (*m*, 1H), 7,25 - 7,17 (*m*, 2H), 4,10 (*brs*, 1H), 3,79 (*s*, 2H), 2,85 - 2,76 (*m*, 2H), 2,67 - 2,61 (*m*, 1H), 1,87 - 1,82 (*m*, 2H), 1,45 (*s*, 9H), 1,37 - 1,29 (*m*, 2H).

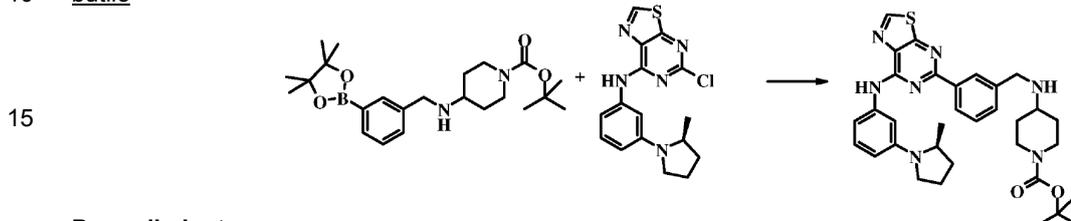
Etapa 64-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo**Procedimiento:**

A una solución de 4-(3-bromobencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo (500 mg, 1,36 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano) (413 mg, 1,63 mmol) y KOAc (266 mg, 2,71 mmol) en 10 ml de DMSO se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0,04 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, procediendo a agitar. La

mezcla, se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de haberse enfriado, la mezcla, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera (2x10 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo, se filtró, a través de un tampón de gel de sílice, para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC-MS: 417 [M + H]⁺, t_R = 1,38 minutos.

Etapa 7

(S)- 4-(3-(7-(3-(2-Metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)bencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo

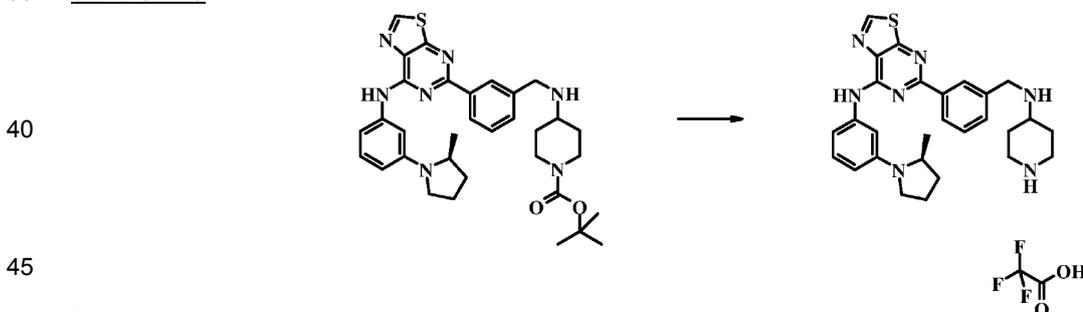


Procedimiento:

A una solución de (S)-5-cloro-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, 0,58 mmol) y 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo, crudo, en 10 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de agua, se le añadió Na₂CO₃ (184 mg, 1,74 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (184 mg, 0,03 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, procediendo a agitar. La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de haberse enfriado, el disolvente, se evaporó mediante evaporación rotativa, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc), para proporcionar el (S)- 4-(3-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)bencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo (110 mg, 32 %, para las dos etapas). LC-MS: 250,6 [M/2 + H]⁺, 600 [M + H]⁺, t_R = 1,57 minutos.

Etapa 8

2,2,2-Trifluoroacetato de (S)-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)-5-(3-((piperidin-4-ilamino)metil)fenil)tiazol[5,4-d]-pirimidin-7-amina

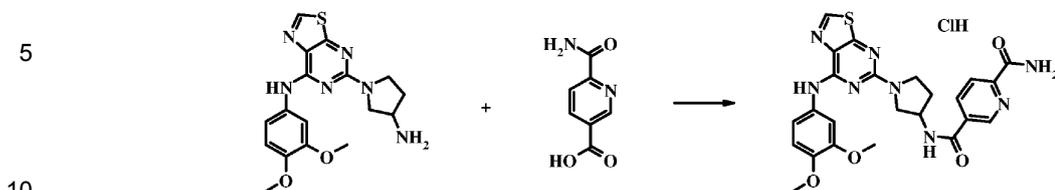


Procedimiento:

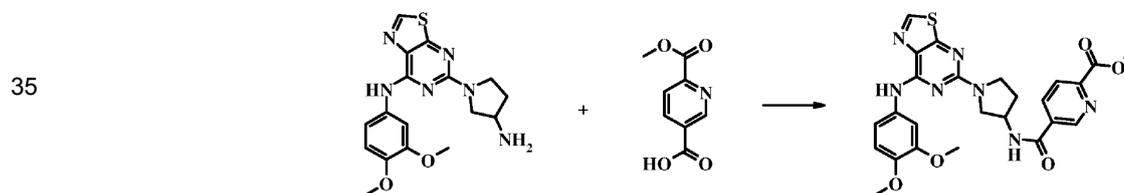
A una solución agitada de (S)- 4-(3-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)bencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert.*-butilo (110 mg, 0,184 mmol) en 2 ml de DCM, se le añadieron 2 ml de ácido 2,2,2-trifluoroacético. La solución, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se lavó con NaHCO₃ (acuoso), y la capa orgánica, se concentró. El residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 40 % acetonitrilo / 60 % agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 55 % acetonitrilo / 45 % agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)-5-(3-((piperidin-4-ilamino)metil)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (40 mg, 43 %), como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,2 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 3H), 7,15 (brs, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,87 - 3,85 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 4H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 2,48 - 2,21 (m, 5H), 2,03 - 1,87 (m, 3h), 1,34 (d, 3H, J = 6,3 Hz). LC - MS: 250[M/2 + H]⁺, 500 [M + H]⁺, t_R = 1,20 minutos. HPLC: 100 % a 214 nm, 100 % a 254 nm, t_R = 4,59 minutos.

Ejemplo 37

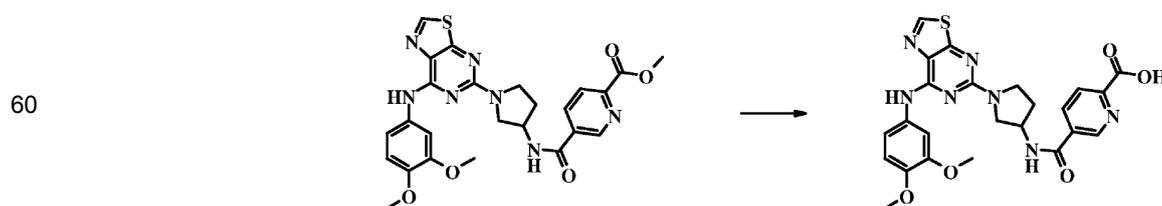
65

Clorhidrato de *N*5-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)piridin-2,5-dicarboxamida**Procedimiento:**

15 A una solución de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (95 mg, 0,26 mmol) y ácido 6-carbamóilnicotínico (42 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (85 mg, 1,04 mol) y EDCI (199 mg, 1,04 mol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, el disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío, y el residuo, se lavó con MeOH y, a continuación, éste se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20 % acetonitrilo / 80% agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 40% acetonitrilo / 60% agua (0,1% TFA V / V) de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos.), para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato, la cual se reemplazó con HCl concentrado, para obtener el clorhidrato de *N*5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)piridin-2,5-dicarboxamida (25 mg, 16,2 %), como una sal de HCl, y como un sólido de color naranja. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,00 - 8,93 (*m*, 2H), 8,36 - 8,33 (*m*, 1H), 8,10 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,73 (*s*, 1H), 7,45 - 7,38 (*m*, 1H), 6,95 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,63 (*s*, 1H), 3,93 - 3,75 (*m*, 10H), 2,31 - 2,17 (*m*, 2H). LC-MS: 520,9 [M+H]⁺, t_R = 1,33 minutos. HPLC: 98,94 % a 214 nm, 98,61 % a 254 nm, t_R = 3,64 minutos.

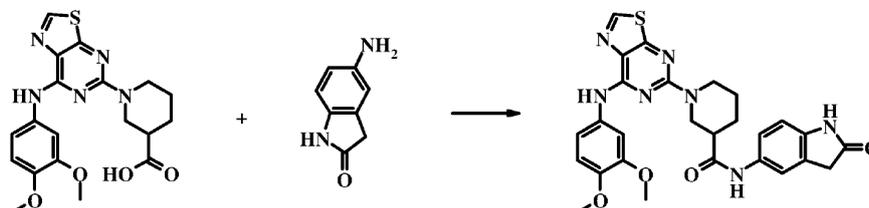
Ejemplo 38**5-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamóil)picolinato de metilo****Procedimiento:**

45 A una solución de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (80 mg, 0,22 mmol) y ácido 6-(metoxicarbonil)nicotínico (39 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (71 mg, 0,88 mmol) y EDCI (164 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, el sólido, se recolectó mediante filtrado, y éste, se lavó con MeOH, para proporcionar el 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamóil)picolinato de metilo (90 mg, 80,3 %), como un sólido de aspecto blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,57 (*s*, 1H), 9,07 (*s*, 1H), 8,99 (*d*, 1H, *J* = 6,3 Hz), 8,79 (*s*, 1H), 8,36 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 8,11 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,86 (*s*, 1H), 7,45 (*s*, 1H), 6,90 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,60 - 4,58 (*m*, 1H), 3,89 (*s*, 3H), 3,75 (*s*, 3H), 3,71 (*s*, 3H), 3,64 (*brs*, 4H), 2,28 - 2,24 (*m*, 1H), 2,11 - 2,06 (*m*, 1H). LC-MS: 536 [M + H]⁺, t_R = 1,37 minutos. HPLC: 95,95 % a 214 nm, 96,44 % a 254 nm, t_R = 4,85 minutos.

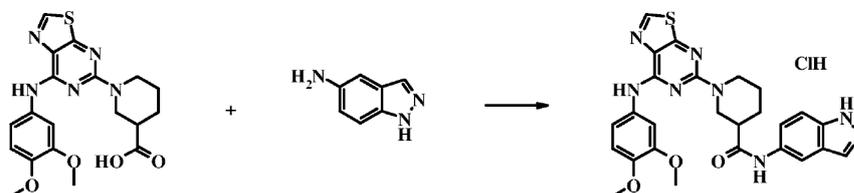
Ejemplo 39**Ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamóil)picolínico**

Procedimiento:

A una solución de 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)picolinato de metilo (80 mg, 0,15 mmol) en dioxano / H₂O (60 ml / 6 ml) se le añadió NaOH (60 mg, 1,5 mol). A continuación, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 35 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y a continuación, el dioxano, se eliminó, mediante la acción del vacío, y la capa acuosa, se ajustó a un valor pH ~ 4 - 5 con HCl concentrado, el precipitado, se recolectó, mediante proceso de filtrado y, éste, se lavó con agua (5 ml) y se secó, para proporcionar el ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)picolínico, como un sólido de color marrón (67 mg, 84,8 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,56 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz), 8,79 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,50 (brs, 1H), 6,90 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,60 - 4,58 (brs, 1H), 3,76 - 3,52 (*m*, 10 H), 2,30 - 2,24 (*m*, 1H), 2,11 - 2,07 (*m*, 1H). LC-MS: 522 [M + H]⁺, t_R = 1,31 minutos. HPLC: 98,03 % a 214 nm, 97,82 % a 254 nm, t_R = 3,20 minutos.

Ejemplo 40**1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-oxoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida****Procedimiento:**

A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (100 mg, 0,24 mmol) y 5-aminoindolin-2-ona (36 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron 1-metil-1*H*-imidazol (79 mg, 0,96 mmol) y EDCI (183 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas y, el sólido, se recolectó mediante filtrado y se lavó con metanol (4 ml) para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-oxoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida, como un sólido de color naranja (68 mg, 51,8 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,31 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,83 - 6,81 (*m*, 1H), 6,75 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,82 - 4,67 (*m*, 2H), 3,71 - 3,65 (*m*, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,12 - 2,95 (*m*, 2H), 1,98 - 1,74 (*m*, 5H). LC-MS: 546 [M + H]⁺, t_R = 1,493 minutos. HPLC: 98,74 % a 214 nm, 98,67 % a 254 nm, t_R = 3,60 minutos.

Ejemplo 41**Clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)piperidin-3-carboxamida****Procedimiento:**

A una una solución de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (110 mg, 0,27 mmol) y 1*H*-indazol-5-amina (36 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (87 mg, 1,08 mol) y EDCI (203 mg, 1,08 mol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, y el precipitado, se recolectó, mediante proceso de filtrado y se lavó con metanol, y a continuación, éste se purificó mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70% agua (0,1 % TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió, hasta alcanzar unas condiciones de gradiente, de 50 % acetonitrilo / 50% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para conseguir la correspondiente sal de trifluoroacetato. A continuación, la sal, se suspendió en diclorometano (8 ml) y

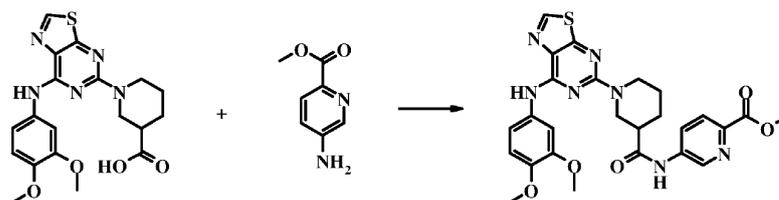
se añadió HCl concentrado (0,5 ml), mediante procedimiento de goteo, y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, y ésta se concentró, para proporcionar el clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)piperidin-3-carboxamida (45 mg, 29,4 %), como un sólido de color naranja, con sal de HCl. ¹H NMR (300 MHz, DMSO + H₂O): δ 8,85 (*d*, 1H, *J* = 3,0 Hz), 8,07 (*s*, 1H), 7,99 (*s*, 1H), 7,52 - 7,38 (*m*, 3H), 7,26 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,79 (*brs*, 1H), 4,66 - 4,47 (*m*, 2H), 3,66 - 3,54 (*m*, 6H), 3,20 (*t*, 1H, *J* = 12,6 Hz), 3,09 - 3,01 (*m*, 1H), 2,60 - 2,53 (*m*, 1H), 2,02 - 1,99 (*m*, 1H), 1,82 - 1,70 (*m*, 2H), 1,51 - 1,47 (*m*, 1H). LC-MS: 531 [M+H]⁺, t_R = 1,44 minutos. HPLC: 95,98 % a 214 nm, 95,22 % a 254 nm, t_R = 4,55 minutos.

Ejemplo 42

Ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolínico

Etapas 1

5-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolinato de metilo

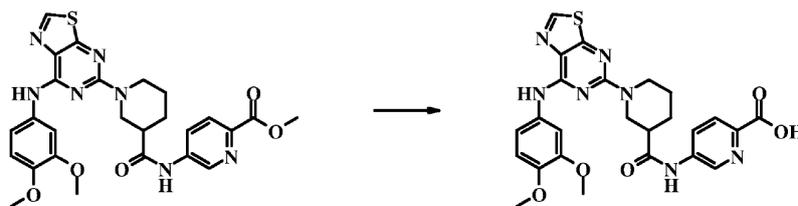


Procedimiento:

A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (200 mg, 0,48 mmol) y 5-aminopicolinato de metilo (73 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (158 mg, 1,92 mmol) y EDCI (368 mg, 1,92 mmol) en diclorometano (10 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, el disolvente, se eliminó, *bajo la acción del vacío*, y se añadió metanol (6 ml), procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y subsiguientemente, el sólido, se recolectó, mediante filtrado, y se éste se lavó con metanol, para proporcionar el 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolinato de metilo (230 mg, 87,1 %), como un sólido de color naranja. LC-MS: 550 [M + H]⁺, t_R = 1,58 minutos.

Etapas 2

Ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolínico

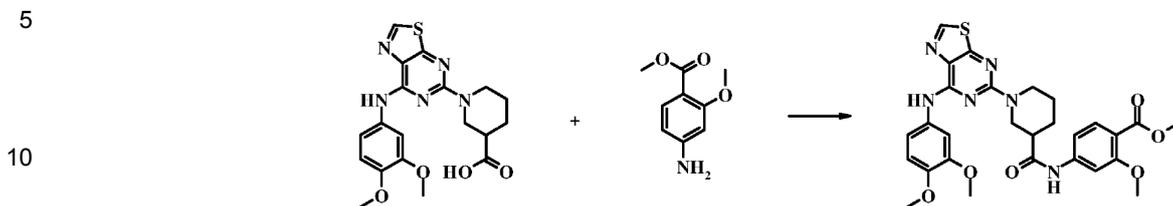


Procedimiento:

A una solución de 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolinato de metilo (130 mg, 0,24 mmol) en dioxano / H₂O (8 ml / 8 ml), se le añadió NaOH (70 mg, 1,75 mmol), y la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 35 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, el dioxano se eliminó, *mediante la acción del vacío*, y la capa acuosa, se ajustó a un valor pH = 4 - 5, con HCl concentrado, y el precipitado, se recolectó, mediante proceso de filtrado, y se lavó con metanol (5 ml), para proporcionar el ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolínico (98 mg, 76,2 %) como un sólido de color naranja. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,58 (*s*, 1H), 9,68 (*s*, 1H), 8,87 (*s*, 2H), 8,24 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 8,03 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,67 (*d*, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,35 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 6,82 (*brs*, 1H), 4,84 - 4,65 (*m*, 2H), 3,77 - 3,65 (*m*, 6H), 3,18 - 3,00 (*m*, 2H), 2,67 - 2,64 (*m*, 1H), 2,05 - 1,75 (*m*, 4H). LC-MS: 536 [M+H]⁺, t_R = 1,50 minutos. HPLC: 97,47 % a 214 nm, 97,48 % a 254 nm, t_R = 4,096 minutos.

Ejemplo 43

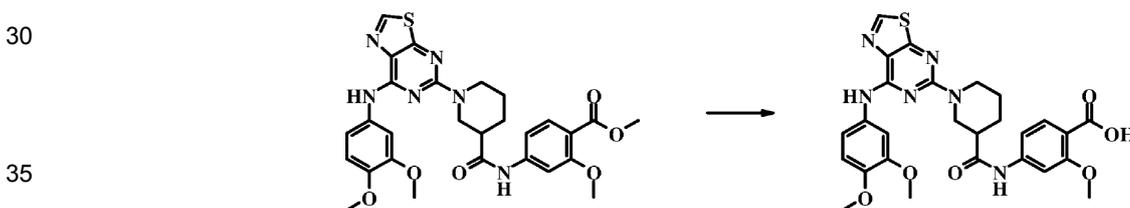
Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-metoxibenzoico

Etapla 14-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-metoxibenzoato de metilo**Procedimiento:**

15 A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (110 mg, 0,27 mmol) y 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (48 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (87 mg, 1,1 mmol) y EDCI (203 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, el disolvente, se eliminó *mediante la acción del vacío*, y a continuación, se procedió a añadir metanol (5 ml), y después, el precipitado se recolectó, mediante proceso de filtrado y se lavó con metanol (5 ml) para proporcionar el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-metoxibenzoato de metilo (126 mg, 80,8 %), como un sólido de color naranja. LC-MS: 579 [M+H]⁺, tR = 1,58 minutos.

20

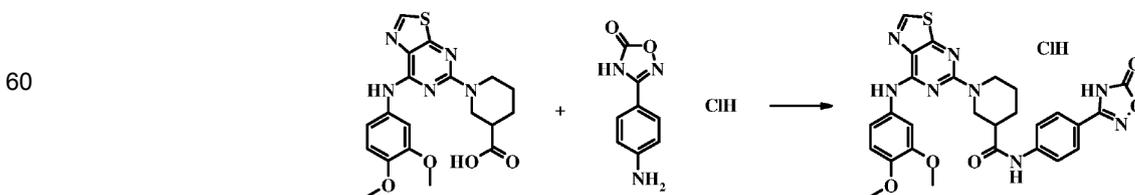
25

Etapla 2Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-metoxibenzoico**Procedimiento:**

40 A una solución de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-metoxibenzoato de metilo (126 mg, 0,22 mmol) en dioxano / H₂O (8 ml/8 ml), se le añadió NaOH (75 mg, 1,9 mmol), y la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 35 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y después, el dioxano, se eliminó *mediante la acción del vacío*, y la capa acuosa, se ajustó a un valor pH = 4 - 5 con HCl concentrado, y el precipitado se recolectó, mediante proceso de filtrado, y éste se lavó con metanol (5 ml), para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-metoxibenzoico (68 mg, 54,8 %), como un sólido de aspecto blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,23 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 7,14 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 4,79 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 3,68 - 3,61 (m, 9H), 3,10 - 2,89 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,48 - 1,44 (m, 1H). LC-MS: 585 [M + H]⁺, tR = 1,48 minutos. HPLC: 96,06 % a 214 nm, 97,26 % a 254 nm, tR = 5,66 minutos.

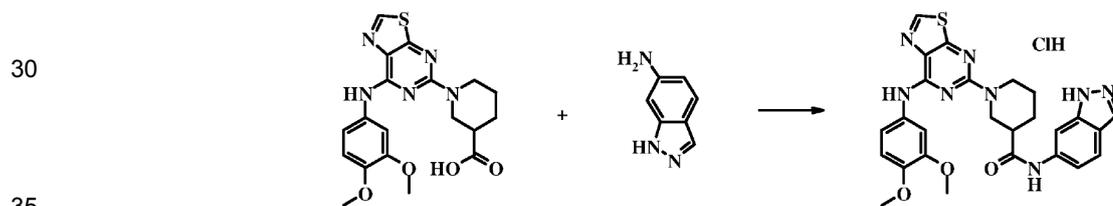
45

50

Ejemplo 44Clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida

Procedimiento:

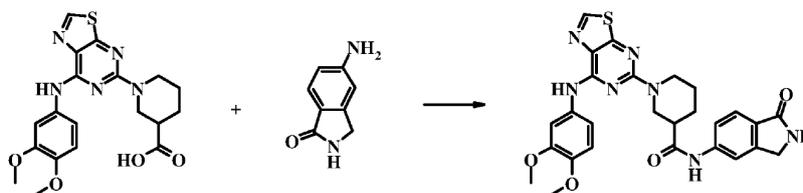
A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de 3-(4-aminofenil-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (26 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (40 mg, 0,48 mmol) y EDCI (92 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, y el precipitado se recolectó, mediante proceso de filtrado y a continuación, éste se purificó mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 35 % acetonitrilo / 65% agua (0,1% TFA V / V), inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 50% acetonitrilo / 50% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos) para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato. La sal, se suspendió en diclorometano (8 ml) y después, se procedió a añadir HCl concentrado (0,5 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos a la temperatura ambiente, y a continuación, ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)piperidin-3-carboxamida (53 mg, 68,8 %), como un sólido de color naranja. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,88 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 6,80 (brs, 1H), 4,77 - 4,59 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,18 - 2,97 (m, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 2H), 1,22 - 1,18 (m, 1H). LC-MS: 575 [M + H]⁺, t_R = 1,64 minutos. HPLC: 99,98 % a 214 nm, 98,99 % a 254nm, t_R = 6,29 minutos.

Ejemplo 45**Clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-carboxamida****Procedimiento:**

40 A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (80 mg, 0,19 mmol) y 1*H*-indazol-6-amina (26 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (63 mg, 0,76 mmol) y EDCI (147 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (5 ml), a continuación, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, el disolvente, se eliminó mediante la acción del vacío, y a continuación, se procedió a añadir metanol (5 ml), el precipitado se recolectó, mediante proceso de filtrado y se purificó mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150x21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70% agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 55 % acetonitrilo / 45% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato. A continuación, la sal, se suspendió en diclorometano (8 ml) y se procedió a añadir HCl concentrado (0,5 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos a la temperatura ambiente y a continuación, ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-carboxamida (25 mg, 21,9 %), como un sólido de color naranja. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,19 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 7,11 (dd, 1H, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz), 6,80 (brs, 1H), 4,81 - 4,63 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,04 - 2,02 (m, 1H), 1,82 - 1,51 (m, 2H), 1,25 - 1,20 (m, 1H). LC-MS: 531 [M + H]⁺, t_R = 1,60 minutos. HPLC: 99,21 % a 214 nm, 98,92 % a 254 nm, t_R = 5,94 minutos.

Ejemplo 46**1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida**

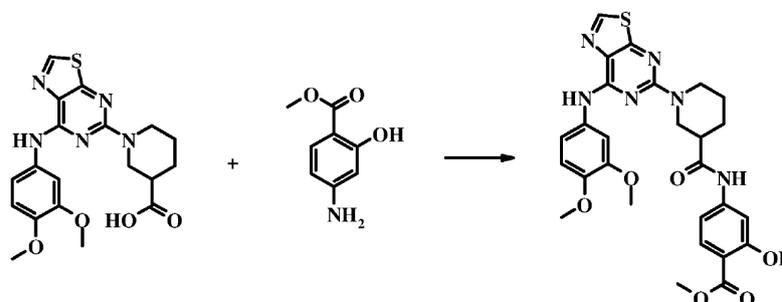
65

**Procedimiento:**

A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (70 mg, 0,17 mmol) y 5-aminoisoindolin-1-ona (25 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (55 mg, 0,68 mmol) y EDCI (129 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, el disolvente, se eliminó, *mediante la acción del vacío*, y a continuación, se procedió a añadir metanol (5 ml), el precipitado se recolectó, mediante proceso de filtrado y éste se lavó con metanol (3 ml), para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida (48 mg, 51,8 %), como un sólido de color marrón. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,29 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz), 6,80 (brs, 1H), 4,81 - 4,63 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,14 - 2,92 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,49 - 1,45 (m, 1H). LC-MS: 545,9 [M + H]⁺, t_R = 1,42 minutos. HPLC: 99,69 % a 214 nm, 99,44 % a 254nm, t_R = 4,87 minutos.

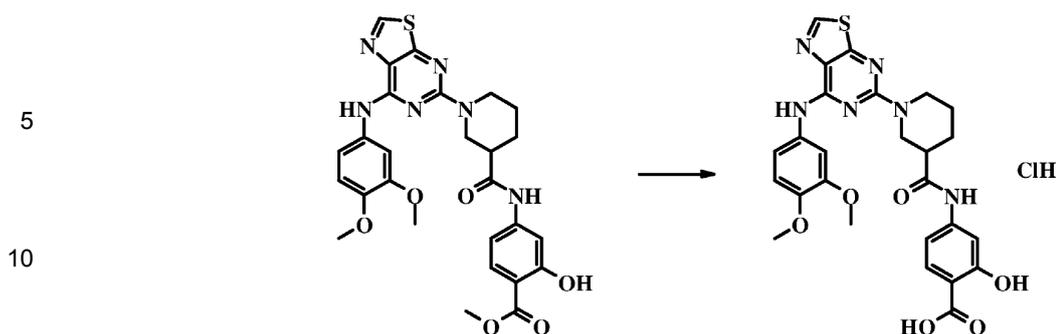
Ejemplo 47**Clorhidrato del ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoico****Etapa 1**

4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoato de metilo

**Procedimiento:**

A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (80 mg, 0,19 mmol) y 4-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (32 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1*H*-imidazol (63 mg, 0,76 mmol) y EDCI (147 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (5 ml), la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, el disolvente, se eliminó, *mediante la acción del vacío*, se procedió a añadir metanol (5 ml) y, el precipitado, se recolectó, mediante proceso de filtrado, para proporcionar el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoato de metilo (110 mg, crudo), el cual se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC-MS: t_R = 565 [M+H]⁺, 1,64 minutos.

Etapa 2**Clorhidrato del ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoico**

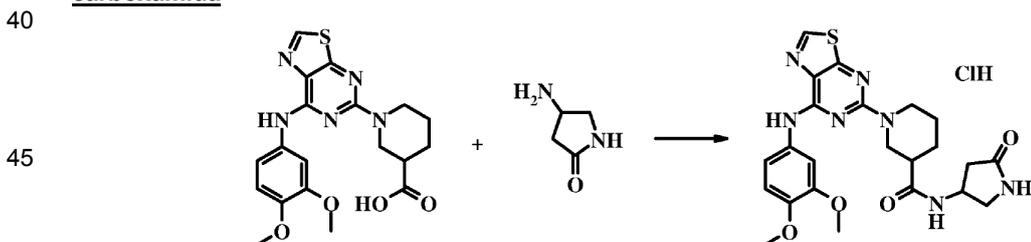


15 **Procedimiento:**

A una solución de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoato de metilo (110 mg, 0,20 mmol) en dioxano / H₂O (8 ml / 8 ml) se añadió NaOH (100 mg, 2,5 mmol), la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 40 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, el dioxano se eliminó *mediante la acción del vacío*, y la capa acuosa, se ajustó, hasta alcanzar un valor pH = 4 – 5, con HCl concentrado y, el precipitado, se recolectó, mediante proceso de filtrado y se purificó mediante HPLC de preparación (Gemini 5u C18 150x21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 10% acetonitrilo / 90% agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 60% acetonitrilo / 40% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato. A continuación, se procedió a suspender la sal en diclorometano (8 ml) y a añadir HCl concentrado (0,5 ml), mediante procedimiento de goteo. Después, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida para proporcionar el clorhidrato del ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoico (25 mg, 21,9 %), como un sólido de color naranja. ¹H NMR (300 MHz, DMSO + D₂O): δ 8,81 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,05 (dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 6,80 (brs, 1H), 4,65 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 4,52 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,15 (t, 1H, *J* = 11,7 Hz), 3,01 (t, 1H, *J* = 12,6 Hz), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,00 - 1,69 (m, 3H), 1,48 - 1,43 (m, 1H). LC-MS: 551 [M+H]⁺, t_R = 1,532 minutos. HPLC: 99,65 % a 214 nm, 99,71 % a 254nm, t_R = 5,77 minutos.

35 **Ejemplo 48**

40 **Clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-carboxamida**



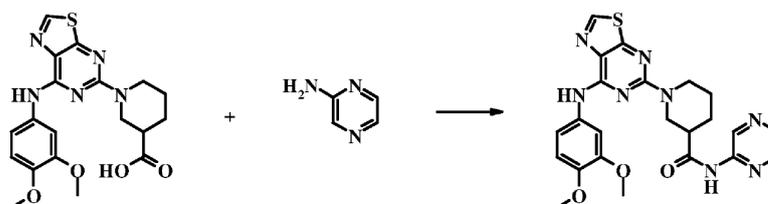
50 **Procedimiento:**

A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (80 mg, 0,19 mmol) y 4-aminopirrolidin-2-ona (19 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió la solución de 1-metil-1H-imidazol (63 mg, 0,76 mmol) y EDCI (151 mg, 0,76 mmol) en diclorometano, (5 ml), y la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, el disolvente, se eliminó *mediante la acción del vacío*, y a continuación, se procedió a añadir metanol (5 ml), y el precipitado se recolectó, mediante proceso de filtrado y se purificó mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70% agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 55% acetonitrilo / 45% agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato. A continuación, se procedió a suspender la sal en diclorometano (8 ml) y se añadió HCl concentraado (0,5 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la temperatura ambiente y, a continuación, éste se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-carboxamida

(33 mg, 28,2 %), como un sólido de color naranja. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO + D₂O): δ 8,86 (*d*, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,57 (*s*, 1H), 7,27 - 7,24 (*m*, 1H), 6,89 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,58 - 4,48 (*m*, 2H), 4,33 (*brs*, 1H), 3,73 (*s*, 3H), 3,71 (*s*, 3H), 3,59 - 3,46 (*m*, 1H), 3,11 - 2,94 (*m*, 3H), 2,45 - 2,33 (*m*, 2H), 2,04 - 1,97 (*m*, 1H), 1,89 - 1,84 (*m*, 1H), 1,76 - 1,60 (*m*, 2H), 1,44 - 1,21 (*m*, 1H). LC-MS: 498 [M + H]⁺, *t_R* = 1,35 minutos. HPLC: 98,69 % a 214 nm, 99,23 % a 254nm, *t_R* = 4,27 minutos.

Ejemplo 49

1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-N-(pirazin-2-il)piperidin-3-carboxamida

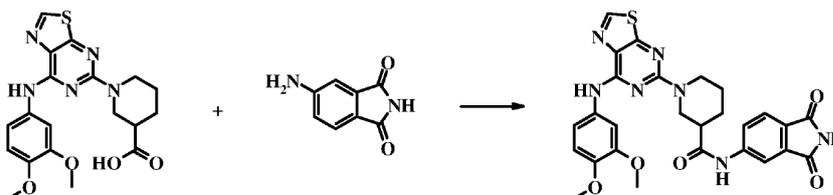


Procedimiento:

A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol) y pirazin-2-amina (7 mg, 0,07 mmol) en piridina (6 ml), se le añadió POCl₃ (0,2 ml, 2,19 mmol), a una temperatura de 0°C, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, se procedió a añadir, lentamente, una solución saturada de NaHCO₃, el disolvente se eliminó *mediante la acción del vacío*, y se añadieron agua (5 ml) y metanol (3 ml). El precipitado, se recolectó mediante proceso de filtrado, y éste se lavó con agua (3 ml) y metanol (3 ml), para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-N-(pirazin-2-il)piperidin-3-carboxamida (30 mg, 87,2 %), como un sólido de color marrón. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 10,87 (*s*, 1H), 9,62 (*s*, 1H), 9,30 (*s*, 1H), 8,83 (*s*, 1H), 8,39 - 8,33 (*m*, 2H), 7,61 (*d*, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,31 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 6,82 (*d*, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,76 (*d*, 1H, *J* = 11,4 Hz), 4,60 (*d*, 1H, *J* = 12,3 Hz), 3,68 (*s*, 3H), 3,64 (*s*, 3H), 3,13 (*t*, 1H, *J* = 10,8 Hz), 3,01 - 2,93 (*m*, 1H), 2,79 - 2,71 (*m*, 1H), 2,04 - 2,00 (*m*, 1H), 1,81 - 1,67 (*m*, 2H), 1,46 - 1,42 (*m*, 1H). LC-MS: 493 [M + H]⁺, *t_R* = 1,50 minutos. HPLC: 95,75 % a 214 nm, 96,29 % a 254nm, *t_R* = 5,38 minutos.

Ejemplo 50

1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-N-(1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida

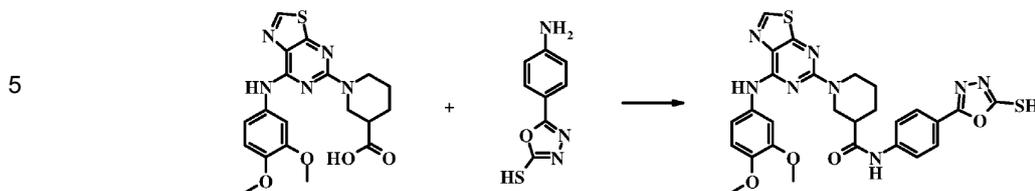


Procedimiento:

A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) y 5-aminoisindolin-1,3-diona (19 mg, 0,12 mmol) en piridina (8 ml), se le añadió POCl₃ (0,3 ml, 3,23 mmol), a una temperatura de 0 °C, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, se procedió a añadir, lentamente, una solución saturada de NaHCO₃, el disolvente, se eliminó *mediante la acción del vacío*, y después, se añadieron agua (5 ml) y metanol (2 ml). El precipitado, se recolectó, mediante proceso de filtrado, y éste se lavó con agua (5 ml) y metanol (5 ml), para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-N-(1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida (27 mg, 40,0 %) como un sólido de color naranja. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 11,20 (*s*, 1H), 10,59 (*s*, 1H), 9,64 (*s*, 1H), 8,83 (*s*, 1H), 8,13 (*s*, 1H), 7,86 - 7,73 (*m*, 2H), 7,63 (*s*, 1H), 7,38 - 7,29 (*m*, 1H), 6,78 (*s*, 1H), 4,77 (*d*, 1H, *J* = 12,0Hz), 4,62 (*d*, 1H, *J* = 12,3Hz), 3,66 (*s*, 3H), 3,61 (*s*, 3H), 3,16 - 2,94 (*m*, 2H), 2,60 - 2,55 (*m*, 1H), 2,04 - 2,01 (*m*, 1H), 1,76 - 1,72 (*m*, 2H), 1,52 - 1,41 (*m*, 1H). LC-MS: 560 [M + H]⁺, *t_R* = 1,49 minutos. HPLC: 99,49 % a 214 nm, 99,47 % a 254nm, *t_R* = 5,33 minutos.

Ejemplo 51

1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-N-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-3-carboxamida



10 **Procedimiento:**

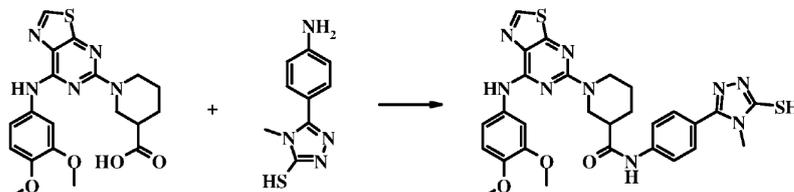
15 A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) y 5-(4-aminofenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (23 mg, 0,12 mmol) en piridina (10 ml), se le añadió POCl₃ (0,3 ml, 3,29 mmol), a una temperatura de 0 °C, y la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, se procedió a añadir, lentamente, una solución saturada de NaHCO₃ el disolvente, se eliminó *mediante la acción del vacío*, y después, se añadió metanol (20 ml), y se procedió al proceso de filtrado. A continuación, el filtrado, se recolectó, se concentró, y se purificó, cromatografía de columna de gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con diclorometano : metanol = 40 : 1), para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-3-carboxamida (8,0 mg, 11,3 %) como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,42 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (*m*,4H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,81 (*brs*, 1H), 4,81 (*d*, 1H, *J* = 11,7 Hz), 4,66 (*d*, 1H, *J* = 13,2 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (*m*, 1H), 3,01 - 2,93 (*m*, 1H), 2,73 - 2,61 (*m*, 1H), 2,07 - 1,74 (*m*, 3H), 1,78 - 1,74 (*m*, 1H). LC-MS: 591 [M + H]⁺, t_R = 1,56 minutos. HPLC: 97,80 % a 214 nm, 97,26 % a 254nm, t_R = 5,91 minutos.

25

Ejemplo 52

1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida

30



35

Procedimiento:

40 A una solución de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) y 5-(4-aminofenil-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (25 mg, 0,12 mmol) en piridina (10 ml) , se le añadió POCl₃ (0,3 ml, 3,29 mmol), a una temperatura de 0 °C, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 8 horas, se procedió a añadir lentamente una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml), el disolvente, se eliminó *mediante la acción del vacío*, se añadió diclorometano (40 ml), y se sometió a proceso de filtración y, después, el filtrado, se recolectó, se concentró, y se purificó, mediante cromatografía de columna de gel de sílice (gel de sílice 200-300 mesh, eluyendo con diclorometano : metanol = 50 : 1), para proporcionar la 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida (24,0 mg, 33,1 %) como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,88 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,82 - 7,66 (*m*, 5H), 7,38 - 7,35 (*m*, 1H), 6,83 (*brs*, 1H), 4,83 (*d*, 1H, *J* = 12,0 Hz), 4,68 (*d*, 1H, *J* = 11,7 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (*m*, 1H), 3,00 - 2,93 (*m*, 1H), 2,62 - 2,58 (*m*, 1H), 2,07 - 2,03 (*m*, 1H), 1,83 - 1,71 (*m*, 2H), 1,51 - 1,47 (*m*, 1H). LC-MS: 604 [M + H]⁺, t_R = 1,50 minutos. HPLC: 99,39 % a 214 nm, 99,39 % a 254 nm, t_R = 5,36 minutos.

55

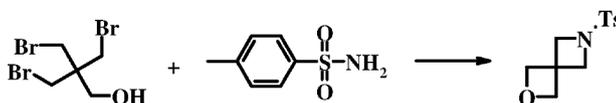
Ejemplo 53

Ácido 3-(7-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenilamino)thiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico

Etapas 1

60

6-(Toluen-4-sulfonil)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano



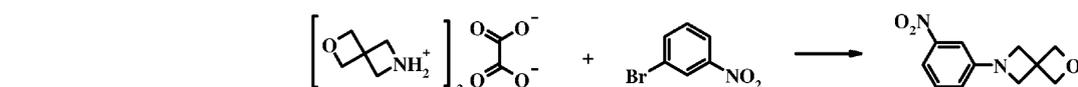
65

Procedimiento:

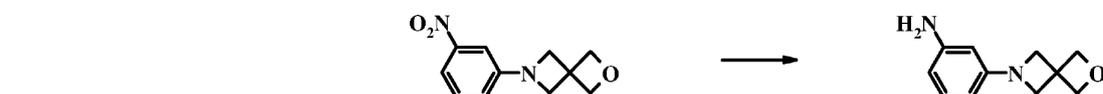
5 A una solución de KOH (4,98 g, 0,089 mol) y 4-metilbencenosulfonamida (5,7 g, 0,033 mol) en 90 ml de etanol, se le
añadió 3-bromo-2,2-bis(bromometil)propan-1-ol (9 g, 0,0277 mol), a la temperatura ambiente y la mezcla de
reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 45 horas. El disolvente, se eliminó mediante
evaporación, se añadieron 75 ml de 1 M KOH, y la suspensión blanca resultante, se dejó en en regimen de
10 agitación, durante un transcurso de itempo adicional de 2 horas, a la temperatura ambiente. A continuación, la
mezcla, se filtró y, la torata de filtrado, de color blanco, se lavó con agua, hasta que, el agua de lavado, fuese
neutral. Subsiguientemente, la torta de filtrado, se secó, bajo la acción de un alto vacío, para proporcionar 4,87 g de
15 6-toluen-4-sulfonil -2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (69 %), como un sólido de color blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)
 δ 7,70 - 7,68 (m, 2H), 7,36- 7,34 (m, 2H), 4,58 (s, 4H), 3,90 (s, 4H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 2Hemioxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano**Procedimiento:**

25 Se procedió a sonificar (es decir, a tratar mediante ultrasonidos), 6-(Toluen-4-sulfonil)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano
(510 mg, 2 mmol) y magnesio granular (336 mg, 14 mmol), durante un transcurso de tiempo de una hora, en metanol
(100ml). Casi la totalidad del disolvente se eliminó, de la mezcla de reacción de tonalidad gris, en un evaporador
rotativo, para proporcionar un residuo de color gris y de aspect viscoso. Se procedió, a continuación, a añadir éter
30 dietílico (10 ml) y sulfato sódico decahidratado (1 g) y, la mezcla de color gris claro resultante, se agitó, de una
forma vigorosa, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, antes de proceder a su sometimiento a un proceso
de filtrado. A continuación, se procedió a secar el filtrado, sobre sulfato sódico anhidro y ácido oxálico anhidro (90
mg, 1 mmol), éste se disolvió en Etanol (□ 0,5 ml), y se añadió a la fase orgánica. Se formó, instantáneamente, un
espeso precipitado de color blanco. A continuación, éste se filtró, y secó, bajo la acción del vacío, para proporcionar
35 el hemioxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano hemioxalato (140 mg, 37 %) como un sólido de tonalidad de color
blanquecina. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4,64 (s, 4H), 4,11 (s, 4H).

Etapa 36-(3-Nitrofenil)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano**Procedimiento:**

A una solución de hemioxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (144 mg, 0,766 mmol) y 1-bromo-3-nitrobenzo
(170 mg, 0,84 mmol), en 10 ml de 1,4-dioxano, se le añadió Cs_2CO_3 (500 mg, 1,5 mmol), seguido de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (88
50 mg, 0,15 mmol) y X-Fos (37 mg, 0,076 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, procediendo a agitar. La mezcla se
sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de haberse
enfriado, la mezcla, se filtró, y a continuación, el filtrado, se evaporó mediante evaporación rotativa. El residuo, se
purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo : EtOAc = 2:1) para
proporcionar el 6-(3-nitrofenil)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (130 mg, 77%), como un sólido de color amarillo. ^1H
55 NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (dq, 1H, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz),
6,68 (dq, 1H, $J_1 = 8,0$ Hz), 4,85 (s, 4H), 4,10 (s, 4H).

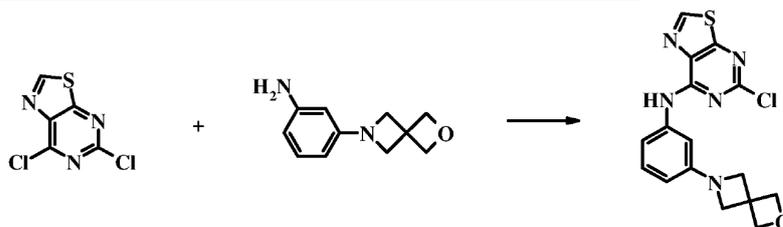
Etapa 43-(2-Oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)anilina

Procedimiento:

A una solución de 6-(3-nitrofenil)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (130 mg, 0,59 mmol) en 5 ml de EtOH, se le añadió Pd / C al 10% (20 mg), y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, a la temperatura ambiente, en atmósfera de hidrógeno. Después, se procedió a retirar las materias insolubles y, el filtrado, se concentró, *bajo la acción del vacío*, para proporcionar la 3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)anilina (100 mg, 98%). LC-MS: 191 [M+H]⁺, t_R = 0,99 minutos.

Etapa 5

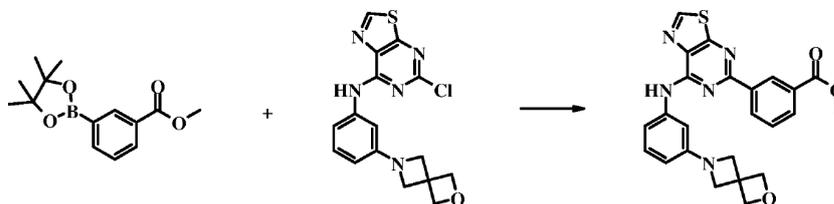
N-(3-(2-Oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenil)-5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina

**Procedimiento:**

Se procedió a agitar, una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-d]pirimidina (108 mg, 0,526 mmol), 3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)anilina (100 mg, 0,526 mmol) y DIEA (102 mg, 0,789 mmol) en 5 ml de DMSO, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla, se vertió en agua y el precipitado, se filtró. Subsiguientemente, la N-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenil)-5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina cruda (160 mg, 85 %), se utilizó, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación. LC-MS: 360 [M + H]⁺, t_R = 1,53 minutos.

Etapa 6

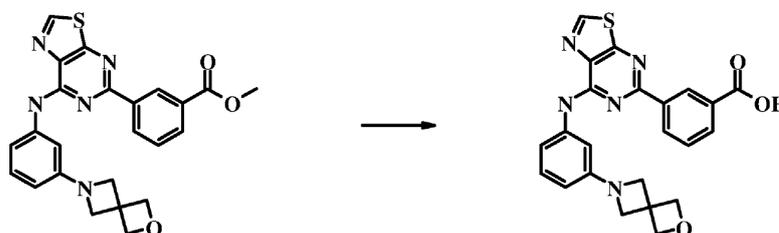
3-(7-(3-(2-Oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenilamino)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

**Procedimiento:**

A una solución de N-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenil)-5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (160 mg, 0,5 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (145 mg, 0,55 mmol) en 9 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de agua, se le añadió Na₂CO₃ (159 mg, 1,5 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (58 mg), bajo atmósfera de nitrógeno, procediendo a agitar. La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de haberse enfriado, el disolvente, se evaporó, mediante evaporación rotativa. A continuación, el residuo, se vertió en agua y, éste, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera y, ésta, se secó sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el residuo se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo : EtOAc = 1 : 1), para proporcionar el 3-(7-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenilamino)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (70 mg, 30 %). LC-MS: 460 [M + H]⁺, t_R = 1,74 minutos.

Etapa 7

Ácido 3-(7-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenilamino)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico



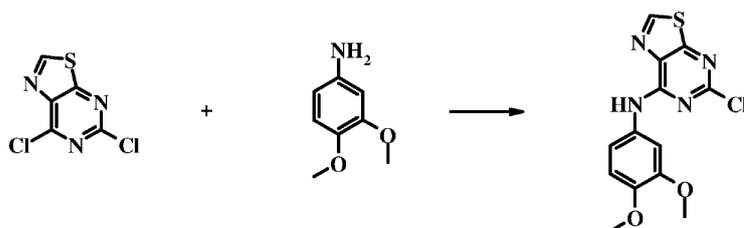
Procedimiento:

A una solución agitada de 3-(7-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (70 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de THF y 5 ml de metano, se le añadió una solución de NaOH 1N (2 ml), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a la adición, la mezcla de reacción se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. A continuación, el disolvente, se evaporó y, el residuo, se diluyó con agua y se ajustó hasta alcanzar un valor pH = 2, mediante HCl (acuoso). Después, el precipitado, se lavó, la torta, se purificó mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150x21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 40 % acetonitrilo / 60 % agua (0,1 % TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se continuó hasta alcanzar un gradiente de 70 % acetonitrilo / 30 % agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos, para proporcionar el ácido 3-(7-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)fenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico ácido (10 mg, 15 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,13 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,70 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,75 (s, 4H), 4,03 (s, 4H). LC - MS: 446 [M + H]⁺, t_R = 1,59 minutos. HPLC: 97,95 % a 214 nm, 100 % a 254nm, t_R = 7,31 minutos.

Ejemplo 54**20 Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoico****Etapa 1****25 5-Cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina**

25

30

**35 Procedimiento:**

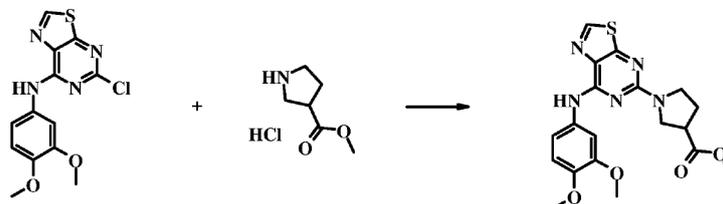
35

40

Se procedió a agitar una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (0,925 g, 4,49 mmol), 3,4-dimetoxibencenamina (0,89 g, 5,8 mmol) y DIEA (0,86 g, 6,66 mmol) en 2 ml de DMSO, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. A continuación, mezcla de reacción, se vertió en 50 ml de agua, el sólido se filtró y, éste, se lavó con agua (50 ml), para proporcionar un product crudo, como un sólido. Éste se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con acetato de etilo), para proporcionar el 5-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (1,2 g, 82,8 %), como un sólido de color gris. LC-MS: 322,9 [M + H]⁺, t_R = 1,51 minutos.

45 Etapa 2**45 1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidina -3-carboxilato de metilo**

50



55

Procedimiento:

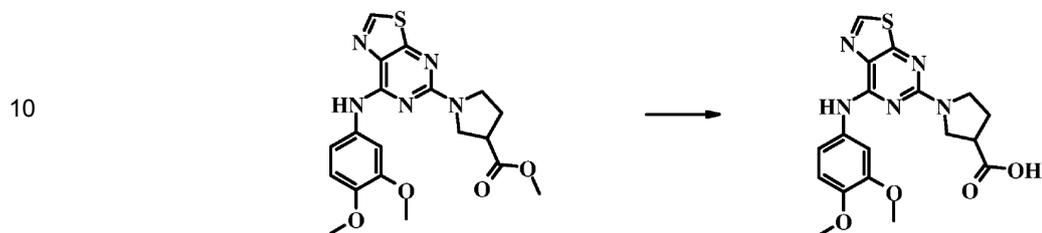
A una solución de 5-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (140 mg, 0,433 mmol), clorhidrato de pirrolidin-3-carboxilato de metilo (107,7 mg, 0,65 mmol), X-Fos (115 mg, 0,24 mmol) y Cs₂CO₃ (580 mg, 1,78 mmol) en 60 ml de dioxano seco, se le añadió Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,065 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción, se desgasificó, mediante nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Subsiguientemente, se procedió a agitar la mezcla de reacción, a una temperatura de 95 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se evaporó, a una temperatura de 40°C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (2:1)), para proporcionar el 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazol[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-

65

carboxilato de metilo (160 mg, 88,7 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 416,1 [M + H]⁺, t_R = 1,60 minutos.

Etapa 3

5 Ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxílico

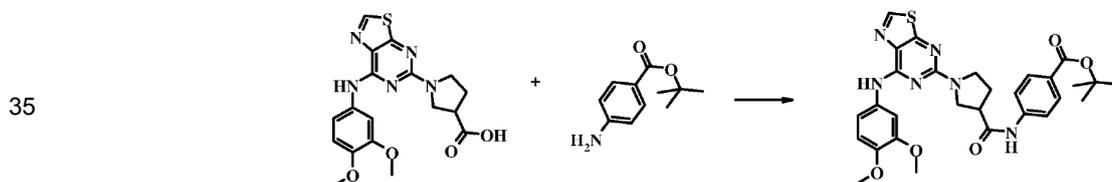


Procedimiento:

20 A una solución agitada de 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (160 mg, 0,38 mmol), en 10 ml de metanol, se le añadió una solución de hidróxido sódico (154 mg, 3,8 mmol) en 2 ml de agua, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Subsecuentemente, el disolvente, se evaporó, a una temperatura de 40 °C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se suspendió en 30 ml de THF, y a continuación éste se trató con HCl 2N, hasta alcanzar un valor pH = 2. Posteriormente, el disolvente, se evaporó y el residuo, se disolvió en 50 ml de THF, y a continuación, éste se filtró y el filtrado, se evaporó, para proporcionar el ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxílico (95 mg, 61,4 %), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 402,1 [M + H]⁺, t_R = 1,33 minutos.

Etapa 4

30 4-(1-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il) pirrolidin-3-carboxamido)benzoato de *tert.*-butilo

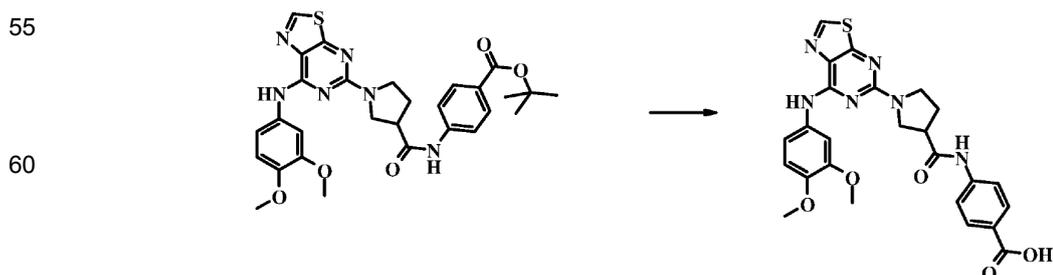


40 Procedimiento:

45 Se procedió a agitar una mezcla de ácido 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxílico (95 mg, 0,236 mmol), 4-aminobenzoato de *tert.*-butilo (59 mg, 0,306 mmol), HATU (116 mg, 0,306 mmol) y DIEA (91 mg, 0,708 mmol) en 10 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 72 horas. A continuación, el disolvente, se evaporó, a una temperatura de 80 °C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1 : 1)), para proporcionar el 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoato de *tert.*-butilo (105 mg, 77 %), como un sólido. LC-MS: 577,2 [M + H]⁺, t_R = 1,69 minutos.

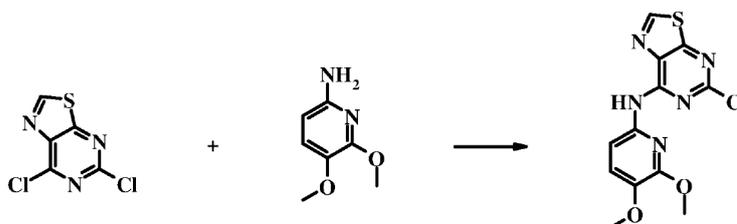
50 Etapa 5

55 Ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoico

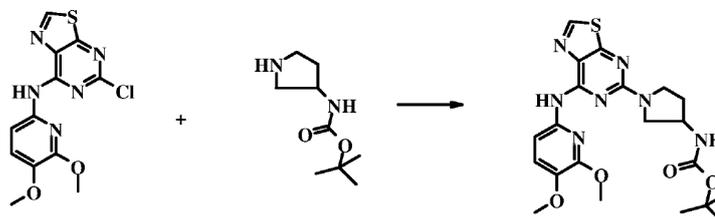


Procedimiento:

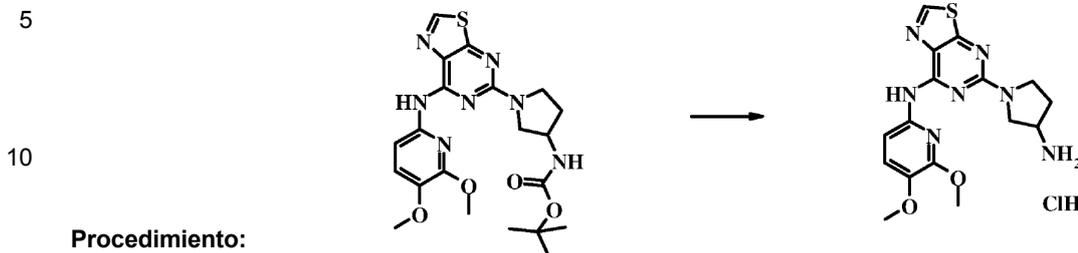
A una solución agitada de 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoato de *tert.*-butilo (105 mg, 0,18 mmol) en 10 ml de diclorometano, se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml), en una porción, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Subsiguientemente, el disolvente, se evaporó, a una temperatura de 37 °C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70% agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 60 % acetonitrilo / 40 % agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoico (56 mg, 59 %), como un sólido de color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,42 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,84(s, 1H), 7,92 - 7,73 (m, 6H), 7,48 (brs, 1H), 6,93 (d, 1H, J=9,0Hz), 3,92 - 3,36 (m, 11H), 2,29 - 2,21 (m, 2H). LC - MS: 521 [M + H]⁺, t_R = 1,38 minutos. HPLC: 99,34 % a 214 nm, 99,25 % a 254nm, t_R = 4,75 minutos.

Ejemplo 55**Ácido 5-(1-(7-(5,6-Dimetoxipiridin-2-ilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoico****Etapa 1****5-Cloro-*N*-(5,6-dimetoxipiridin-2-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina****Procedimiento:**

Se procedió a agitar una solución de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (300 mg, 1,45 mmol), 5,6-dimetoxipiridin-2-amina (269 mg, 1,74 mmol) y DIEA (281 mg, 2,17 mmol) en 5 ml de DMSO, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. A continuación, la mezcla, se vertió en 30 ml de agua, y el sólido formado, se filtró, y éste se lavó con agua. Subsiguientemente, el producto crudo obtenido, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200-300 mesh, eluyendo con acetato de etilo), para proporcionar la 5-cloro-*N*-(5,6-dimetoxipiridin-2-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (344 mg, 73 %), como un sólido de tonalidad de color blanquecina. LC-MS: 324,1 [M + H]⁺, t_R = 1,69 minutos.

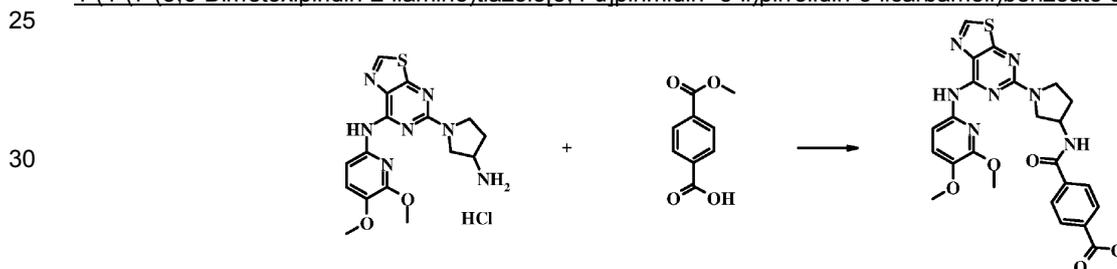
Etapa 2**1-(7-(5,6-Dimetoxipiridin-2-ilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il) pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert.*-butilo****Procedimiento:**

A una solución agitada de 5-cloro-*N*-(5,6-dimetoxipiridin-2-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (344 mg, 1,06 mmol), pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert.*-butilo (289 mg, 1,55 mmol), X-Fos (256 mg, 0,53 mmol) y Cs₂CO₃ (1,3 g, 3,9 mmol) en 120 ml de dioxano, a la temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió Pd₂(dba)₃ (138 mg, 0,24 mmol), en una porción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 95 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (2 : 1)), para proporcionar el 1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert.*-butilo (260 mg, 51,7 %), como un aceite. LC-MS: 474,2 [M + H]⁺, t_R = 1,67 minutos.

Etapa 3Clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5,6-dimetoxipiridin-2-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-amina**Procedimiento:**

15 Se procedió a agitar una solución de 1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert.*-butilo (260 mg, 0,549 mmol), en 20 ml HCl saturado, en dioxano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después, el disolvente, se evaporó, para proporcionar el clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5,6-dimetoxipiridin-2-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-amina (283 mg, crudo), como un sólido de color amarillo. Éste se utilizó directamente, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC-MS: 187,6 [M/2 + H]⁺, 374,0 [M + H]⁺, t_R = 1,18 minutos.

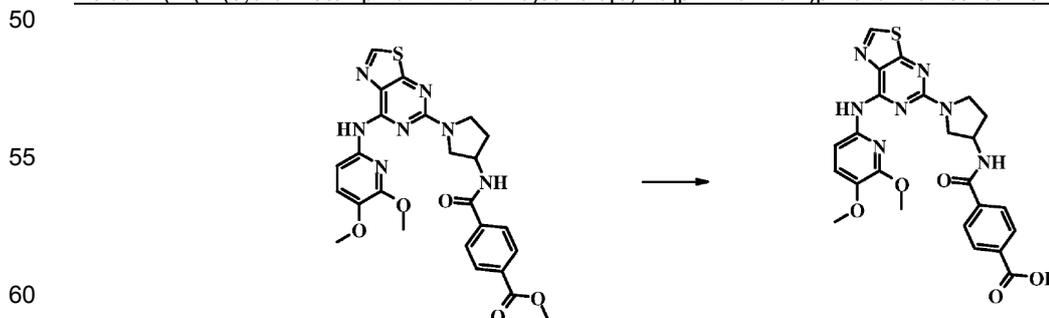
20

Etapa 44-(1-(7-(5,6-Dimetoxipiridin-2-ilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)benzoato de metilo**Procedimiento:**

35 A una solución agitada de clorhidrato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5,6-dimetoxipiridin-2-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-amina (283 mg, 0,69 mmol), y ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (161 mg, 0,89 mmol) en 10 ml de DMF, se le añadieron HATU (340 mg, 0,89 mmol), DIEA (267mg, 2,07 mmol), EDCI (145 mg, 0,759 mmol) y DMAP (93 mg, 0,76 mmol) a la temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después, el disolvente, se evaporó, a una temperatura de 80 °C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (20:1)), para proporcionar el 4-(1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)benzoato de metilo (350 mg, 94 %) como un sólido de color amarillo. LC - MS: 536,1 [M + H]⁺, t_R = 1,68 minutos.

40

45

Etapa 5Ácido 4-(1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)benzoico**Procedimiento:**

65 A una solución agitada de 4-(1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoi)-benzoato de metilo (350 mg, 0,65 mmol) en 20 ml de metanol y 40 ml de THF, se le añadió una solución de

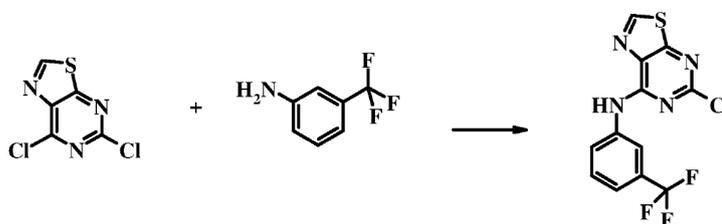
LiOH.H₂O (274 mg, 6,5 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente. A continuación, la solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Subsiguientemente, la solución, se acidificó con HCl 1N, hasta alcanzar un valor pH = 4. Después, el disolvente, se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70 % agua (0,1% TFA V / V) inicialmente, y a continuación, se prosiguió, hasta alcanzar un gradiente de 55 % acetonitrilo / 45 % agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar el ácido 4-(1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il-carbamoi)benzoico (70 mg, 20,5 %), como un sólido de color amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,87 - 8,18 (*m*, 2H), 8,67 (*s*, 1H), 8,03 - 7,96 (*m*, 5H), 7,44 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,66 (*brs*, 1H), 4,11 (*brs*, 2H), 3,90 (*s*, 3H), 3,78 (*s*, 3H), 3,68 (*brs*, 2H), 2,27 (*brs*, 1H), 2,08 (*brs*, 1H). LC - MS: 522 [M + H]⁺, t_R = 1,44 minutos. HPLC: 99,68 % at 214 nm, 99,31 % a 254 nm, t_R = 6,98 minutos.

Ejemplo 56

3-(7-(3-(Trifluorometil)fenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

Etapa 1

5-Cloro-N-(3-(trifluorometil)fenil)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina

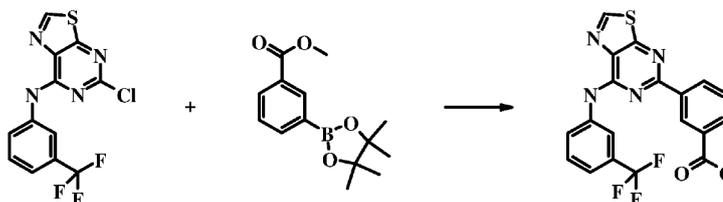


Procedimiento:

A una solución agitada de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (300 mg, 1,45 mmol) y 3-(trifluorometil)bencenamina (304,8 mg, 1,89 mmol) en 10 ml de DMSO, se le añadió DIEA (282 mg, 2,18 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se vertió en 40 ml de agua y, el sólido obtenido, se lavó, éste se enjuagó con agua, y se secó. Se obtuvo así, el producto deseado, consistente en la 5-cloro-N-(3-(trifluorometil)fenil)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (356 mg, 74 %), como un sólido de color amarillo. LC - MS: 331,0 [M + H]⁺, t_R = 1,70 minutos.

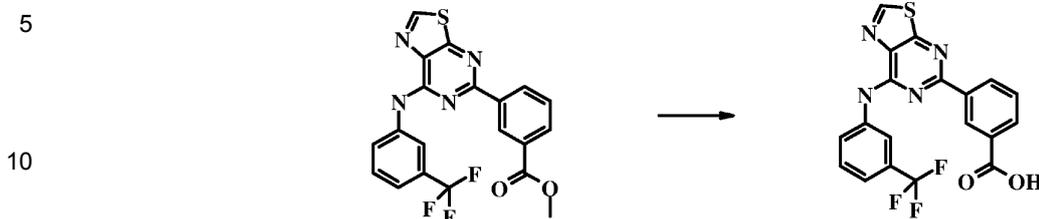
Etapa 2

3-(7-(3-(Trifluorometil)fenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo



Procedimiento:

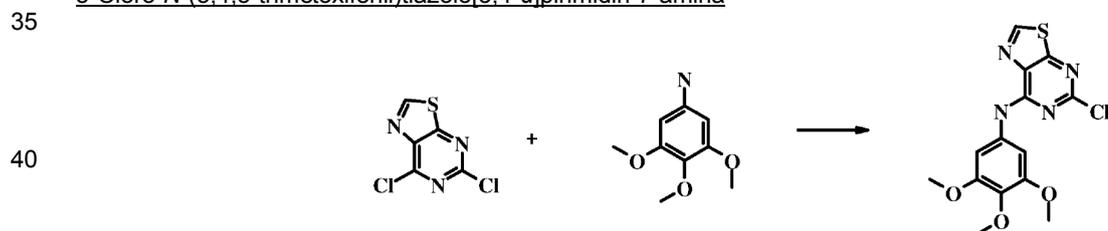
A una solución agitada de 5-cloro-N-(3-(trifluorometil)fenil)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (330 mg, 1 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (314 mg, 1,2 mmol) y Na₂CO₃ (498 mg, 4,7 mmol), en 2 ml de agua y 20 ml de dioxano, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0,075 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación la mezcla se agitó, a una temperatura de 95°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente, se evaporó, a una temperatura de 40 °C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (4:1)) para proporcionar el 3-(7-(3-(trifluorometil)fenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (365 mg, 84,8 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,18 (*s*, 1H), 8,93 (*s*, 1H), 8,74 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,61 (*s*, 1H), 8,21 (*brs*, 2H), 7,94 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,65 - 7,60 (*m*, 2H), 7,48 - 7,46 (*m*, 1H), 4,01 (*s*, 3H). LC - MS: 431 [M + H]⁺, 429[M - H]⁻, t_R = 1,92 minutos. HPLC: 95,92 % a 214 nm, 97,01 % a 254nm, t_R = 5,14 minutos.

Ejemplo 57**Ácido 3-(7-(3-(trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico****Procedimiento:**

15 A una solución agitada de 3-(7-(3-(trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (100 mg, 0,23 mmol) en 3 ml de THF y 3 ml de metanol, se le añadió una solución de hidróxido sódico (46,5 mg, 1,16 mmol) en 1 ml de agua, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Se procedió, después, a añadir HCl, hasta alcanzar un valor

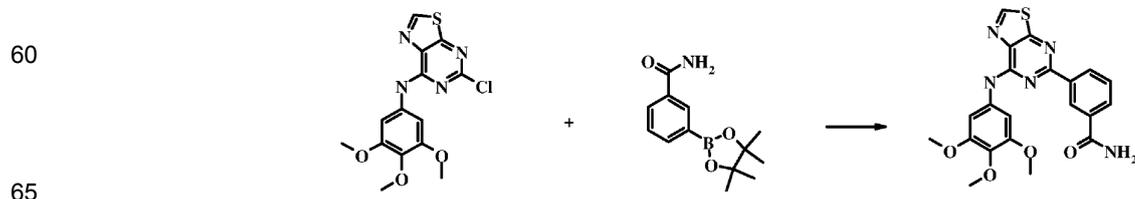
20 pH = 4. Después, el disolvente, se evaporó, a una temperatura de 40 °C, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:1)), para proporcionar el ácido 3-(7-(3-(trifluorometil)fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico (65 mg, 67,2 %), como un sólido de color amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,15 (*brs*, 1H), 10,65 (*s*, 1H), 9,46 (*s*, 1H), 9,00 (*s*, 1H), 8,67 (*s*, 1H), 8,60 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,26 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,10 (*d*, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,68 - 7,63 (*m*, 2H), 7,49 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz). LC - MS: 417 [M + H]⁺, 415 [M - H]⁻, *t_R* = 1,65 minutos. HPLC: 95,14 % a 214 nm, 95,28 % a 254 nm, *t_R* = 7,71 minutos.

25

Ejemplo 58**3-(7-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida****Etapas 1****5-Cloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina****Procedimiento:**

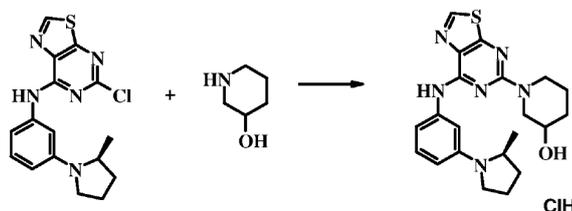
45 A una solución agitada de 5,7-diclorotiazolo[5,4-d]pirimidina (200 mg, 0,97 mmol) y 3,4,5-trimetoxibencenamina (230 mg, 1,25 mmol) en 7 ml de DMSO, se le añadió DIEA (188 mg, 1,45 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción, se vertió en 40 ml de agua y, el sólido obtenido, se lavó, con agua (10

50 ml) para proporcionar un producto crudo. Éste se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar la 5-cloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (337 mg, 98,6 %), como un sólido de color amarillo. LC - MS: 353,0 [M + H]⁺, 726,9 [2M + H]⁺, *t_R* = 1,56 minutos.

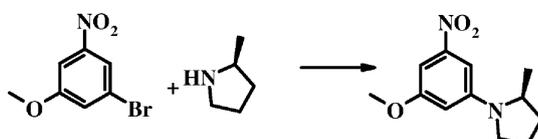
Etapas 2**3-(7-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida**

Procedimiento:

A una solución agitada de 5-cloro-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina (337 mg, 0,95 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (190 mg, 1,15 mmol) y Na₂CO₃ (347 mg, 3,27 mmol) en 2 ml de agua y 50 ml de dioxano, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,086 mmol), en una porción, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó, a una temperatura de 97 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente, se evaporó, a una temperatura de 40 °C, bajo la acción de presión reducida y el residuo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 200 - 300 mesh, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:2)), para proporcionar un producto crudo. Éste se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150x21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20% acetonitrilo / 80% agua (0,1 % TFA V / V), inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 45% acetonitrilo / 55 % agua (0,1 % TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la 3-(7-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamida (120 mg, 27,4 %), como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,10 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,03 - 8,00 (*m*, 2H), 7,65 - 7,60 (*m*, 3H), 7,50 (*brs*, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,30 (s, 3H). LC - MS: 438 [M + H]⁺, tr = 1,43 minutos. HPLC: 99,77 % a 214 nm, 99,84 % a 254 nm, tr = 5,68 minutos.

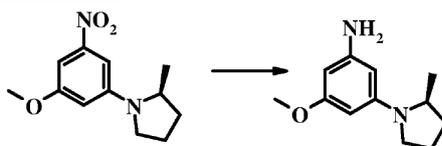
Ejemplo 59**Clorhidrato de 1-(7-(3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-ol****Procedimiento:**

Se procedió a calentar una mezcla de (S)-5-cloro-*N*-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazolo[5,4-*d*] pirimidin-7-amina (138 mg, 0,4 mmol), piperidin-3-ol (50 mg, 0,48 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0,04 mmol), X-Fos (78 mg, 0,16 mmol), Cs₂CO₃ (392 mg, 1,2 mmol) y dioxano (10 ml), a una temperatura de 100 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, el disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío y, la mezcla resultante, se purificó, en primer lugar, mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : acetato de etilo = 5 : 1) y, a continuación, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70% agua (0,1% TFA V / V), inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 50 % acetonitrilo / 50 % agua (0,1% TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos.) para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato. Y a continuación, se procedió a añadir HCl concentrado (0,5 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, y ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de 1-(7-(3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-ol (93 mg, 51,8%), ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,73 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 4,16-4,03 (*m*, 3H), 3,89 - 3,69 (*m*, 5H), 2,57 - 2,51 (*m*, 1H), 2,43 - 2,29 (*m*, 2H), 2,10 - 1,99 (*m*, 3H), 1,77- 1,69 (*m*, 2H), 1,39 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz). LC - MS: 411 [M + H]⁺, tr = 1,655 minutos. HPLC: 97,67 % a 214 nm, 97,98 % a 254 nm, tr = 4,983 minutos.

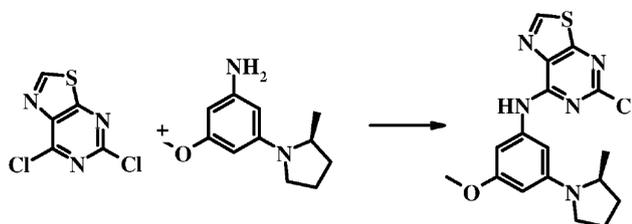
Ejemplo 60**(S)-4-(7-(3-Metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamida****Etapas 1****(S)-1-(3-Metoxi-5-nitrofenil)-2-metilpirrolidina**

Procedimiento

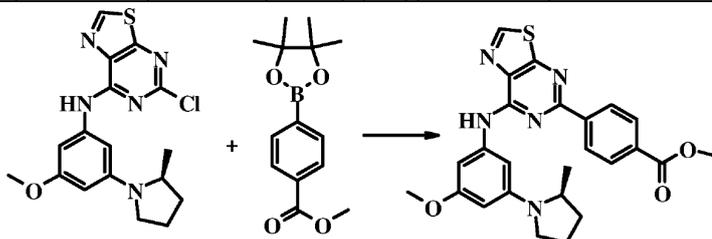
Se procedió a calentar una mezcla de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenzoceno (500 mg, 2,16 mmol), (S)-2-metilpirrolidina (200 mg, 2,37mmol), Pd₂(dba)₃ (248 mg, 0,43 mmol), BINAP (538 mg, 0,86 mmol), Cs₂CO₃ (2,11 g, 6,48 mmol) y dioxano (20 ml), a una temperatura de 100 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de N₂. El disolvente, se eliminó *bajo la acción del vacío* y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la (S)-1-(3-metoxi-5-nitrofenil)-2-metilpirrolidina (430 mg, 85%), como un aceite de color amarillo. LC - MS: 237 [M + H]⁺, t_R = 1,77 minutos.

Etapa 2(S)-3-Metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)benzenamina**Procedimiento**

A una suspensión de (S)-1-(3-metoxi-5-nitrofenil)-2-metilpirrolidina (430 mg, 1,82 mmol) y Zinc (1,18 g, 18,2 mmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (10 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, HCl concentrado (1,8 ml) a la temperatura ambiente y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla de reacción, se filtró y, el filtrado, se ajustó a un valor pH ≈ 8, mediante la adición de NaHCO₃ sólido, y a continuación éste se extrajo con acetato de etilo (50ml). A continuación, la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄, ésta se concentró, y el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : acetato de etilo = 20 : 1) para proporcionar la (S)-3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)benzenamina (269 mg, 72%), como un aceite de color amarillo. LC - MS: 207 [M + H]⁺, t_R = 1,193 minutos.

Etapa 3(S)-5-Cloro-N-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina**Procedimiento**

Se procedió a calentar la mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-d]pirimidina (200 mg, 0,97 mmol), (S)-3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)benzenamina (220 mg, 1,07 mmol) y DIPEA (150 mg, 1,17 mmol) en DMSO (50 ml), a una temperatura de 30 °C, mediante un regimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de transcurrido dicho transcurso de tiempo, la mezcla, se diluyó con agua, ésta se extrajo con acetato de etilo (50 ml), los orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml x 4) y a, continuación con salmuera (10 ml x 2), se procedió a su secado, sobre Na₂SO₄, y se concentró, para proporcionar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : acetato de etilo = 20 : 1), para proporcionar la (S)-5-cloro-N-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (280 mg, 77 %), como un aceite de color amarillo. LC - MS: 376 [M + H]⁺, t_R = 1,825 minutos.

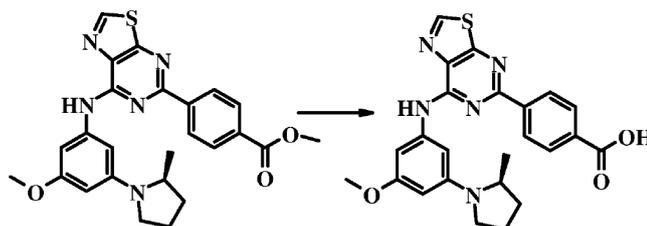
Etapa 4(S)- 4-(7-(3-Metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazol[5,4-d] pirimidin-5-il)benzoato de metilo

Procedimiento

Se procedió a calentar la mezcla de (S)-5-cloro-N-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil) tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, 0,53 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (153 mg, 0,585 mmol), Pd₂(dba)₃ (61 mg, 0,11 mmol), X-Fos (102 mg, 0,21 mmol) y Na₂CO₃ (169 mg, 1,6 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml), a una temperatura de 100 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, el disolvente, se eliminó *bajo la acción del vacío* y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : acetato de etilo = 20 : 1), para proporcionar el (S)- 4-(7-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (121 mg, 48%), como un aceite de color amarillo. LC - MS: 476 [M + H]⁺, tr = 1,999 minutos.

Etapa 5

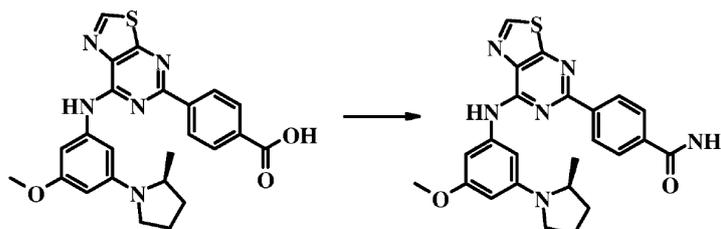
Ácido (S)-4-(7-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico

**Procedimiento**

Se procedió a calentar la mezcla de (S)- 4-(7-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino) tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (121 mg, 0,25 mmol) y NaOH (102 mg, 2,54 mmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (10 ml), a una temperatura de 30 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró y, el residuo acuoso, se ajustó a un valor pH ~4, mediante la adición de HCl concentrado. Subsiguientemente, la solución, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3) y, a continuación, los orgánicos combinados, se secaron sobre Na₂SO₄, y éstos se concentraron, para proporcionar el ácido (S)- 4-(7-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico (50 mg, crudo), como un sólido de color amarillo, el cual se utilizó para la siguiente etapa, sin ninguna purificación. LC - MS: 462 [M + H]⁺, tr = 1,699 minutos.

Etapa 6

(S)-4-(7-(3-Metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida

**Procedimiento**

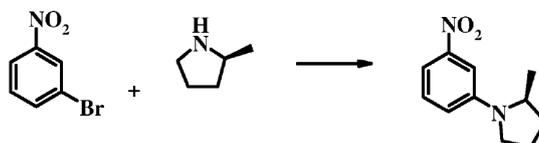
Se procedió a agitar la mezcla de ácido (S)- 4-(7-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico, EDCI (56 mg, 0,29 mmol), HOBt (39 mg, 0,29 mmol) y Et₃N (39 mg, 0,39 mmol) en DCM (20 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, se procedió a hacer burbujear amoníaco, en el interior de esta mezcla, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después, la mezcla, se filtró y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un residuo, el cual, se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 50 : 1), para proporcionar la (S)-4-(7-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida (12 mg, 10 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,99 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,93 - 3,90 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,15 (d, 3H, J = 6,0 Hz). LC - MS: 461 [M + H]⁺, tr = 1,6 minutos. HPLC: 95,06 % a 214 nm, 95,01 % a 254 nm, tr = 5,55 minutos.

Ejemplo 61

(S)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina

Etapa 1(S)-2-Metil-1-(3-nitrofenil)pirrolidina

5



10

Procedimiento

15 Se procedió a calentar una mezcla de 1-bromo-3-nitrobenzénico (1,43 g, 7,06 mmol), (S)-2-metilpirrolidina (0,5 g, 5,88 mmol), Pd2(dba)3 (0,34 g, 0,59 mmol), X-Fos (0,56 g, 1,18 mmol) y carbonato sódico (1,77 g, 16,74 mmol), en la mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (20 ml), a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, se procedió a añadir agua y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. A continuación, el filtrado, se concentró, *mediante la acción del vacío*. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 10 : 1), para proporcionar la (S)-2-metil-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (1,1 g, 91%), como un sólido de color rojo. LC-MS: 207 [M+1]⁺, t_R = 1,77 minutos.

20

Etapa 2(S)-3-(2-Metilpirrolidin-1-il)bencenamina

25



30

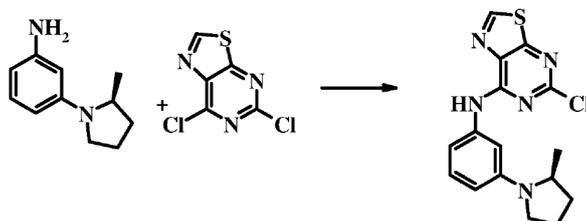
Procedimiento

35 Se procedió a purgar una mezcla de (S)-2-metil-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (1,1 g, 5,34 mmol) y Pd/C (0,2g) in MeOH (50 ml), con H₂ y, a continuación, dicha mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de H₂. A continuación, se procedió eliminar el catalizador, mediante proceso de filtrado y, el filtrado, se concentró, para proporcionar la (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)bencenamina cruda (1g, 100%), la cual se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación. LC-MS: 177 [M+1]⁺, t_R = 1,09 minutos.

35

Etapa 3(S)-5-Cloro-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina

40



45

50

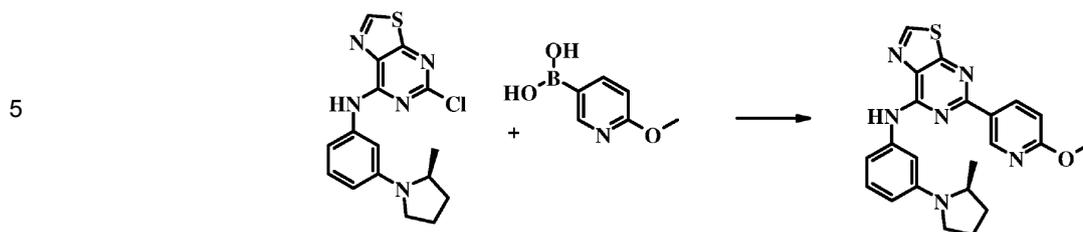
Procedimiento

55 Se procedió a calentar una mezcla de (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)bencenamina (0,9 g, 5,34 mmol), 5,7-diclorotiazolo[5,4-d]pirimidina (1,1 g, 5,34 mmol), DIEA (1,4 g, 10,68 mmol) en IPA (15ml), a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : acetato de etilo = 8 : 1), para proporcionar la (S)-5-cloro-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (1,6 g, 91,4%), como un sólido de color amarillo. LCMS: 346 [M+1]⁺, t_R = 1,82 minutos.

60

Etapa 4(S)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina

65



Procedimiento

15 Se procedió a calentar una mezcla de (S)-5-cloro-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, 0,58 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (134 mg, 0,87 mmol), X-Fos (0,58 mg, 0,12 mmol) y carbonato sódico (185 mg, 1,74 mmol) en 1,4-dioxano : agua (5ml : 5ml), a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, se procedió a añadir agua a la mezcla, y ésta se extrajo con acetato de etilo, los orgánicos combinados se lavaron mediante salmuera, y se procedió al secado sobre Na₂SO₄ y al filtrado. El filtrado, se concentró, *mediante la acción del vacío*. El producto crudo, se purificó, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150x21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20 % acetonitrilo / 80% agua (0,1% TFA V / V), inicialmente, y a continuación, se prosiguió, hasta alcanzar un gradiente de 45 % acetonitrilo / 55 % agua (0,1 % TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la (S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (60 mg, 24,8 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,51 - 3,46 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 3H), 1,80 - 1,75 (m, 1H), 1,22 (d, 3H, J = 6,3 Hz). LC - MS: 419 [M + H]⁺, t_R = 2,04 minutos. HPLC: 100 % a 214 nm, 100 % a 254 nm, t_R = 6,299 minutos.

20

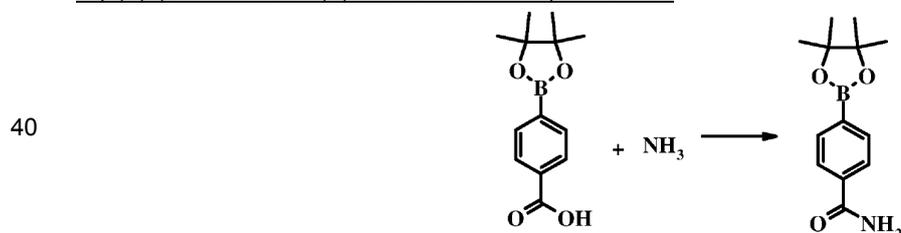
25

Ejemplo 62

30 (S)-4-(7-(3-(2-Metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida

Etapas 1

35 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

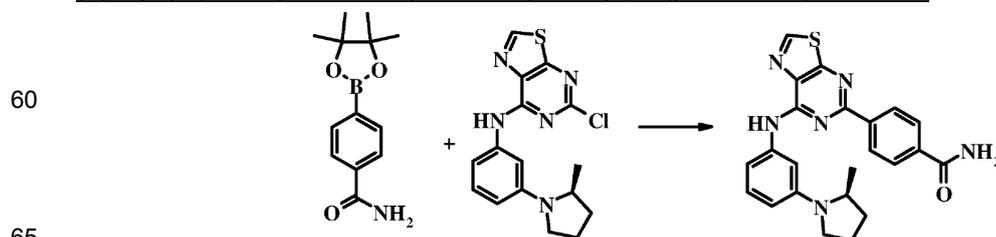


Procedimiento

50 Se procedió a hacer burbujear amoníaco, en una mezcla de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (200 mg, 0,746 mmol), EDCI (214 mg, 1,12 mmol), HOBt (151 mg, 1,12 mmol) y Et₃N (151 mg, 1,49 mmol) en DCM (20 ml), hasta la saturación. La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y a continuación se filtró y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un residuo, el cual se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 50 : 1), para proporcionar la 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (90 mg, 45%), como un sólido de color amarillo. LC-MS: 248 [M+1]⁺, t_R = 1,421 minutos.

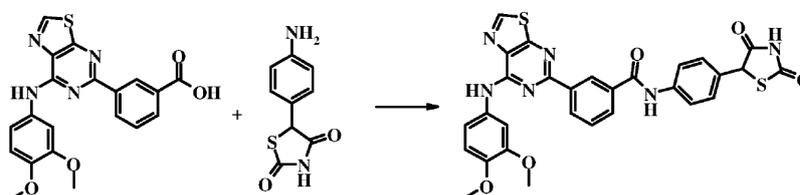
Etapas 2

55 (S)-4-(7-(3-(2-Metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida

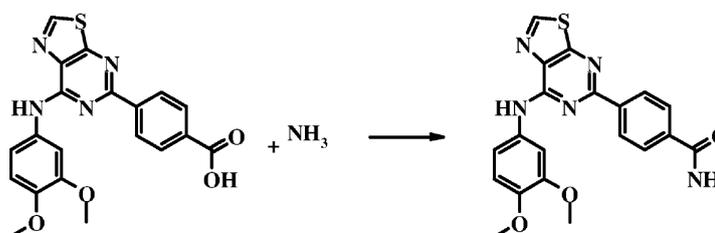


Procedimiento

Se procedió a calentar la mezcla de (S)-5-cloro-N-(3-metoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,29 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (77 mg, 0,29 mmol), Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0,058 mmol), X-Fos (55 mg, 0,116 mmol) y Na₂CO₃ (123 mg, 1,16 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml), a una temperatura de 100 °C, procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de N₂. El disolvente, se eliminó *bajo la acción del vacío* y el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 80 : 1) para proporcionar la (S)-4-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida (26 mg, 21 %), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,02 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,46 - 8,44 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,91 (brs, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,19 - 3,16 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,71 (brs, 1H), 1,15 (d, 3H, J = 6,3 Hz). LC - MS: 431 [M + H]⁺, t_R = 1,57 minutos. HPLC: 95,67 % a 214 nm, 95,15 % a 254 nm, t_R = 3,14 minutos.

Ejemplo 63**3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(2,4-dioxotiazolidin-5-il)fenil)benzamida****Procedimiento**

A una solución de ácido 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico ácido (100 mg, 0,25 mmol) y 5-(4-aminofeniltiazolidin-2,4-diona) (50 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron 1-metil-1*H*-indozol (78 mg, 1,0 mmol) y EDCI (129 mg, 1,0 mmol) en DCM (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. El disolvente, se eliminó, *bajo la acción del vacío* y, el residuo se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 50 : 1), y a continuación, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150x21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 30 % acetonitrilo / 70 % agua (0,1 % TFA V / V), inicialmente, y a continuación, se prosiguió, hasta alcanzar un gradiente de 45 % acetonitrilo / 55% agua (0,1 % TFA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato. A continuación, la sal obtenida, se suspendió en diclorometano (8 ml) y se procedió a añadir HCl concentrado (0,5 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(2,4-dioxotiazolidin-5-il)fenil)benzamida (2,4 mg, 1,5%), como una sal de HCl. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,29 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,74 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). LC - MS: 599 [M + H]⁺, t_R = 1,54 minutos. HPLC: 95,59 % a 214 nm, 95,99 % a 254nm, t_R = 4,594 minutos.

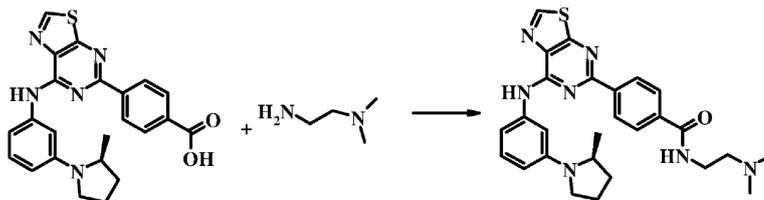
Ejemplo 64**4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida****Procedimiento**

Se procedió a hacer burbujear amoníaco, [en una mezcla de ácido 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico ácido (210 mg, 0,52 mmol), EDCI (147 mg, 0,77 mmol), HOBT (104 mg, 0,77 mmol) y Et₃N (104 mg, 1,07 mmol) en DCM (20 ml), hasta la saturación. A continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura

ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación se filtró y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un residuo, el cual se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 50 : 1), para proporcionar la 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamida (38 mg, 22%), como un sólido de color amarillo. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 9,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). LC - MS: 599 [M + H] $^+$, $t_R = 1,54$ minutos. HPLC: 95,59 % a 214 nm, 95,99 % a 254 nm, $t_R = 4,594$ minutos. LC - MS: 408 [M + H] $^+$, $t_R = 1,392$ minutos. HPLC: 95,38 % a 214 nm, 96,23 % a 254 nm, $t_R = 5,259$ minutos.

Ejemplo 65

(S)-N-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamida

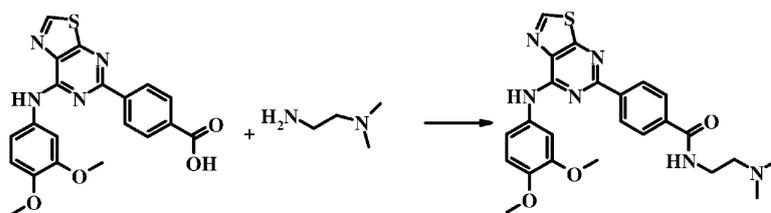


Procedimiento

A una solución de ácido (S)-4-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiазolo[5,4-*d*] pirimidin-5-il)benzoico ácido (80 mg, 0,19 mmol) y *N1,N1*-dimetiletano-1,2-diamina (18 mg, 0,2 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió 1-metil-1*H*-indazol (92 mg, 1,12 mmol) y EDCI (217 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El disolvente, se eliminó, *bajo la acción del vacío* y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 50 : 1) y, el producto, se trató con HCl concentrado, para proporcionar la (S)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-4-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-benzamida (22 mg, 24%), como una sal de HCl. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD3OD): δ 9,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,06 - 3,93 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 3H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,53 - 2,42 (m, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 2,06 - 1,87 (m, 1H), 1,36 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). LC - MS: 502 [M + H] $^+$, $t_R = 1,344$ minutos. HPLC: 97,57 % a 214 nm, 97,17 % a 254 nm, $t_R = 4,793$ minutos.

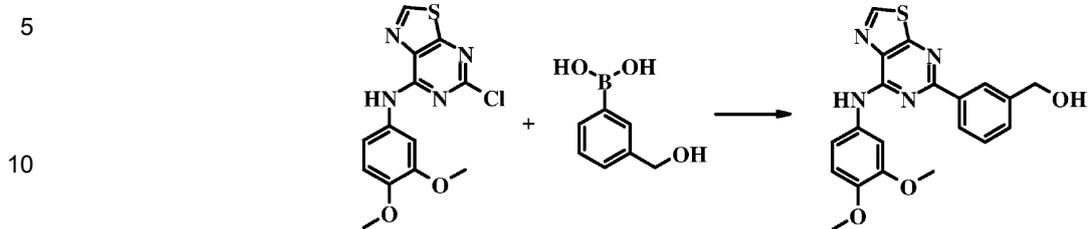
Ejemplo 66

4-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida



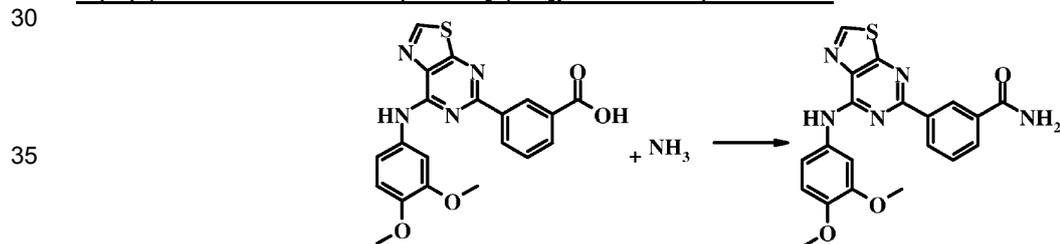
Procedimiento

Se procedió a agitar, la mezcla de ácido 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoico (158 mg, 0,387 mmol) y *N1,N1*-dimetiletano-1,2-diamina (37 mg, 0,41 mmol), 1-metil-1*H*-indazol (127 mg, 1,56 mmol) y EDCI (296 mg, 1,56 mmol) en DCM (20 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, el disolvente, se eliminó, *mediante la acción del vacío* y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 50 : 1), y a continuación, mediante HPLC de preparación, (Gemini 5u C18 150 x 21,2 mm; volumen inyectado: 3 ml / inyec., caudal de flujo: 20 ml / minuto; longitud de onda: 214 nm y 254 nm; las condiciones del gradiente, eran las siguientes: 20% acetonitrilo/80% agua (0,1% TFA V / V), inicialmente, y a continuación, se prosiguió hasta alcanzar un gradiente de 45% acetonitrilo / 55% agua (0,1 % T FA V / V), de una forma lineal, después de un transcurso de tiempo de apenas 9 minutos), para proporcionar la correspondiente sal de trifluoroacetato. La sal se suspendió en MeOH (10 ml) y, a continuación, se procedió a añadir HCl concentrado (0,5 ml), y subsiguientemente, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y ésta se concentró bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiазolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)benzamida (49 mg, 25%), como una sal de HCl. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 9,16 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,26 - 3,23 (m, 2H), 2,79 (s, 6H). LC - MS: 479 [M + H] $^+$, $t_R = 1,23$ minutos. HPLC: 99,54 % a 214 nm, 99,49 % a 254nm, $t_R = 4,884$ minutos.

Ejemplo 67**3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)fenil)metanol****Procedimiento**

15 Se procedió a calentar una mezcla de 5-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina (200 mg, 0,62 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico ácido (104 mg, 0,68 mmol), Pd₂(dba)₃ (71 mg, 0,12 mmol), X-Fos (118 mg, 0,25 mmol), Na₂CO₃ (131 mg, 1,2 mmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (5 ml) se calentó, a una temperatura de 90 °C procediendo a agitar, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de N₂. El disolvente, se eliminó *bajo la acción del vacío* y, la mezcla resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (MeOH : DCM = 1 : 20 para proporcionar 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)fenil)metanol (51 mg, 21%), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,79 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). LC - MS: 395 [M + H]⁺, t_R = 1,48 minutos. HPLC: 98,36 % a 214 nm, 98,69 % a 254 nm, t_R = 6,086 minutos.

25

Ejemplo 68**3-(7-(3,4-Dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida****Procedimiento**

40 Se procedió a hacer burbujear amoníaco, en una mezcla de ácido 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzoico ácido (100 mg, 0,25 mmol), EDCI (70 mg, 0,37 mmol), HOBt (50 mg, 0,37 mmol) y Et₃N (49 mg, 0,49 mmol) en DCM (20 ml), hasta la saturación. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y a continuación, ésta se filtró y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un residuo, el cual se purificó, mediante cromatografía de columna (DCM : MeOH = 50 : 1), para proporcionar la 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)benzamida (22 mg, 14%), como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,88 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). LC - MS: 408 [M + H]⁺, t_R = 1,39 minutos. HPLC: 97,78 % a 214 nm, 97,42 % a 254 nm, t_R = 1,39 minutos. LC - MS: 408 [M + H]⁺, t_R = 1,392 minutos. HPLC: 95,38 % a 214 nm, 96,23 % a 254 nm, t_R = 3,53 minutos.

50

Ejemplos biológicos**Información sobre el ensayo de la SYK****Determinación del valor de IC₅₀ de inhibición de la Tirosina Quinasa del Bazo (SYK):**

60 El ensayo de la quinasa SYK, se trata de un ensayo de quinasas, del tipo estándar, adaptado a un formato de placa de 96 pozos. Este ensayo, se lleva a cabo en formato de 96 pozos, para la determinación del valor de IC₅₀, con 8 muestras, las cuales representaban 10 diluciones medias logarítmicas, y un volumen de dilución de 40 µl. El ensayo, mide la incorporación de ³³PyATP, radiomarcado, en un sustrato de péptido N-terminal, biotinilado, derivado la secuencia de consenso del fosfoceptor, de origen natural (Biotin-11aa DY*E). Los productos fosforilados, se detectaron, después de haber terminado las reacciones con EDTA, y la adición de perlas recubiertas con

65

Estreptavidina. Se proporcionan ejemplos representativos, en la Tabla II, la cual se ha facilitado anteriormente, arriba.

- 5 Placas de ensayo: Placas de filtro, de 0,65 µm, de 96 pozos, del tipo MultiScreen (Millipore nº de Cat.: MADVNOB10)
- Perlas recubiertas con Estreptavidina: Streptavidin Sepharose TM, 5,0 ml de suspensión en 50 mM EDTA/PBS diluido (1 : 100), (Amersham, No. de Cat.: 17-5113-01)
- Compuestos: 10 mM en 100% dimetilsulfóxido (DMSO), concentración final: compuesto 0,003-100 µM en 10% DMSO
- 10 Enzima: SYK RPA purificada, construcción truncada de Tirosina Quinasa del bazo (Spleen Tyrosine Kinase) aa 360-635, solución madre 1 mg / ml, MW (peso molecular) : 31,2 KDa, conc. final : 0,0005 µM.
- Péptido 1: El péptido biotinilado, se deriva de una secuencia de consenso de fosforo-aceptor, de origen natural (Biotin-EPEGDYEEVLE), orden de pedido especial de procedencia de QCB, solución madre 20 mM, concentración final: 5,0 µM.
- 15 ATP: Adenosina-5'-trifosfato 20 mM, (ROCHE, nº de Cat.: 93202720), concentración final: 20 µM
- Tampón: HEPES: ácido 2-hidroxietil-piperazin-2-etanosulfónico (Sigma, No. Cat.: H-3375) concentración final: 50 mM HEPES pH7,5
- BSA: Fracción V de albúmina de suero bovino, exenta de ácidos grasos (Roche Diagnostics GmbH, No. Cat. 9100221) , diluida a una concentración final de 0,1%
- 20 EDTA: solución madre de EDTA 500 mM, (GIBCO, No. Cat.: 15575-038) concentración final: 0,1 mM
- DTT: 1,4-Ditiotreitol (Roche Diagnostics GmbH, No. Cat.: 197777), conc. Final: 1mM
- MgCl₂ x 6H₂O: MERCK, No. Cat.: 105833,1000, concentración final: 10mM
- Tampón de dilución de ensayo (ADB – de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a Assay Dilution Buffer] -): 50 mM HEPES, 0,1mM EGTA, 0,1mM Vanadato de Na, 0,1mM β-glicerofosfato, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0,1% BSA, pH 7,5
- 25 Tampón de lavado de perlas: 10 g / l PBS (Tampón fosfato salino – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Fosfato buffered saline) con 2M NaCl+ 1% ácido fosfórico.

Procedimiento experimental:

- 30 En 40 µl de volumen, se procedió a mezclar 26 µl de SYK360-635 recombinante, humano, diluido en ADB [0,5 nM], con 4 µl concentraciones a 10 x, de los compuestos de ensayo [de una forma usual, 100 µM- 0,003 µM] en [10%] DMSO y, la mezcla, se incubó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la temperatura ambiente.
- 35 La reacción de la quinasa, se inició mediante la adición de 10 µl de x un cóctel de sustrato, el cual contenía un sustrato de péptido DYE [0 ó 5 µM], ATP [20 µM] y ³³PγATP [2µCi/rxn]. Después de la incubación a una temperatura de 30 °C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, la reacción, se terminó, mediante la transferencia de 25 µl la muestra de reacción, a la membrana / placa de Millipore MADVNOB de 0,65 µm, de 96 pozos, la cual contenía 200 µl de 5mM EDTA, y 20 % de perlas recubiertas con Estreptavidina, en PBS.
- 40 Los radionucleótidos no unidos, se lavaron bajo la acción del vacío, con 3 x 250 µl 2M NaCl; 2 x 250 µl 2M NaCl + 1% ácido fosfórico; 1 x 250 µl H₂O. Después del ultimo lavado, la membrana / placas,, se transfirieron a una placa adaptadora, se secaron mediante calor, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 60 °C, y se añadió un cóctel de centilleo, a cada pozo y, 4 horas después, se procedió al recuento de la radioactividad,
- 45 en un contador superior.

El porcentaje de inhibición, se calculó en base a la tasa de enzima no inhibida:

$$\% \text{ inhibición} = 100 / (1 + IC_{50} / \text{concentración del inhibidor})^n$$

- 50 El valor de IC₅₀, se calculó mediante la utilización de una adaptación o ajuste de curva, no lineal, con un software informático de adaptación, del tipo “XL fit sftware” (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, Reino Unido).

| Com- puesto | IC ₅₀ h-syk-gst-sf9-c (inactivo – defosforolizado) / µM |
|----------------|---|
| I - 1 | 0,421 |
| I - 2 | 1,114 |
| I - 3 | 0,071 |
| I - 4 | 0,007 |
| I - 5 | 0,749 |
| I - 6 | 5,070 |
| I - 7 | 1,090 |

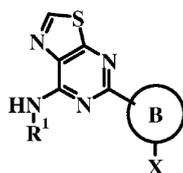
Continuación Tabla

| Com- puesto | IC50 h-syk-gst-sf9-c (inactivo – defosforolizado) / μ M |
|----------------|--|
| I-8 | 0.882 |
| I-9 | 0.040 |
| I-10 | 0.111 |
| I-11 | 0.406 |
| I-12 | 0.933 |
| I-13 | 0.566 |
| I-14 | 0.487 |
| I-15 | 0.045 |
| I-16 | 0.012 |
| I-18 | 0.980 |
| I-19 | 0.056 |
| I-20 | 0.566 |
| I-21 | 1.854 |
| I-22 | 4.879 |
| I-23 | 0.930 |
| I-24 | 0.916 |
| I-25 | 19.900 |
| I-26 | 2.061 |
| I-27 | 4.605 |
| I-28 | 3.133 |
| I-29 | 1.490 |
| I-30 | 0.018 |
| I-31 | 0.592 |
| I-32 | 0.060 |
| I-33 | 0.350 |
| I-34 | 2.468 |
| I-35 | 0.418 |
| I-37 | 0.912 |
| I-38 | 1.949 |
| I-39 | 0.129 |
| I-40 | 5.409 |
| I-41 | 1.691 |
| I-42 | 0.065 |

La anterior invención, se ha descrito, en algún detalle, a título de ilustración y ejemplo, para los propósitos de claridad y de entendimiento. Resultará evidente, para una persona experta en el arte especializado de la técnica, el hecho de que pueden practicarse cambios y modificaciones, dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas. Así, por lo tanto, se entenderá el hecho de que, la descripción arriba facilitada, está pensada para ser ilustrativa, y no restrictiva. El ámbito de la invención, deberá por lo tanto determinarse, no con referencia a la anterior descripción, arriba facilitada, sino que, ésta, en cambio, deberá determinarse mediante la referencia a las reivindicaciones que se facilitan a continuación, conjuntamente con la totalidad del ámbito o alcance de los equivalentes, a los cuales facultan o legitiman dichas reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la Fórmula I



I

en donde,

15 R^1 , es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, hidroxialquilo C1-6, alcoxi C1-6, alquil C1-6 -sulfonilo, halo, nitro, amino, aminoalquilo, amido, ciano, oxo, ó $R^{1'}$;

R^1 , es heterocicloalquilo ó espiroheterocicloalquilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más $R^{1'}$;

20 $R^{1'}$, es hidroxil, halo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, ó haloalquilo C1-6;

B, es fenilo, piridinilo, pirrolidinilo, ó piperidinilo;

25 X, es OH, alcoxi C1-6, NHC(=O)Y, C(=O)NH₂, C(=O)NHY, C(=O)X', C(=O)Y, CH₂NHY, CH₂CH₂Y, CF=CHY, CH=CHY, CH₂OH, C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, ó C(=O)NHCH₂CH₂Y;

X', es OH ó alcoxi C1-6;

30 Y, es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más Y^3 ;

Y^3 , es hidroxil, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, halo, oxo, haloalquilo C1-6, hidroxialquilo C1-6, amino, amido, C(=O)NH(CH₃), C(=O)OH, C(=O)OY⁴, ó heteroarilo, opcionalmente sustituido por con uno o más alquilo C1-6, oxo. ó SH;

35 Y^4 , es alquilo C1-6;

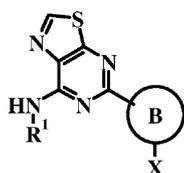
o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable,

en donde,

40 "heterocicloalquilo", significa un radical cíclico, saturado, monovalente, consistente en uno a dos anillos, incluyendo a los sistemas de anillos espirocíclicos, de tres a ocho átomos de por anillo, incorporando a uno o más heteroátomos de anillo (elegidos de entre N, O, ó S(O)₀₋₂), y los cuales pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados de entre hidroxil, oxo, ciano, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, haloalcoxi C1-, alquiltio, halo, haloalquilo C1-6, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y formas iónicas de éstos, a menos de que se indique de otro modo;

50 "cicloalquilo", se refiere a un anillo carbocíclico, saturado, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono; y heteroarilo, se refiere a heterociclos aromáticos, monocíclicos, que tienen de 5 a 6 átomos de anillo, y de 1 a 3 heteroátomos, los cuales pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre hidroxil, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi C1-6, alquiltio, halo, haloalquilo C1-6, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonil y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

2.- Un compuesto, según la Fórmula I



I

en donde,

R^1 , es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆ sulfonilo, halo, nitro, amino, aminoalquilo, amido, ciano, oxo, ó $R^{1'}$;

5 $R^{1'}$, es heterocicloalquilo ó espiroheterocicloalquilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más $R^{1''}$;

$R^{1''}$, es hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ó haloalquilo C₁₋₆;

10 B, es fenilo, pirrolidinilo, ó piperidinilo;

X, es OH, NHC(=O)Y, C(=O)NH₂, C(=O)NHY, C(=O)X', C(=O)Y, CH₂NHY, CH₂CH₂Y, CF=CHY, CH=CHY, CH₂OH, C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, ó C(=O)NHCH₂CH₂Y;

15 X', es OH ó alcoxi C₁₋₆;

Y, es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una o más Y^3 ;

20 Y^3 , es hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, oxo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, amido, C(=O)OH, ó C(=O)OY⁴;

Y^4 , es alquilo C₁₋₆;

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

25

3.- El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde, B, es fenilo.

4.- El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde, B, es pirrolidinilo.

30 5.- El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde, B, es piperidinilo.

6.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, X, es NHC(=O)Y, C(=O)NH₂, C(=O)NHY, C(=O)X', C(=O)Y, C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, ó C(=O)NHCH₂CH₂Y.

35 7.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, X, es NHC(=O)Y, C(=O)NHY, CH₂NHY ó CH₂OH.

8.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, R^1 , es 3,4-dimetoxi-fenilo.

40 9.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, Y, es fenilo, opcionalmente sustituido con una o más Y^3 .

10.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, Y, es heteroarilo, opcionalmente sustituido con una o más Y^3 .

45

11.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, Y, es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con una o más Y^3 .

12.- El compuesto, según la reivindicación 1, en donde, el citado compuesto, se selecciona de entre el grupo consistente en:

50

El ácido [7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoico;

La [1,4]diazepan-1-il-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-fenil}-metanona;

La 3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-N-(4-(metilcarbamoil)fenil)benzamida;

55 El ácido 4-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-benzoilamino}-benzoico;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoico;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)piperidin-3-ilcarbamoil)benzoico;

El ácido 4-{{1-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino}-benzoico;

La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxoindolin-6-carboxamida;

60 El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-hidroxibenzoico;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)-2-metoxibenzoico;

La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida;

La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

La 6-amino-N-{1-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-pirrolidin-3-il}-nicotinamida;

65 La N-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-

carboxamida;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-[4-(5-mercapto-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-benzamida;

El ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamido)-2-metoxibenzoico;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-benzamida;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-(1*H*-indazol-6-il)-benzamida;

La 4-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)piperidin-4-carboxamida;

La 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)benzamida;

La 4-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-etil]-benzamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(piridin-4-il)etil)piperidin-3-carboxamida;

El 3-(7-(3-(metilsulfonil)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo;

El ácido 3-[7-(3-metanosulfonil-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico;

El ácido 3-{7-[3-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzoico;

El 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)encilamino)benzoato *de tert.*-butilo;

El ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)encilamino)benzoico;

El ácido 4-(*E*)-2-{3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-fenil}-2-fluoro-vinil)-benzoico;

El ácido (*E*)-4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)estiril)benzoico;

El ácido 4-(3-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)fenetil)benzoico;

El ácido 3-{7-[1*R*,5*S*]-3-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzoico;

La *N*-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida;

La (*S*)-*N*-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)-5-(3-((piperidin-4-ilamino)metil)fenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina;

La *N*5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)piridin-2,5-dicarboxamida;

El 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)picolinato de metilo;

El ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)picolínico;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-oxoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)piperidin-3-carboxamida;

El ácido 5-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)picolínico;

El ácido 4-{1-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino)-2-metoxibenzoico;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxamido)-2-hidroxibenzoico;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(pirazin-2-il)piperidin-3-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-3-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-3-carboxamida;

La 1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-mercapto-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperidin-3-carboxamida;

El ácido 3-{7-[3-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzoico;

El ácido 4-(1-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamido)benzoico;

El ácido 4-(1-(7-(5,6-dimetoxipiridin-2-ilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamoil)benzoico;

El 3-(7-(3-(trifluorometil)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzoato de metilo;

El ácido 3-[7-(3-trifluorometil-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzoico;

La 3-[7-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzamida;

El 1-(7-(3-((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-3-ol;

La 4-{7-[3-metoxi-5-((*S*)-2-metil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzamida;

La (*S*)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-amina;

La 4-{7-[3-((*S*)-2-metil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il}-benzamida;

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-*N*-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il)-fenil]-benzamida;

La 4-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzamida;

La (*S*)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-4-(7-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)fenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)benzamida;

La 4-(7-(3,4-dimetoxifenilamino)tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;

El {3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-fenil}-metanol; y

La 3-[7-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-5-il]-benzamida.

13.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

65