

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 323**

51 Int. Cl.:

A01N 43/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2010 PCT/US2010/035535**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2010 WO10135504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2010 E 10778369 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2432321**

54 Título: **Derivados de tiazolopirimidinona como inhibidores de PI3 quinasa**

30 Prioridad:

20.05.2009 US 179768 P

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

19.10.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**LIN, HONG;
LUENGO, JUAN I.;
RIVERO, RALPH A.;
SCHULZ, MARK JAMES;
XIE, REN y
ZENG, JIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 638 323 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazolopirimidinona como inhibidores de PI3 quinasa

Campo de la invención

Esta invención se refiere al uso de derivados de tiazolopirimidinona para la modulación, en particular la inhibición de la actividad o función de la familia de las fosfoinosítido 3'OH quinatas (en lo sucesivo PI3 quinatas), adecuadamente, PI3K α , PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ . Adecuadamente, la presente invención se refiere al uso de tiazolopirimidinonas en el tratamiento de una o más enfermedades seleccionadas de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares. Más adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de tiazolopirimidinonas selectivos para la PI3K β .

Antecedentes de la invención

La ruta de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) está entre las más comúnmente activadas en el cáncer humano y la importancia en la carcinogénesis está bien asentada. (Samuels Y y Ericson K. "Oncogenic PI3K and its role in cancer". *Current Opinion in Oncology*, 2006;18:77-82) El inicio de la señalización empieza con la fosforilación del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) para producir fosfatidilinositol-3,4,5-P3 (PIP3). El PIP3 es un segundo mensajero crítico que recluta proteínas que contienen dominios de homología con la pleckstrina, a la membrana celular donde son activadas. La más estudiada de estas proteínas es AKT que promueve la supervivencia, crecimiento y proliferación celulares.

La familia de PI3K consiste en 15 proteínas que comparten homología de secuencia, en particular, dentro de sus dominios de quinasa, pero tienen distintas especificidades de sustrato y modos de regulación. (Vivanco I y Sawyers CL. "The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in human cancer". *Nature Reviews Cancer*, 2002;2:489-501) Las PI3K de clase I son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 formando complejo con una de varias unidades reguladoras denominadas colectivamente p85, y han sido las más ampliamente estudiadas en el contexto de la tumorigénesis. Las subunidades catalíticas de la PI3K de clase IA comprenden las isoformas p110 α , p110 β y p110 δ , que se asocian con una de 5 subunidades reguladoras diferentes codificadas por tres genes separados. Una sola clase de isoforma catalítica de PI3K β de clase 1B p110 γ interactúa con una de dos subunidades reguladoras asociadas (Crabbe T, Welham MJ, Ward SG, "The PI3k inhibitor arsenal: choose your weapon" *Trends in Biochem Sci*, 2007;32:450-456). Las PI3K de clase I son principalmente responsables de la fosforilación de la molécula de señalización PIP2 crítica.

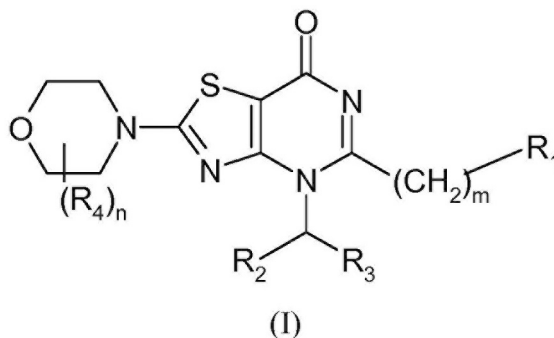
La conexión entre la ruta de PI3K y el cáncer se confirmó por un estudio que identificaba las mutaciones somáticas en el gen de PI3KCA que codifica la proteína p110 α . Posteriormente, se han identificado mutaciones en PI3KCA en numerosos cánceres que incluyen el colorrectal, de mama, glioblastomas, ovario y pulmón. A diferencia de la PI3KCA no se han identificado mutaciones somáticas en la isoforma β . Sin embargo, en estudios de exceso de expresión, la isoforma PI3K β se ha implicado como necesaria para la transformación inducida por la pérdida o inactivación del supresor tumoral PTEN tanto in vitro como in vivo. (Torbett NE, Luna A, Knight ZA, et al., "A chemical screen in diverse breast cancer cell lines reveals genetic enhancers and suppressors of sensitivity to PI3K isotype-selective inhibition". *Biochem J* 2008;415:97-110; Zhao JJ, Liu Z, Wang L, Shin E, Loda MF, Roberts TM, "The oncogenic properties of mutant p110 α and p110 β phosphatidylinositol 3-kinases in human mammary epithelial cells". *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18443-8). De acuerdo con estos descubrimientos, se ha identificado el exceso de expresión del gen de PI3KCB en algunos de vejiga, colon, glioblastomas y leucemias, y la disminución de la expresión mediada por ARNip de p110 β en líneas celulares de glioblastoma produce la supresión del crecimiento tumoral in vitro e in vivo. (Pu P, Kang C, Zhang Z, et al., "Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo". *Technolo Cancer Res Treat* 2006;5:271-280). Datos más recientes que usan ARNsh demostraron que la regulación por disminución de p110 β y no de p110 α daba como resultado la inactivación de la ruta de la PI3K y la posterior inactivación del crecimiento de células tumorales en células de cáncer deficientes en PTEN tanto in vitro como in vivo. (Wee S, Wiederschain, Maira S-M, Loo A, Miller C, et al., "PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB". *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:13057-13062) De acuerdo con una función de la señalización de PIK3CB en tumores nulos para PTEN, se describió que p110 β era esencial para el fenotipo transformado en un modelo de cáncer de próstata nulo para PTEN. (Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, et al., "Essential roles of PI(3)K-p110 β in cell growth, metabolism and tumorigenesis". *Nature* 2008;10:1038). Considerados juntos, estos descubrimientos indican que p110 β de PI3K es una diana prometedora para la terapia del cáncer.

Clínicamente, la pérdida de la expresión de PTEN en la línea germinal es la causa de la mayoría de los casos del síndrome de Cowden, un síndrome de hamartomas múltiples que incluye neoplasias de tiroides (benignas y malignas) como parte del fenotipo. Liaw, D., Marsh, D.J., Li, J., et al., 1997. "Germline mutations of the pten gene in cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome". *Nat. Genet.* 16, 64-67. Los cánceres nulos para PTEN se basan casi exclusivamente en la PI3K-beta para la señalización de crecimiento, por lo tanto, un inhibidor aliviará los síntomas del síndrome de Cowden. Motoyasu Saji y Matthew D. Ringel. "The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors"; *Molecular and Cellular Endocrinology* 321 (2010) 20-28.

El documento W02008/001076A describe derivados de 6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona, que se expone que tienen actividad como inhibidores selectivos de enzimas PI3 quinasa.

Compendio de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



5

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , -S-alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , NRaRb, hidroxilo, -SH, NH-NH₂, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , -SO₂Ph, -OPh, -SPh, -SO₂(alquilo C_{1-3}), -O(-alquil C_{1-3} (arilo)), y fenilo; en donde los grupos cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , -O(-alquil C_{1-3} (arilo)) y fenilo pueden estar

10 sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , amino, trifluorometilo, ácido carboxílico, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acetilo, nitro, oxo, y heteroarilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-3} ;

R_2 es H o alquilo C_{1-3} ;

15 R_3 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilcarboxi, arilo, -(alquil C_{1-3} (arilo)), y heteroarilo; en donde los grupo cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{4-6} , arilo, -(alquil C_{1-3} (arilo)), y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , amino, trifluorometilo, ácido carboxílico, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acetilo, nitro, oxo, y heteroarilo, en donde el heteroarilo está

20 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-3} ;

cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-3} , alcoxi, amida, y éster;

n es 0-2, m es 0-3; y

Ra y Rb son cada uno independientemente H, o alquilo C_{1-3} ;

en donde cualquier alquilo, como se usa en la presente memoria, incluyendo cadenas de alquilo definidas por

25 el término "-(CH₂)_n", "-(CH₂)_m", puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, trifluorometilo, alquilcarboxi, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, aciloxi, acilo, acilamino, fosfonato, ácido fosfónico, éster, ácido carboxílico y nitro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I).

Esta descripción se refiere también a métodos de tratamiento del cáncer, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un ser humano que lo necesite.

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) como se han descrito antes.

35 Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , alcoxi, -SMe, NH₂, NHMe, y ciclopropilo;

R_2 es H alquilo C_{1-3} ;

R_3 es alquilo C_{1-6} o arilo;

cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-3} , amida, y éster;

n es 0-2, m es 0-3; y

R_a y R_b son cada uno independientemente H, o alquilo C_{1-3} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , alcoxi, hidroxil, SMe, NH_2 , NHMe, y ciclopropilo,

R_2 es H o alquilo C_{1-3} ;

R_3 es un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi;

10 cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-3} , amida, y éster;

n es 0-2, m es 0-3;

y R_a y R_b son cada uno independientemente H, o alquilo C_{1-3} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), en donde

15 R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , hidroxil, NH_2 , y NHMe,

R_2 es H o alquilo C_{1-3} ;

R_3 es un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi;

cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-3} , amida, y éster;

20 n es 0-2, m es 0-1;

R_a y R_b son cada uno independientemente H, o alquilo C_{1-3} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , hidroxil, NH_2 , y NHMe,

25 R_2 es H o alquilo C_{1-3} ;

R_3 es un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi;

cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-3} ;

n es 0-2, m es 0-1; y

30 R_a y R_b son cada uno independientemente H, o alquilo C_{1-3} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} e hidroxil;

R_2 es H o alquilo C_{1-3} ;

35 R_3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi;

cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-3} ;

n es 0-2, m es 0-1;

y Ra y Rb son cada uno independientemente H, o alquilo C₁₋₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₃, alcoxi, -SMe, NH₂, NHMe, ciclopropilo;

5 R₂ es H o alquilo C₁₋₃; y

R₃ es un grupo tienilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, halógeno y alcoxi;

cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₃, amida, y éster; y

n es 0-2, m es 0-1; y

10 Ra y Rb son cada uno independientemente H, o alquilo C₁₋₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₃, alcoxi, SMe, NH₂, NHMe, y ciclopropilo;

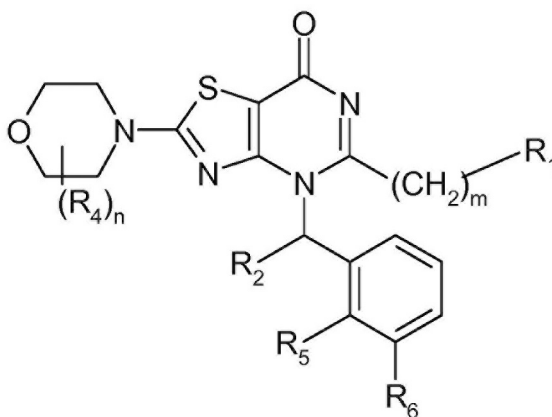
R₂ es H o alquilo C₁₋₃; y

15 R₃ es un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, halógeno y alcoxi; cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₃, amida, y éster; y

n es 0-2, m es 0-1; y

Ra y Rb son cada uno independientemente H, o alquilo C₁₋₃; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula (I)(A), en donde



(I)(A)

R₅ y R₆ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₃, halógeno, hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amida y acilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también se refiere a los siguientes compuestos:

25 2-(4-morfolinil)-4-(fenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

4-[(2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

2-(cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)-4-[(2-metilfenil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

4-[(2-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

4-[(2-clorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

- 2-(4-morfolinil)-4-[[2-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2-bromofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2-ciclopropilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2-etilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5 4-[(3-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(3-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(3-clorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 2-(4-morfolinil)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 10 2-(4-morfolinil)-4-[(3-nitrofenil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 3-[[2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil]benzonitrilo,
 2-(4-morfolinil)-4-[[3-(trifluorometil)oxi]fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 2-(4-morfolinil)-4-[[3-(1H-pirrol-1-il)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 15 4-[[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(4-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(4-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil]benzonitrilo,
 20 2-(4-morfolinil)-4-[[4-(trifluorometil)oxy]fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 3-[[2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil]-2-tiofenocarboxilato de metilo,
 4-[(2-bromo-3-tienil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2-cloro-3-tienil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 2-(4-morfolinil)-4-(3-tienilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 25 2-(4-morfolinil)-4-(3-piridinilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 30 *rac*-4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 (E2): 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 (E1): 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
rac-4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-[2-(hidroximetil)-4-morfolinil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 35 *rac*-4-[[2-(2,3-diclorofenil)metil]-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-2-morfolinocarboxilato de etilo,
 4-[(3-fluoro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

- 5-metil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3-cloro-2-metilfenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3-cloro-2-metilfenil]metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[4-fluoro-2-metilfenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5 4-[[5-fluoro-2-metilfenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2-fluoro-5-metilfenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2,5-dimetilfenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 10 4-[[2-cloro-5-fluorofenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[5-cloro-2-fluorofenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2,5-diclorofenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3,4-diclorofenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 15 4-[[3,4-diclorofenil]metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3-cloro-4-fluorofenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 2-(4-morfolinil)-4-[[2,3,4-trifluorofenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3-cloro-2,4-difluorofenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2,4-difluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 20 2-(4-morfolinil)-4-[[2,4,6-trifluorofenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 2-(4-morfolinil)-4-(2-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5-metil-2-(4-morfolinil)-4-(2-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2-metil-6-quinolinil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[4-bromo-1-naftalenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 25 2-(4-morfolinil)-4-(1-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5-metil-2-(4-morfolinil)-4-(1-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-(1-benzotien-7-ilmetil)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3-cloro-2-metilfenil]metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[3,4-diclorofenil]metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 30 2-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-4-[[2-metilfenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 2-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-4-[[2-metilfenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 2-(2-metil-4-morfolinil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2,3-diclorofenil]metil]-2-(3-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[[2,3-diclorofenil]metil]-2-[2-(hidroximetil)-4-morfolinil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 35 4-4-[[2,3-diclorofenil]metil]-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il}-2-morfolinocarboxilato de etilo,
 5-ciclopropil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5-ciclopropil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

- 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-ciclobutil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5-[2-(metiltio)etil]-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[2-(metiltio)etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-etil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5 5-etil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-5-(fenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(fenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-5-fenil[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(1S)-1-hidroxietil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
10 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[2-(metiloxi)etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahidro-3-furanil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahidro-2-furanil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(hidroximetil)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5-metil-2-(4-morfolinil)-4-(1-feniletil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
15 5-(1-metiletil)-2-(2-metil-4-morfolinil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5-(hidroximetil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5-(1-metiletil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5-(fluorometil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(fluorometil)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
20 4-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5-metil-2-(2-metil-4-morfolinil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-metil-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[2-(2-metilfenil)etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiloxi)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
25 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(feniloxi)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
acetato de [4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]metilo,
4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(feniloxi)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
acetato de (1S)-1-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]etilo,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(feniltio)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
30 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-il)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiltio)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[[fenilmetil]oxi]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[[fenilsulfonil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona,
35 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-tioxo-5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
5-amino-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,

- ácido {[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]tio}acético,
 5-(aminometil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(dimetilamino)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5-(hidroximetil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5 5-(aminometil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(1-pirrolidinilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiloxi)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 5-etil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona-*d*₂,
 2-cloro-6-[[5-metil-2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil]benzoato de metilo,
 10 5-(1-aminoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona, y
 {1-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]etil}fosfonato de
 dietilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también se refiere a los siguientes compuestos:

- 5-metil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona,
 15 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-etil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Definiciones

- Por el término "arilo" como se usa en la presente memoria, salvo que se defina de otra forma, se entiende sistema de anillos, hidrocarbonado, aromático. El sistema de anillos puede ser monocíclico o policíclico condensado (p. ej.,
 20 bicíclico, tricíclico, etc.). En diferentes realizaciones, el sistema de anillo monocíclico es C5-C10 o C5-C7 o C5-C6, donde estos números de carbonos se refieren al número de átomos de carbono que forman el sistema de anillo. Un sistema de anillo C6, es decir un anillo de fenilo es un grupo arilo adecuado. En diferentes realizaciones, el anillo policíclico es un grupo arilo bicíclico, donde los grupos arilo bicíclicos adecuados son C8-C12 o C9-C10. Un anillo de naftilo, que tiene 10 átomos de carbono, es un grupo arilo policíclico adecuado. Un grupo arilo puede estar sustituido
 25 o no sustituido con 1-5 sustituyentes, preferiblemente 1-3. Se describen sustituyentes adecuados, salvo que se defina de otra forma a continuación en la definición de "sustituido".

- Por el término "heteroarilo" como se usa en la presente memoria, salvo que se defina de otra forma, se entiende un sistema de anillos aromático que contiene carbono(s) y al menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico. Un heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un
 30 heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 10 heteroátomos. Un anillo de heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillo condensadas, espiránicas o de puente, por ejemplo, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos de heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen: benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina,
 35 pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol, y tiofeno. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados, salvo que se defina de otra forma, se definen a continuación en la definición de "sustituido".

Por el término "alcoxi" como se usa en la presente memoria, se entiende -O(alquilo) incluyendo -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OC(CH₃)₃ donde el alquilo es como se describe en la presente memoria.

- 40 Por el término "alquiltio" como se usa en la presente memoria se entiende -S(alquilo) que incluye -SCH₃, -SCH₂CH₃ donde el alquilo es como se describe en la presente memoria.

- El término "cicloalquilo" como se usa en la presente memoria, salvo que se defina de otra forma, se entiende un grupo C₃-C₁₂ cíclico o policíclico, insaturado o saturado, no aromático. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados, salvo que se defina de otra forma, se describen a continuación en la
 45 definición de "sustituido".

Los ejemplos de cicloalquilo y sustituyentes de cicloalquilo sustituidos como se usan en la presente memoria incluyen: ciclohexilo, aminociclohexilo, ciclobutilo, aminociclobutilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 2-etilciclohexilo, propil-4-metoxiciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4-carboxiciclohexilo, ciclopropilo, aminociclopentilo, y ciclopentilo.

Por el término "heterocicloalquilo" como se usa en la presente memoria se entiende un anillo heterocíclico,

monocíclico o policíclico, insaturado o saturado, no aromático, que contiene 4-6 átomos miembro que incluyen al menos un carbono y al menos un heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos monocíclicos incluyen: piperidina, piperazina, pirrolidina, y morfolino. Los ejemplos de anillos heterocíclicos policíclicos incluyen quinuclidina. Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados, salvo 5 que se defina de otra forma, se describen a continuación en la definición de "sustituido".

Por el término "sustituido" como se usa en la presente memoria, salvo que se defina de otra forma, se entiende que el resto químico objeto tiene de 1 a 5 sustituyentes, adecuadamente de 1 a 3, seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, amino, trifluorometilo, ácido carboxílico, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acetilo, nitro, oxo, y heteroarilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido 10 con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C₁₋₃.

Por el término "heteroátomo" como se usa en la presente memoria, se entiende oxígeno, nitrógeno o azufre.

Por el término "halógeno" como se usa en la presente memoria, se entiende un sustituyente seleccionado de bromuro, yoduro, cloruro y fluoruro.

Por el término "arilalquilo" como se usa en la presente memoria, se entiende -(alquil C₁₋₃)(arilo) en donde el alquilo 15 C₁₋₃ y el arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes adecuados, salvo que se defina de otra forma, se describen a continuación en la definición de "sustituido".

Por el término "alquilo" y sus derivados y en todas las cadenas de carbonos como se usa en la presente memoria, incluyendo cadenas de alquilo definidas por los términos "-(CH₂)_n", "-(CH₂)_m" y similares, se entiende una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, sustituida o no sustituida, lineal o ramificada, y salvo que se defina de otra 20 forma, la cadena de carbonos contendrá de 1 a 12 átomos de carbono.

Un alquilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, trifluorometilo, alquilcarboxi, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, aciloxi, acilo, acilamino, fosfonato, ácido fosfónico, éster, ácido carboxílico y nitro.

Por el término "tratar" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende tratamiento 25 profiláctico y terapéutico. El tratamiento profiláctico se entiende tomar medidas para proteger a una persona de una enfermedad a la que se ha expuesto o puede exponerse. También se llama tratamiento preventivo.

Por el término "coadministrar" y sus derivados, como se usa en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de la PI3 quinasa, como se describe en la presente memoria, y un principio o principios activos adicionales. La expresión principio o 30 principios activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento. Adecuadamente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran próximos en el tiempo uno respecto al otro. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, p. ej., un compuesto se puede administrar por vía tópica y el otro compuesto se puede administrar por 35 vía oral.

El término "compuesto" como se usa en la presente memoria, incluye todos los isómeros del compuesto. Los ejemplos de dichos isómeros incluyen: enantiómeros, tautómeros, rotámeros.

En las fórmulas donde se dibuja entre dos átomos un enlace "punteado", significa que dicho enlace puede ser sencillo o doble. Un sistema de anillos que contiene dichos enlaces puede ser aromático o no aromático.

40 Algunos compuestos descritos en la presente memoria, pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden ser capaces de otra forma de existir como dos enantiómeros, o dos o más diastereoisómeros. Por consiguiente, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros/diastereoisómeros así como enantiómeros/diastereoisómeros purificados o mezclas enantiomérica/diastereoisoméricamente enriquecidas. También están incluidos dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos 45 representados por la fórmula (I) anterior, así como cualquier mezcla de los mismos total o parcialmente equilibrada. La presente invención cubre todos los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores, como mezclas con isómeros de los mismos en los que se han invertido uno o más centros quirales. La presente invención también incluye isotopómeros de los compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de dichos isotopómeros incluyen, pero no se limitan, los compuestos con uno o más átomos de deuterio.

50 Los compuestos de fórmula (I) están incluidos en las composiciones farmacéuticas de la invención. Cuando hay un grupo -COOH o -OH, se pueden usar ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo de metilo, etilo, pivaloiloximetilo, y similares para -COOH y acetato, maleato para -OH, y los ésteres conocidos en la técnica para modificar la solubilidad o características de hidrólisis, para usar como formulaciones de liberación sostenida o de profármacos.

55 Se ha encontrado ahora que los compuestos de la presente invención son inhibidores de las fosfatoinosítidos 3-

quinasas (PI3K). Cuando la enzima fosfatoinositido 3-quinasa (PI3K) es inhibida por un compuesto de la presente invención, la PI3K no puede ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son adecuados para la modulación, en particular la inhibición de la actividad de fosfatoinositidos 3-quinasa (PI3K), adecuadamente fosfatoinositidos 3-quinasa (PI3K β). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de trastornos que son mediados por las PI3K. Dicho tratamiento implica la modulación, en particular la inhibición o la regulación por disminución, de las fosfatoinositidos 3-quinasa.

Puesto que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3K quinasa, en particular los compuestos que inhiben PI3K β , sea selectivamente o junto con uno o más de PI3K δ , PI3K α y/o PI3K γ , presentan utilidad terapéutica en el tratamiento del cáncer.

15 Está incluido dentro de la descripción un método para tratar el cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, en donde el cáncer se selecciona de: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.

Está incluido dentro de la descripción un método para tratar el cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, en donde el cáncer se selecciona de: leucemia de células T linfoblástica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmocitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, leucemia megacariocítica aguda de mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia.

Está incluido dentro de la descripción un método para tratar el cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, en donde el cáncer se selecciona de: linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

30 Está incluido dentro de la descripción un método para tratar el cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, en donde el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) y cáncer testicular.

35 Cuando un compuesto de fórmula (I) se administra para el tratamiento del cáncer, el término "coadministración" y sus derivados, como se usa en la presente memoria, significa la administración simultánea o de cualquier forma secuencial separada de un compuesto que inhibe la PI3K quinasa, como se describe en la presente memoria, y un principio o principios activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo la quimioterapia y el tratamiento con radiación. La expresión principio o principios activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran próximos en el tiempo uno respecto al otro. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, p. ej., un compuesto se puede administrar por vía tópica y el otro compuesto se puede administrar por vía oral.

45 Típicamente se puede coadministrar cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible de ser tratado, en el tratamiento del cáncer en la presente invención. Los ejemplos de dichos agentes se pueden encontrar en "Cancer Principles and Practice of Oncology" de V.T. Devita y S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica será capaz de discernir que combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a agentes antimicrotúbulo, tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuesto antifolato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de angiogénesis tirosina quinasa no receptoras; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Los ejemplos de un principio o principios activos adicionales para usar en combinación o para coadministración con

los presentes compuestos inhibidores de la PI3K quinasa son agentes quimioterapéuticos.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes activos específicos de fase contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero no se limitan a diterpenoides y alcaloides de la vinca.

- 5 Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes antineoplásicos específicos de fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, por unión con esta proteína. Parece que el desensamblado de la proteína es inhibido entonces, deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a paclitaxel y su análogo docetaxel.
- 10 El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoate 13-éster de (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el comercio como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de los taxanos de terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), que caracterizó su estructura química por métodos químicos y cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su
- 15 actividad está relacionado con la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo así el crecimiento de las células de cáncer. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y actividad antineoplásica de algunos derivados del paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier,
- 20 Amsterdam, 1986) pág. 219-235.

El paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y

25 carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). Los compuestos también muestran potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel produce la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) relacionado con la duración de la dosis por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23,

30 1995).

El docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster de N-*terc*-butilo, 13-éster de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoate, trihidrato; está disponible en el comercio como una solución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel, es decir preparado usando un precursor natural, la 10-desacetil-baccatina

35 III, extraída de la aguja del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizar en microtúbulos. Se cree que la mitosis es detenida en la metafase, siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se

40 limitan a vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalcoblastina, está disponible en el comercio como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque tiene posibles indicaciones como terapia de segunda línea de diferentes tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y diferentes linfomas que incluyen la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la

45 vinblastina.

La vincristina, vincalcoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el comercio como ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y en menor medida se produce

50 mielosupresión y efectos de mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalcoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanpdiolato (1:2)(sal)], disponible en el comercio como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como el cisplatino, en el tratamiento de diferentes tumores sólidos, en particular cánceres

55 de pulmón de células no pequeñas, mama avanzado y de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación del platino son agentes antineoplásicos no específicos de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, sufren sustitución por moléculas de agua y

forman entrecruzamientos intra e intercadena con el ADN produciendo efectos biológicos adversos al tumor. Los complejos de coordinación del platino incluyen, pero no se limitan a cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminadichloroplatino, está disponible en el comercio como PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y de ovario metastásico y 5 cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis del cisplatino son la nefrotoxicidad, que se puede controlar por hidratación y la diuresis y ototoxicidad.

El carboplatino, diamina[1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el comercio como PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en la primera y segunda línea de 10 tratamiento del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

Los agentes alquilantes son agentes antineoplásicos no específicos de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dichos alquilación altera la función de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes 15 incluyen, pero no se limitan a mostazas nitrogenadas, tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como decarbazina.

La ciclofosfamida, 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el comercio como una solución inyectable o como comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas 20 malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida.

El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el comercio como como una solución inyectable o como comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto 25 secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el comercio como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

30 El busulfano, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el comercio como comprimidos MYLERAN®. El busulfano está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mieloide crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfano.

La carmustina, 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el comercio como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente solo o en 35 combinación con otros agentes para los tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el comercio como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. 40 Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la decarbazina.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan en el ADN. Típicamente, dicha acción produce complejos de ADN estables o la rotura de cadena, que altera la función normal de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y 45 doxorubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible en el comercio en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

La daunorubicina, hidrocloreuro de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible en el comercio como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una forma inyectable como CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para inducir remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con el VIH. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina. 50

La doxorubicina, hidrocloreuro de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible en el comercio como una forma inyectable 55

como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

5 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopéptidos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el comercio como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como un agente solo o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

10 Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN produciendo roturas de la cadena de ADN. Se acumulan las roturas de cadena y le sigue la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a etopósido y

15 tenipósido.

El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina-9-[4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el comercio como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce habitualmente como VP-16. El etopósido está indicado como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cánceres testicular y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de la leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.

20

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina-9-[4,6-O-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el comercio como una solución inyectable como VUMON® y se conoce habitualmente como VM-26. El tenipósido está indicado como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido.

25 El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de la fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de base púricas y pirimidínicas y limitando de esta forma la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y le sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes neoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

30

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinadiona, está disponible en el comercio como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la timidilato sintasa y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

35

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el comercio como CYTOSAR-U® y se conoce habitualmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase en la fase S inhibiendo la elongación de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citarabina incluyen la 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

40

La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el comercio como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase de la célula en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo hasta ahora no especificado. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina con dosis altas. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

45

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el comercio como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase de la célula en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo hasta ahora no especificado. La tioguanina está indicada como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de la tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

50

55

La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-deoxi-2',2'-difluorocidina (isómero β), está disponible en el comercio como

GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase de la célula en la fase S y mediante bloqueo del avance de las células por el límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con el cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y solo en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de la gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-4[[[2,4-diamino-6-pteridil]metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el comercio como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos en fases celulares específicamente en la fase S inhibiendo la síntesis, reparación y/o replicación del ADN, a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración del metotrexato.

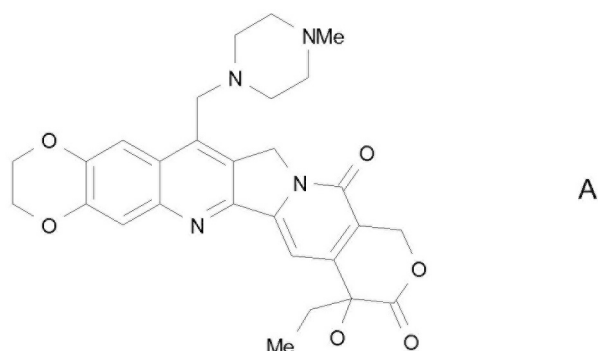
Las camptotecinas, que incluyen camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a irinotecán, topotecán y diferentes formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

El irinotecán HCl, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el comercio como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado a la rotura irreparable de la doble cadena causada por interacción del complejo ternario topoisomerasa I:ADN:irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon y recto. Los efectos limitantes de la dosis del irinotecán HCl son la mielosupresión, que incluye neutropenia, y efectos GI, que incluyen diarrea.

El topotecán HCl, monohidrocloreto de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el comercio como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I-ADN y previene el religado de roturas de cadenas individuales causadas por la topoisomerasa en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del cáncer de ovario y de pulmón microcítico. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

También tiene interés, el siguiente derivado de camptotecina de fórmula A, actualmente en desarrollo, que incluye la forma de mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



conocido con el nombre químico de "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Dichos compuestos así como compuestos relacionados se describen, incluyendo métodos para hacerlos, en las patentes de EE.UU. n° 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y solicitud de patente de EE.UU. en trámite n° 08/977.217 presentada el 24 de noviembre, 1997.

Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que hay una relación entre la o las hormonas y el crecimiento y/o falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a adrenocorticosteroides tales como

prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasas tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, así como moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMS) tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y sus análogos, que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/u hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que produce un cambio intracelular. Como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señales útiles en la presente invención, incluyen inhibidores de tirosina quinasa receptoras, tirosina quinasa no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidilinositol-3 quinasa, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras.

Varias proteína tirosina quinasa catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diferentes proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteína tirosina quinasa se pueden clasificar ampliamente como quinasa receptoras o no receptoras.

Las tirosina quinasa receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión de ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de tirosina quinasa. Las tirosina quinasa receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y en general se denominan receptores de factores de crecimiento.

La activación inadecuada o no controlada de muchas de estas quinasa, es decir, actividad del receptor del factor de crecimiento quinasa aberrante, por ejemplo, el exceso de expresión o mutación, se ha mostrado que da como resultado el crecimiento celular no controlado. Por consiguiente, la actividad aberrante de dichas quinasa se ha conectado con el crecimiento de tejido maligno. Por consiguiente, los receptores incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de homología de factor de crecimiento epidérmico y similar a inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento insulínico-I (IGFI), factor estimulador de la colonia de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph), y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos de sentido contrario. Los receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2 February 1997; y Lofts, F. J. et al., "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Las tirosina quinasa, que no son quinasa receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasa no receptoras. Las tirosina quinasa no receptoras útiles en la presente invención, que son diana o potenciales dianas de fármacos antineoplásicos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de Bruton, y Bcr-Abl. Dichas quinasa no receptoras y agentes que inhiben la función de tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematology and Stem Cell Research* 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

Los bloqueadores de dominios SH2/SH3 son agentes que alteran la unión al dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, subunidad p85 de PI3-K, quinasa de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos antineoplásicos se describe en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de serina/treonina quinasa que incluyen bloqueadores de la cascada de MAP quinasa que incluye bloqueadores de Raf quinasa (rafk), quinasa regulada por mitógenos o por señales extracelulares (MEK), y quinasa reguladas por señales extracelulares (ERK); bloqueadores miembros de la familia de proteína quinasa C de PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta), familia de quinasa I κ B (IKKa, IKKb), familia de quinasa PKB, miembros de la familia de quinasa AKT, y quinasa receptores de TGF. Dichas serina/treonina quinasa y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27; Lackey, K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; patente de EE.UU. n° 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de miembros de la familia de fosfatidilinositol-3 quinasa que incluyen bloqueadores de PI3-quinasa,

ATM, DNA-PK, y Ku también son útiles en la presente invención. Dichos inhibidores se describen en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer res.*, (2000) 60(6), 1541-1545.

5 También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización de mioinositol tales como bloqueadores de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señalización se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London.

Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, geranyl-geranyl transferasa, y CAAX proteasas así como oligonucleótidos de sentido contrario, ribozimas e inmunoterapia. Algunos inhibidores se ha mostrado que bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo natural, actuando así como agentes de antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se describe en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y Bennett, C.F. y Cowser, L.M. *BioChim. Biophys. Acta*, (1999) 1489(1):19-30.

Como se ha mencionado antes, los antagonistas de anticuerpos contra la unión de ligando del receptor quinasa también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión del ligando extracelular de tirosina quinasa receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específicos de EGFR C225 (véase Green, 20 M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); anticuerpo contra erbB2 Herceptin® (véase "Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases", *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y anticuerpo específico contra 2CB VEGFR₂ (véase, Brekken, R.A. et al., "Selective Inhibition of VEGFR₂ Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice", *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

25 Los inhibidores de la angiogénesis quinasa no receptores también pueden encontrar utilidad en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se han descrito antes en relación con los inhibidores de la transducción de señales (tirosina quinasa tanto receptores como no receptores). La angiogénesis en general está asociada con la señalización de erbB2/EGFR puesto que los inhibidores de erbB2 y EGFR han mostrado que inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por lo tanto la combinación de un inhibidor de erbB2/EGFR con un inhibidor de la angiogénesis tiene sentido. Por consiguiente, los inhibidores de tirosina quinasa no receptores se pueden usar en combinación con los inhibidores de erbB2/EGFR de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen el VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero se unen al ligando; moléculas pequeñas inhibitoras de integrina (alfa_v beta₃) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden demostrar ser útiles en combinación con los inhibidores de la familia erb. (Véase Bruns CJ et al. (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Los agentes usados en los regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con compuestos de fórmula (I). Hay una serie de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria contra erbB2 o EGFR. Estas estrategias en general están en el área de las vacunaciones tumorales. La eficacia de los planteamientos inmunológicos se puede mejorar mucho por la inhibición combinada de las rutas de señalización de erbB2/EGFR que usan una molécula pequeña inhibitora. Se encuentra una discusión del planteamiento inmunológico/vacuna tumoral contra erbB2/EGFR en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps T.J. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (p. ej., oligonucleótidos de sentido contrario contra bcl-2) también se pueden usar en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. La regulación por aumento de bcl-2 se ha asociado, por lo tanto, con la quimiorresistencia. Los estudios han mostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular por disminución la expresión de bcl-2 en tumores, han demostrado beneficio clínico y ahora están en ensayos en fase II/III, en concreto oligonucleótidos de sentido contrario bcl-2 G3139 de Genta bcl-2. Dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos de sentido contrario para bcl-2 se describen en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Los inhibidores del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasa llamada quinasa dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla el progreso a través del ciclo de células eucariotas. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para el avance normal por el ciclo celular. Están en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, las quinasa dependientes de ciclina, que incluyen CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para las mismas, se describen, por ejemplo, en Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

En una realización, el método de tratamiento del cáncer de la descripción incluye la coadministración de un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de angiogénesis tirosina quinasa no receptoras, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Puesto que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3K quinasa, en particular los compuestos que modulan/inhiben PI3K β , sea selectivamente o junto con uno o más de PI3K δ , PI3K α y/o PI3K γ , presentan utilidad terapéutica en el tratamiento de un estado patológico seleccionado de: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, cáncer, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Cuando un compuesto de fórmula (I) se administra para el tratamiento de un estado patológico seleccionado de: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares, el término "coadministrar" y sus derivados, como se usa en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de la PI3 quinasa, como se describe en la presente memoria, y un principio o principios activos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y/o lesiones pulmonares.

Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con los siguientes ensayos y se encontró que eran inhibidores de quinasa PI3K β . Las actividades (CI₅₀) de los compuestos de ejemplo están en el intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μ M contra PI3K β . La mayoría de los compuestos estaban por debajo de 500 μ M; los compuestos más activos estaban por debajo de 10 nM. El valor de CI₅₀ se puede convertir y presentar como valor de pCI₅₀.

El compuesto del ejemplo 1 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 0,32 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 3 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 0,40 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 20 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 0,008 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 59 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 0,5 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 75 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 9,8 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 79 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 7,3 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 83 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 8,9 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 84 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 9,9 μ M contra PI3K β .

El compuesto del ejemplo 111 se ensayó en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un experimento presentó un valor de CI₅₀ igual a 8,6 μ M contra PI3K β .

Ensayos de perfil in vitro de HTRF para la inhibición de PI3K

Se desarrollaron ensayos de perfil de PI3 quinasa para medir la inhibición dependiente del compuesto de las isoformas alfa, beta, delta y gamma de PI3K en un ensayo catalítico in vitro. Este ensayo se desarrolló y se optimizó a partir de un kit producido por Upstate (Millipore n° de catálogo 33-017). Brevemente, este procedimiento usa un complejo de HTRF (transferencia de energía por fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea) preformado entre dos parejas de unión: 1) PIP3 biotinilado, 2) dominio de homología de pleckstrina (PH) marcada con GST, 3) anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio, y 4) estreptavidina-aloficocianina (APC). El PIP3 natural

producido por la actividad de PI3 quinasa desplaza el biotina-PIP3 del dominio de PH, dando como resultado la disociación del complejo de HTRF y una disminución de la señal de fluorescencia. El formato de este ensayo es el mismo para las 4 isoformas del PI3K; las diferencias están en la concentración de la enzima usada para lograr la señal más fuerte. Los ensayos de alfa y delta se realizan con enzima 400 pM; el ensayo de beta es con enzima 200 pM y el ensayo de gamma se realiza con enzima 1 nM. Además, los ensayos de alfa, beta y delta se realizaron con NaCl 150 mM, mientras que el ensayo de gamma se realiza en ausencia de NaCl. La concentración de ATP es 100 uM en los ensayos de alfa, beta y delta y ATP 15 uM en el ensayo gamma. Todas las reacciones se realizan con PIP2 10 uM.

Protocolo de ensayo

10 Los compuestos se diluyen de forma seriada (3 veces en DMSO al 100%) a través de una placa madre de polipropileno de 384 pocillos desde la columna 1 a la columna 12 y de la columna 13 a la columna 24, para dar 11 concentraciones para cada compuesto de ensayo. Las columnas 6 y 18 contienen solo DMSO. Una vez hechas las valoraciones, se transfieren 0,05 µl a una placa de ensayo de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner 784076). Esta placa de ensayo contiene tres controles farmacológicos (conocidos como inhibidores de PI3K) y 3 controles de ensayo: (1) inhibidor sin enzima; (2) tampón menos enzima, y (3) tampón menos enzima más PIP3 natural. Se imprime DMSO en todos los pocillos de las columnas 6 y 18. Se añade PIP3 40 µM en 1X tampón de reacción (1 µL de PIP3 200 µM) en filas alternas de la columna 18 (pocillos 18 B, D, F, H, J, L, N, P). Las reacciones de control sin enzima se realizan en los pocillos 18 A, C, E, G, I, K, M, O (0,1 µl de DMSO al 100%).

En ensayo de perfil de la PI3 quinasa se optimizó usando el kit de HTRF proporcionado por Upstate (Millipore). El kit de ensayo contiene 7 reactivos: 1) 4X tampón de reacción; 2) PIP2 natural (sustrato); 3) Parada A (EDTA); 4) Parada B (Biotina-PIP3); 5) Mezcla de detección A (estreptavidina- APC); 6) Mezcla de detección B (Anti-GST marcado con europio más dominio PG marcado con GST); 7) Mezcla de detección C (KF). Además se obtuvieron o adquirieron los siguientes artículos: PI3 quinasa (preparada por GSK BR&AD), ditiotritol (Sigma, D-5545), Adenosina-5'- trifosfato (ATP, Teknova nº de cat. A0220), PIP3 natural (1,2-dioctanoil-sn-glicero-3-[fosfoinositol-3,4,5-trifosfato] sal de tetraamonio (Avanti polar lipids, 850186P), DMSO (Sigma, 472301).

El tampón de reacción de PI3 quinasa se prepara diluyendo la solución madre 1:4 con agua desionizada. Se añade DTT recién preparado a una concentración final 5 mM el día de uso. La adición de enzima y preincubación del compuesto se inician mediante la adición de 2,5 µl de PI3K (al doble de su concentración final) en 1X tampón de reacción a todos los pocillos usando un dispositivo Multidrop Combi. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las reacciones se iniciaron por adición de 2,5 µl de solución de sustrato (PIP2 y ATP en 1X tampón de reacción) un dispositivo Multidrop Combi. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las reacciones se inactivan por la adición de 2,5 µl de solución de detención (detención A y detención B premezclados en una relación 5:1, respectivamente) a los pocillos usando un dispositivo Multidrop Combi. Las reacciones inactivadas después se procesaron para detectar la formación de producto por adición de 2,5 µl de solución de detección a todos los pocillos usando el dispositivo Multidrop Combi (mezcla de detección C, mezcla de detección A y mezcla de detección B combinados juntas en una relación 18:1:1, es decir para un volumen total de 6000 µl, se mezclan 5400 µl de mezcla de detección C, 300 µl de mezcla de detección A y 300 µl de mezcla de detección B. Nota: esta solución debe prepararse 2 horas antes de usar). Después de 1 hora de incubación en la oscuridad, se mide la señal de HTRF en el lector de placa Envision ajustado para excitación a 330 nm y detección de emisión doble a 620 nm (Eu) y 665 nm (APC).

Análisis de datos

La pérdida de la señal de HTRF se debe al desplazamiento del PIP3 biotinilado del dominio PH por la conversión dependiente de PI3K de PIP2 en PIP3. Esta pérdida de señal no es lineal con respecto tanto al aumento de producto como al tiempo. Esta detección no lineal tendrá impacto en la precisión de los cálculos de CI_{50} ; por lo tanto, es necesario un factor de corrección para obtener valores de CI_{50} más precisos. Esta corrección se obtiene a partir del ensayo de referencias en los pocillos de la columna 6 y 18 de la placa de ensayo. Todos los datos se calcularon usando la relación de fluorescencia del aceptor (APC) al donador (europio) en cada pocillo de la placa de ensayo. El porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto se calculó como sigue: % de inhibición = $100 \times (\text{relación de fluorescencia} - \text{CtrlB}) / (\text{CtrlA} - \text{CtrlB})$ donde CtrlA = (-) reacción de PI3 quinasa y CtrlB = PI3 quinasa + DMSO. Se calculó entonces una CI_{50} ajustando los datos de % de inhibición a la ecuación: % de inhibición = $\text{mín} + (\text{máx} - \text{mín}) / (1 + ([\text{inhibidor}] / CI_{50})^n)$ donde mín es el % de inhibición sin inhibidor (típicamente 0%), máx es la señal en el control (-) enzima, y n es la pendiente de Hill (típicamente 1). Finalmente, la CI_{50} se convirtió en pCI_{50} ($pCI_{50} = -\log(CI_{50})$), y el valor de pCI_{50} se corrigió usando los controles de placa y la siguiente ecuación: pCI_{50} (corregido) = pCI_{50} (observado) + $\log_{10}((\text{CtrlA} - \text{CtrlB}) / (\text{CtrlB} - \text{CtrlC}))$, donde CtrlA y CtrlB son como se han definido antes y CtrlC = 10 µM PI(3,4,5)P3, 100% de desplazamiento de PI(3,4,5)P3 biotinilado.

ES 2 638 323 T3

Ensayos celulares

Día 1

- Sembrar las células antes de mediodía

- 400 células/pocillos en placas de 384 pocillos de fondo plano transparente (f.v. 48 µl)

5 - La columna 24 recibe solo medio

- Poner en un incubador a 37°C durante la noche

- Placa de compuesto

- Preparar en placas de 384 pocillos de fondo redondo de polipropileno, valoraciones de 20 pt cada una (2x dilución seriada, DMSO en la columna 22 (0,15% f.c. en las células)

10 - 20 µl en el primer pocillo, 10 µl de DMSO en el resto; se toman 10 µl del primer pocillo y se mezclan en el siguiente, se continua a lo largo de la placa (excluyendo la última columna); cerrar con tapa de papel de aluminio y poner a 4°C.

Día 2

15 - Sacar los inhibidores del tampón de lisis (4°C/-20°C) y placas de compuesto (4°C), descongelar sobre el banco; preparar 1x tampón de lavado con Tris (WB) para rellenar el depósito en el lavador de placas y suministro de parte superior del banco (usar MiliQ), encender la centrifuga para dejar enfriar

- Bloquear las placas con MSD

- Preparar 14 ml de solución de bloqueo al 3%/placa (420 mg de bloqueador A en 14 ml de WB), añadir 35 µl/pocillo e incubar a t.a. durante al menos 1 h

20 - Añadir los compuestos (mientras está bloqueado)

- Añadir 105 µl de medio (RPMI con Q, FBS al 10%) por pocillo (682x dilución del compuesto) a cada placa de compuestos

- Añadir 2 µl de dilución de compuesto en cada pocillo en las placas por duplicado

- Poner en el incubador a 37°C durante 30 min

25 - Preparar los lisados

- Preparar el tampón de lisis MSD; para 10 ml añadir 200 µl de solución de inhibidor de proteasa y 100 µl de cada uno de inhibidores de fosfatasa I y II (Conservar sobre hielo hasta que esté listo para usar)

- Retirar las placas después de incubación, aspirar el medio con el lavador de placa, lavar 1x con PBS frío, y añadir 25 µl de tampón de lisis LSD por pocillo; incubar en un agitador a 4°C durante ≥30 min

30 - Ensayo dúplex de AKT

- Lavar las placas (4x con 100 µl/pocillo de WB en el lavador de placas); golpear las placas sobre toalla de papel para secar

- Añadir 20 µl de lisados/pocillo, incubar en un agitador a t.a. durante 1 h

35 - Durante la incubación preparar la detección ab Ab (7,8 ml/placa; 5,2 ml de WB y 2,6 ml de solución de bloqueo con Ab a 3,35 nM); repetir la etapa de lavado como antes

- Añadir 20 µl de Ab/pocillo, incubar en un agitador a t.a. durante 1 h; repetir la etapa de lavado como antes

- Añadir 35 µl/pocillo de 1x tampón de lectura (diluir 4x solución madre en ddH₂O, 20 ml/placa), leer inmediatamente

- Análisis

40 - Observar todos los puntos de datos en cada concentración de compuesto

- Los puntos de datos desde la mayor concentración de inhibidor deben ser iguales o mayores que 70% del control de DMSO

- Las determinaciones de CI50 por duplicado deben estar dentro de 3 veces unas de otras

- Y mín debe ser mayor que cero; si ambos mín están marcados en rojo (>35 min) entonces el compuesto se indica como inactivo (CI50= > la dosis más alta). Si solo un mín está marcado en rojo, pero todavía ≤50, entonces CI50 como se indica.

5 - Cualquier punto de dato igual o mayor que 30% fuera de la curva no se considerará.

Referencias adicionales:

Los compuestos de la presente invención también se pueden ensayar para determinar su actividad inhibidora en PI3K α , PI3K δ , PI3K β y PI3K γ de acuerdo con la publicación de patente internacional nº WO2009/039140.

10 Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta invención son útiles como inhibidores de la PI3 quinasa en mamíferos, en particular seres humanos, que lo necesiten.

15 Está incluido en la descripción un método para tratar enfermedades asociadas con la inhibición de la PI3 quinasa, en particular: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares, y otras afecciones que requieren la modulación/inhibición de la PI3 quinasa, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula (I) también proporcionan un método para tratar los estados patológicos indicados antes debido a su capacidad para actuar como inhibidores de PI3. El fármaco se debe administrar a un paciente que lo necesite por cualquier vía convencional de administración, incluyendo, pero no limitado a intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

20 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas farmacéuticas convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se usan vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. Igualmente, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerol, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente, pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosis. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación será en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión acuosa o no acuosa.

Las preparaciones farmacéuticas se hacen siguiendo técnicas convencionales de un químico farmacéutico que implican mezcla, granulación y compresión, cuando es necesario, para la formación de comprimidos, o mezcla, llenado y disolución de los ingredientes, según sea adecuado, para dar los productos orales o parenterales deseados.

35 Las dosis de los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención en una unidad de dosificación farmacéutica como se ha descrito antes, será una cantidad eficaz, no tóxica, seleccionada preferiblemente del intervalo de 0,001 - 100 mg/kg de compuesto activo, preferiblemente 0,001 - 50 mg/kg. Cuando se trata a un paciente humano que necesita un inhibidor de PI3K, la dosis seleccionada se administra preferiblemente de 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección y de forma continua por infusión. Las unidades de dosis orales para la administración oral contienen preferiblemente de 0,05 a 3500 mg de compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosis inferiores. Sin embargo, la administración parenteral, en dosis altas, también se puede usar cuando es segura y conveniente para el paciente.

45 Las dosis óptimas para administrar las pueden determinar fácilmente los expertos en la materia, y variará con el inhibidor de PI3 quinasa particular que se use, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de la enfermedad. Factores adicionales que dependen del paciente particular que se está tratando harán que sea necesario ajustar la dosis, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta, y tiempo de administración.

50 El método de esta descripción de inducción de actividad inhibidora de la PI3 quinasa en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesite dicha actividad una cantidad moduladora/inhibidora de la PI3 quinasa eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para usar como un inhibidor de la PI3 quinasa.

55 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para usar como un inhibidor de PI3 que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares, que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la invención se administran de acuerdo con la presente invención.

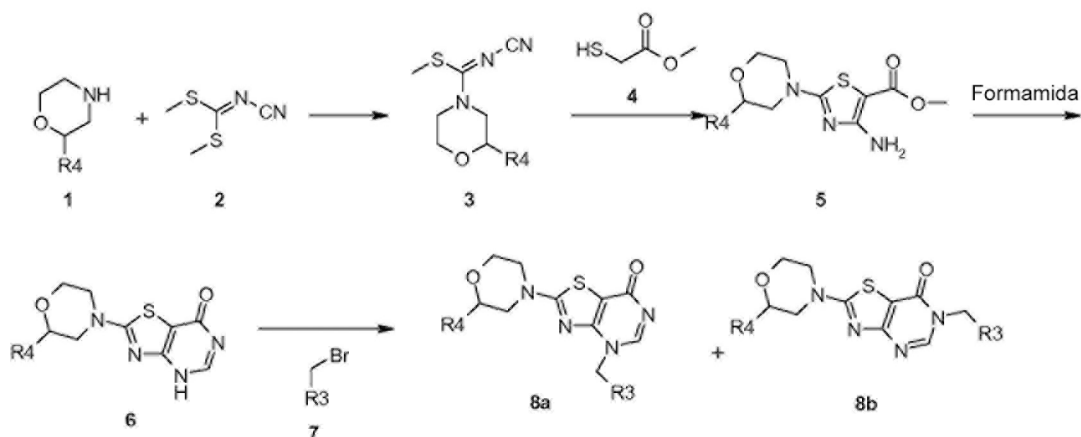
15 Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden coadministrar con principios activos adicionales, que incluyen compuestos que se sabe que son útiles cuando se usan en combinación con un inhibidor de PI3 quinasa.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción precedente, puede usar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse solo ilustrativos y no limitantes del alcance de la invención de ninguna forma.

Detalles experimentales

Los derivados descritos en la presente memoria se prepararon o se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas:

Esquema 1

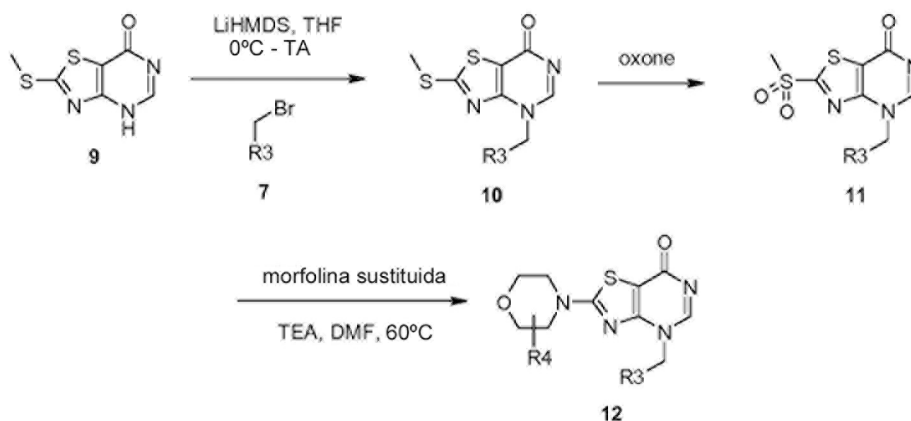


25

La morfolina, morfolinas 2-sustituidas o 2,6-disustituidas 1 pueden reaccionar con cianoditioimidocarbonato de dimetilo (2) para dar los N-ciano-carbimidatoatos de metilo 3, que ciclan con el mercaptoacetato de metilo (4) para formar los 4-amino-1,3-tiazol-5-carboxilatos de metilo 5. El calentamiento térmico de 5 en formamida a 150 °C durante 1-3 días dependiendo de la escala de la reacción, o con irradiación de microondas a 200 °C durante de 30 min a 1 h, genera las [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-onas 6. La desprotonación de 6 con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LiHMDS) o cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl), o el complejo de LiHMDS y (iPrMgCl) en tetrahidrofurano anhidro (THF) a 0°C, seguido de N-alkilación con bromuro de bencilo sustituido o bromuro de heteroarilo 7, da el producto deseado 8a, o una mezcla de 8a y 8b, que se pueden separar por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice o por HPLC de fase inversa.

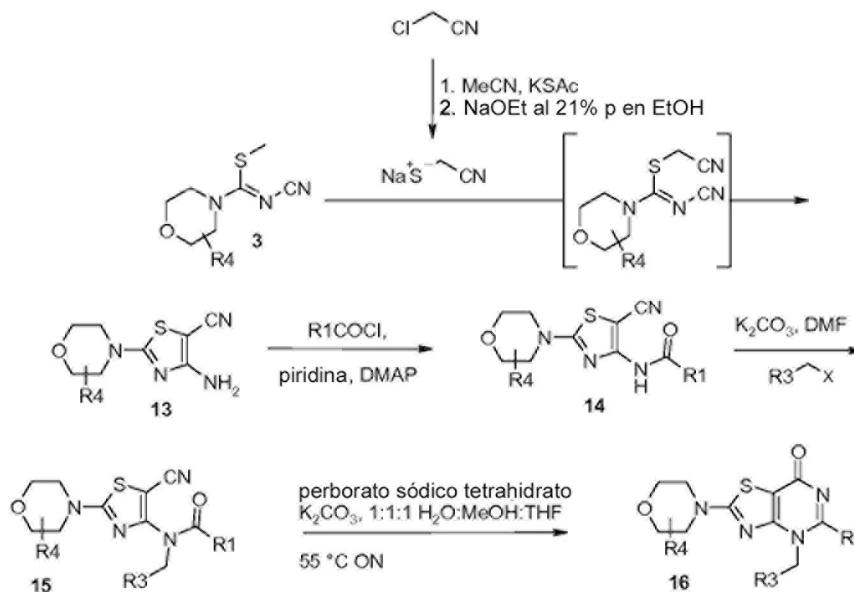
35

Esquema 2



La vía alternativa para preparar esta clase de compuesto es empezar a partir de la 2-(metiltio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (9) (ref. Wobig, D. *Liebigs Annalen der Chemie* 1989, 4 409-411). De forma similar, la N-alquilación con bromuro de bencilo sustituido o bromuro de heteroarilo, da el producto deseado 10, o una mezcla de 10 y su regioisómero, que se pueden separar por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice. El metiltioéter de 10 se oxida con Oxone a la sulfona 11, que después se sustituye con la morfolina sustituida en presencia de trietilamina (TEA) en DMF, DMA o NMP para dar los productos deseado 12.

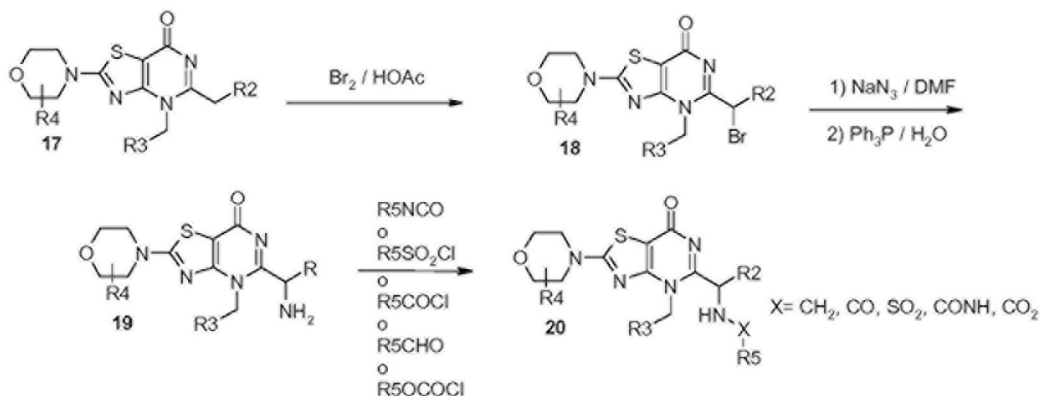
Esquema 3



10

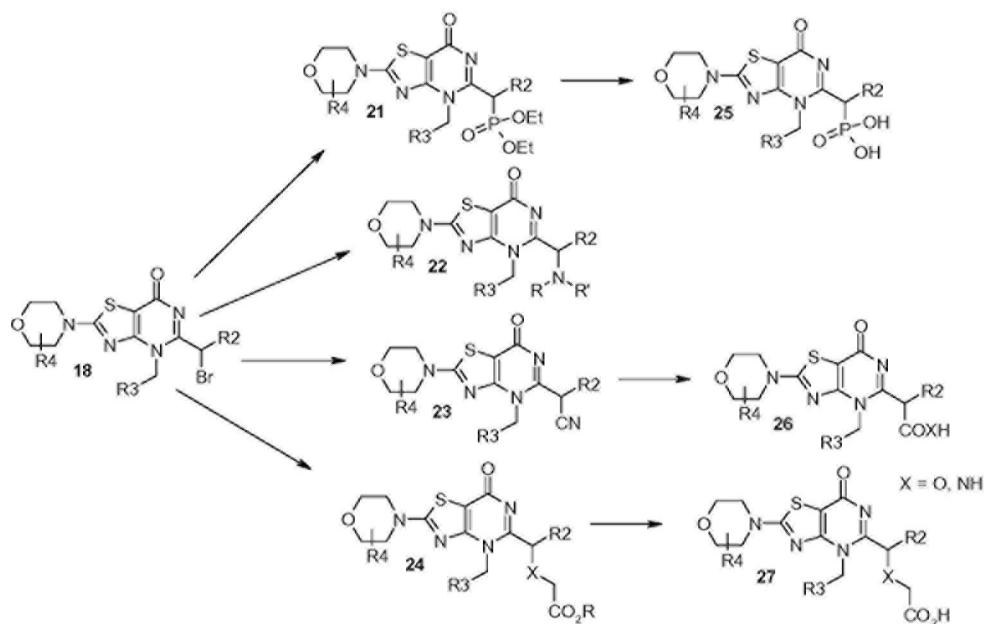
Los 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilos de estructura 13 también pueden servir como un material de partida útil para preparar compuestos de esta clase. Como se muestra en el esquema 3, los N-ciano-carbimidatoatos de metilo 3 se pueden hacer reaccionar con cianometanotiolato sódico en etanol para producir el aminotiazol 13. La posterior acilación del aminotiazol con cloruro de ácido en piridina con una cantidad catalítica de DMAP puede proporcionar entonces el compuesto 14, que se puede alquilar con un haluro de alquilo en presencia de K₂CO₃ en DMF para proporcionar el compuesto de ciclación intermedio 15. La hidrólisis del nitrilo con perborato sódico es seguida de cierre de anillo en una mezcla acuosa de THF y MeOH para dar el compuesto final 16.

Esquema 4



La bromación selectiva de la tiazolopirimidinona intermedia 17 con cantidades estequiométricas de bromo en ácido acético, puede proporcionar el compuesto de bromo intermedio 18 que después se puede hacer reaccionar con NaN₃ en un disolvente polar adecuado tal como DMF seguido de reducción con PPh₃ y agua para dar la amina intermedia 19. La amina 19 se puede hacer reaccionar con isocianatos, cloruros de sulfonilo, cloruros de ácido, aldehídos (con un agente de reducción adecuado) y cloroformiatos para producir las correspondientes ureas, sulfonamidas, amidas, aminas sustituidas y carbamatos, 20.

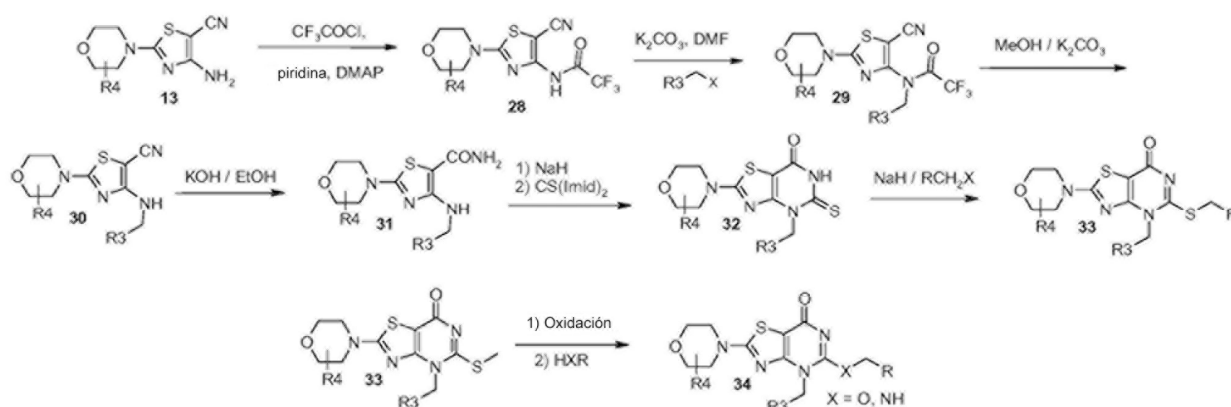
Esquema 5



10

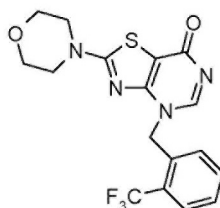
El compuesto de bromo intermedio 18 se puede usar como material de partida para preparar una variedad de derivados descritos en el esquema 5 usando manipulaciones sintéticas convencionales.

Esquema 6

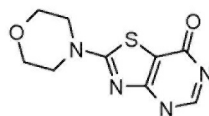


El 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (13) se puede acilar con cloruro de trifluoroacetilo en piridina con DMAP para proporcionar la amida 28. La alquilación con un haluro de bencilo en presencia de K_2CO_3 en DMF, 5 seguido de tratamiento con MeOH/ K_2CO_3 puede proporcionar el análogo amino alquilado 30. La hidrólisis del nitrilo con KOH en un disolvente alcohólico para dar la carboxamida 31 es seguida de reacción con tiocarbonilimidazol en presencia de NaH en DMF para proporcionar el derivado de tiona 32. El posterior tratamiento de la tiona con NaH en un disolvente adecuado tal como DMF seguido de reacción con un haluro de alquilo puede proporcionar los análogos de tioalquilo 33. Alternativamente, los análogos de tiometilo 33 se pueden elaborar adicionalmente por 10 oxidación y reacción con una variedad de nucleófilos para generar compuestos de estructura 34.

Ejemplo 1



Preparación de 2-(4-morfolinil)-4-[[2-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



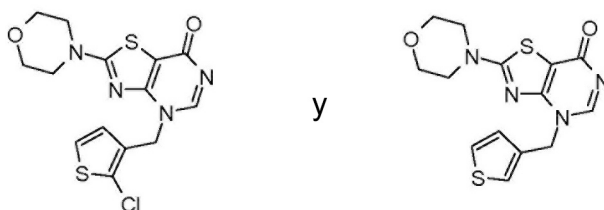
15 a) 2-(4-Morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Un tubo herméticamente cerrado se cargó con 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (4 g, 16,44 mmol) y formamida (40 ml, 1004 mmol). La reacción se calentó a 150°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el sólido se lavó con DCM y MeOH. El sólido se recogió y se secó con vacío para dar 3,65 g (93%) de producto. LCMS (ES) $m/z=239,0$ ($M+H$)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,4 (s ancho, 1H, NH), 8,10 (s, 20 1H) 3,72 (m, 4H). 3,58 (m, 4H).

b) 2-(4-Morfolinil)-4-[[2-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

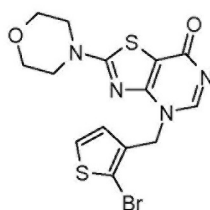
Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0,755 ml, 0,755 mmol) a una suspensión de 2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (90 mg, 0,378 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min antes de añadir 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (0,069 ml, 0,453 25 mmol). La mezcla se calentó hasta t.a. y se agitó durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó en una columna Biotage (MeOH/DCM al 5%) para dar 80 mg (55%) del producto (el regioisómero no deseado (24 mg, 17%) era menos polar en la gel de sílice). LCMS (ES) $m/z=397,0$ ($M+H$)⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,05 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,58 (m, 4H).

Ejemplo 2



Preparación de 4-[(2-cloro-3-tienil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona y 2-(4-morfolinil)-4-(3-tienilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

5 a) 4-[(2-Bromo-3-tienil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

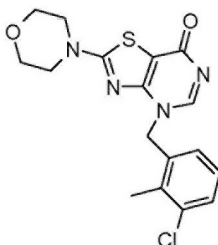


El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos del ejemplo 1 excepto que se substituyó el 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno por el 2-bromo-3-(bromometil)tiofeno. LCMS (ES) $m/z = 413/415$ (M+H); RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,46 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,05 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,83-10 3,81 (m, 4H), 3,80-3,70 (m, 4H).

b) 4-[(2-Cloro-3-tienil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona y 2-(4-morfolinil)-4-(3-tienilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

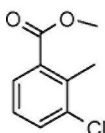
En un tubo de microondas de 5 ml se cargaron 4-[(2-bromo-3-tienil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,121 mmol), cloruro de cobre(I) (24 mg, 0,242 mmol) y N,N-Dimetilformamida (DMF) (2ml). La mezcla de reacción se calentó a 220°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (10%-65% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, TFA al 0,1%) para dar dos productos. El primero que eluía era la 2-(4-morfolinil)-4-(3-tienilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. LCMS (ES) $m/z = 335,0$ (M+H); RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,40 (s, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,90-3,87 (m, 4H), 3,79-3,65 (m, 4H). El segundo que eluía era la 4-[(2-cloro-20 3-tienil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. LCMS (ES) $m/z = 368,9$ (M+H); RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,15 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 6,94 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,89-3,87 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 4H).

Ejemplo 3



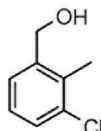
25 Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) 3-Cloro-2-metilbenzoato de metilo



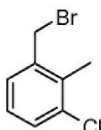
Una disolución de ácido 3-cloro-2-metilbenzoico (1 g, 5,86 mmol) y ácido sulfúrico (0,312 ml, 5,86 mmol) en metanol (5 ml) se cargó en un matraz de fondo redondo. La reacción se agitó a temperatura de reflujo durante la noche y se enfrió a t.a. Se añadió NaOH 1 N para ajustar el pH a 7. La mezcla se diluyó con éter, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó para dar 1,07 g del producto bruto (99%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

b) (3-Cloro-2-metilfenil)metanol



Una disolución de hidruro de litio y aluminio (29,8 ml, 29,8 mmol) en THF se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota una disolución de 3-cloro-2-metilbenzoato de metilo (2,5 g, 13,54 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante media hora, se calentó hasta t.a. y se agitó a t.a. durante 2 horas. Se añadieron agua y NaOH 6 N (4 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto en forma de un sólido blanco (2,0 g, 94%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30-7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

c) 1-(Bromometil)-3-cloro-2-metilbenceno



15

A una disolución de tribromuro de fósforo (0,422 ml, 4,47 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió (3-cloro-2-metilfenil)metanol (2 g, 12,77 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por Biotage (EA/hexano al 5%) para dar el producto (2,0 g, 71%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

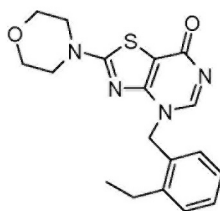
20

d) 4-[(3-Cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1(b) en el ejemplo 1, excepto que se sustituyó el 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno por 1-(bromometil)-3-cloro-2-metilbenceno. LCMS (ES) m/z 377,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ ppm 8,31 (s ancho, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

25

Ejemplo 4

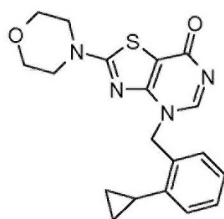


Preparación de 4-[(2-etilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Una mezcla de 4-[(2-bromofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (120 mg, 0,295 mmol), ácido etilborónico (32,7 mg, 0,442 mmol) y fosfato potásico (125 mg, 0,589 mmol) en tolueno (2 ml) se cargó en un tubo de microondas en atmósfera de N₂ seguido de la adición de S-Phos (12,10 mg, 0,029 mmol), y Pd(OAc)₂ (3,31 mg, 0,015 mmol). La mezcla se irradió con microondas a 150°C durante 15 min. Se separó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (5% org ~ 50% org) para dar el producto (60 mg, 58%). LCMS (ES) m/z 357,1 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ ppm 8,50 (s ancho, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 2,71 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

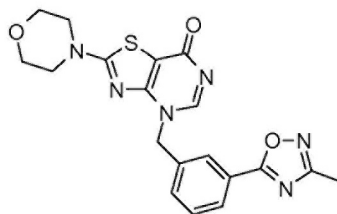
30

35

Ejemplo 5

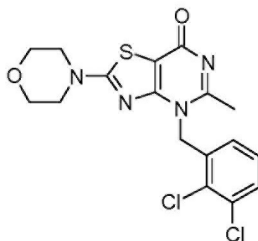
Preparación de 4-[(2-ciclopropilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 4, excepto que se sustituyó el ácido etilborónico por ácido ciclopropilborónico. LCMS (ES) m/z 369,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Ejemplo 6

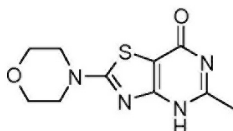
10 Preparación de 4-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (80 mg, 0,336 mmol) en 5 ml de THF, cloruro de isopropilmagnesio (0,168 ml, 0,336 mmol), y LiHMDS (0,672 ml, 0,672 mmol) a 0°C. Después, se añadió 5-[3-(bromometil)fenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol (102 mg, 0,403 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. El análisis de LCMS mostró un pico de producto y material de partida que quedaba
 15 (producto:MP 1,5:1). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. El análisis de LCMS mostró una relación producto:MP = 3:1. Se continuó calentando a 65°C durante otras 2 h. El análisis de LCMS mostró una relación producto:MP = 4:1 con cantidades en trazas del isómero no deseado. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM al 5%) en gel de sílice para dar el producto contaminado con material de partida sin reaccionar. El producto bruto se disolvió en 200 ml de DCM y se lavó con NaOH 1 N (50 ml). El análisis
 20 por TLC mostró que no quedaba MP. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 90 mg del producto en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 7

Preparación de 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

25 a) 5-Metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



Una mezcla de anhídrido acético (4 ml, 42,4 mmol), ácido acético (2,00 ml) y 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-

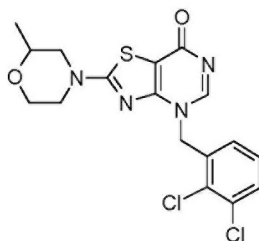
carboxamida (200 mg, 0,876 mmol) se agitó a 60°C durante 3h, después se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo, etanol (2,000 ml) y NaOH 6 N (2 ml, 12,00 mmol) se irradió (Uwave) a 120°C durante 30 min, después se acidificó con HCl 6 N a pH ~5. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la 5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (175 mg, 79%). LC/MS: MS(ES⁺) m/e 253 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s, 3H) 3,54 -3,59 (m, 4H), 3,69 -3,75 (m, 4H) 12,34 (s ancho, 1H).

b) 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Una disolución de 5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (75 mg, 0,297 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1,5 ml) se agitó a 0°C durante 15 min, después se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (446 μl, 0,446 mmol, 1,0 M en THF) y se continuó agitando durante 30 min. Se añadió bromuro de 2,3-diclorobencilo (86 mg, 0,357 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La agitación adicional a 65°C durante 2 h completó la reacción dando como resultado una mezcla del producto deseado y el regioisómero. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto, 4-[(2,3-diclorofenil)metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (28 mg, 23%).

15 LC/MS: MS(ES⁺) m/e 411 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,44 (s, 3H) 3,52 (m, 4H) 3,64 -3,72 (m, 4H) 5,60 (s, 2H) 6,90 (d, *J*=7,3 Hz, 1H) 7,33 (m, 1H) 7,64 (d, *J*=8,0 Hz, 1H).

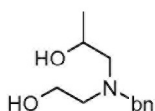
Ejemplo 8



Preparación de (*rac*)-4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

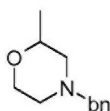
20 Método A

a) 1-[(2-hidroxi)etil](fenilmetil)amino]-2-propanol



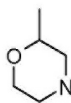
Se mezclaron 2-(bencilamino)etanol (9,06 g, 60 mmol) y óxido de propileno (6,96 g, 120 mmol) en un tubo herméticamente cerrado y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche. El exceso de óxido de propileno se evaporó a vacío para dar el residuo diol, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

b) 4-Bencil-2-metilmorfolino



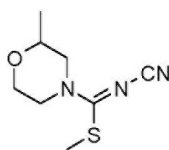
El residuo de diol mencionado antes se disolvió en dioxano (50 ml). Se añadieron KOH (10,08 g, 180 mmol) y tri(3,6-dioxahéptil)amina (200 mg, 0,6 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Después se añadió poco a poco cloruro de tosilo (12,58 g, 66 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 4 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua, salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (8,0 g, 75%, dos etapas). LC-MS: 192 (MH⁺).

c) Hidrocloruro de 2-metilmorfolino



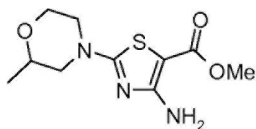
A una disolución de 4-bencil-2-metilmorfolino (7 g, 36,6 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se añadió K_2CO_3 (15,2 g, 73,2 mmol) y clorurocarbonato de α -cloroetilo (10,4 g, 73,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en metanol (200 ml) y se agitó durante la noche. Se separó el disolvente. El residuo se lavó con diclorometano. La filtración dio el producto deseado en forma de un sólido blanco (4,2 g, 84%). RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,76 (ancho, 1H), 9,63 (ancho, 1H), 3,91-3,71 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,88 (ancho, 1H), 2,61 (ancho, 1H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H); LC-MS: 102 (MH^+).

d) N-Ciano-2-metilmorfolino-4-carbimidotioato de metilo



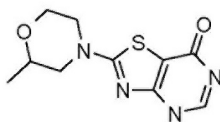
Una mezcla de hidrocloruro de 2-metilmorfolino (1,0 g, 9,9 mmol), cianocarbonylthioate de dimetilo (1,45 g, 9,9 mmol) y carbonato sódico (0,2 g, 1,9 mmol) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (1,25 g, 63%). LC-MS: 200 (MH^+).

e) 4-Amino-2-(2-metilmorfolino)tiazol-5-carboxilato de metilo



Una mezcla de N-ciano-2-metilmorfolino-4-carbimidotioato de metilo (1,2 g, 6 mmol), 2-mercaptoacetato de metilo (0,64 g, 6 mmol) y trietilamina (1,2 g, 12,0 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró para dar el producto deseado (bruto, 1,4 g, 93%). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,81 (ancho, 2H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 3H), 3,28-3,14 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LC-MS: 258 (MH^+).

f) 2-(2-Metilmorfolino)tiazol[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



La disolución de 4-amino-2-(2-metilmorfolino)tiazol-5-carboxilato de metilo (1,4 g, 5,4 mmol) en formamida (5 ml) se agitó a 200°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el producto deseado (1,0 g, 73%). RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,42 (ancho, 1H), 8,09 (s, 1H), 3,93-3,82 (m, 3H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,16 (m, 3H); LC-MS: 253 (MH^+).

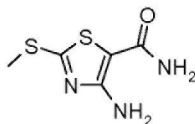
g) 4-(2,3-Diclorobencil)-2-(2-metilmorfolino)tiazol[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Se añadió LiHMDS (0,9 N, 2,7 ml, 2,4 mmol) a una disolución de 2-(2-metilmorfolino)tiazol[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (300 mg, 1,2 mmol) en THF (6,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió 1-(bromometil)-2,3-diclorobenceno (285 mg, 1,2 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un sólido (210 mg, 43%). RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,82 ~ 3,75 (m, 2H), 3,56 ~ 3,52 (m, 2H), 3,26 ~ 3,16 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LC-MS:

411 (MH⁺).

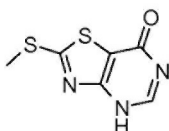
Método B

a) 4-Amino-2-(metiltio)tiazol-5-carboxamida



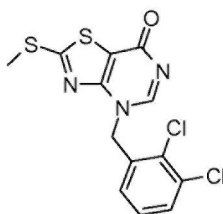
5 Una mezcla de (Z)-cianocarbonimidoditioato de metilo y potasio (10,0 g, 58,7 mmol) y 2-cloroacetamida (6,04 g, 64,6 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metóxido sódico (3,49 g, 64,6 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). El precipitado formado se recogió por filtración. El precipitado se lavó más con agua y se secó a vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo (3,372 g, 10 30%). RMN ¹H (300 MHz, d6-DMSO) δ 6,96 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); LC-MS: 190 (MH⁺).

b) 2-(Metiltio)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



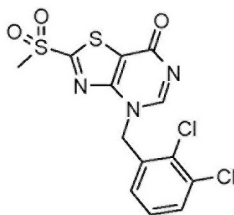
Una mezcla de 4-amino-2-(metiltio)tiazol-5-carboxamida (3,37 g, 17,8 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se lavó más con agua y se secó a vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo (2,978 g, 84%). RMN ¹H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,83 (ancho, 1H), 8,26 (s, 1H), 2,80 (s, 3H); LC-MS: 200 (MH⁺).

c) 4-(2,3-Diclorobencil)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



20 A una suspensión de 2-(metiltio)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (2,978 g, 14,94 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se añadió gota a gota LiHMDS (18,3 ml, 16,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 3 horas y se añadió gota a gota 1-(bromometil)-2,3-diclorobenceno (3,946 g, 16,44 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 x 20 cm, elución DCM : MeOH = 30:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,671 g, 13%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,33 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,26 ~ 7,16 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,74 (s, 3H); LC-MS: 358 (MH⁺); IR (película fina): 3073, 2986, 1651, 1619, 1598, 1426, 1384, 1221, 1055 cm⁻¹.

d) 4-(2,3-Diclorobencil)-2-(metilsulfonyl)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



30

A una disolución de 4-(2,3-diclorobencil)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (660 mg, 1,842 mmol) en THF

(150 ml) y agua (60 ml) a 0-5°C se añadió Oxone (6,8 g, 11,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Después de eliminar el THF a presión reducida, el precipitado formado se recogió por filtración y el precipitado se lavó más con agua, éter y se secó a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (574 mg, 80%). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,53 (ancho, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,35 ~ 7,24 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); LC-MS: 390 (MH⁺); IR (película fina): 3027, 3008, 2925, 1649, 1602, 1488, 1461, 1424, 1405, 1335 cm⁻¹.

e) 4-(2,3-diclorobencil)-2-(2-metilmorfolino)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Una mezcla de trietilamina (2 gotas), hidrócloruro de 2-metilmorfolino (16 mg, 0,154 mmol) y 4-(2,3-diclorobencil)-2-(metilsulfonyl)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (20 mg, 0,051 mmol) en DMF se agitó a 60°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución DCM : MeOH = 20:1) para dar el producto deseado (8 mg, 38%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 7,63 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,16 (s, J= 6,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,88 (dd, J= 12,3, 2,7 Hz, 1H), 3,77 (ancho, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H), 1,13 (d, J= 5,7 Hz, 3H); LC-MS: 411 (MH⁺); IR (película fina): 2976, 2920, 2855, 2360, 1627, 1605, 1555, 1495, 1444 cm⁻¹.

Los siguientes compuestos en la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 1 o ejemplo 6.

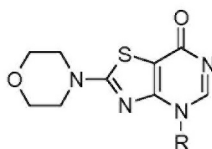
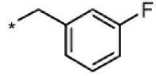
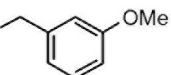
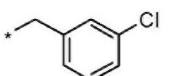
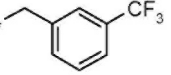
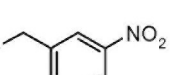
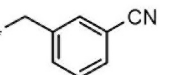
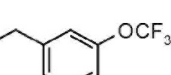
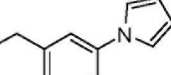
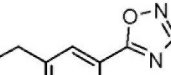
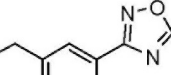
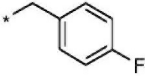
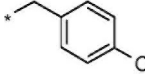
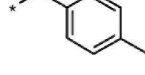
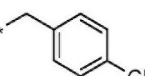
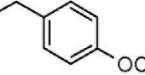
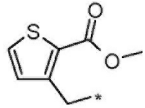
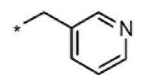
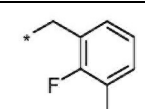
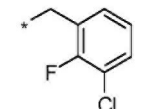
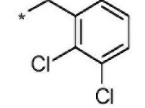
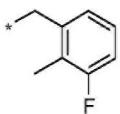
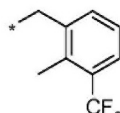
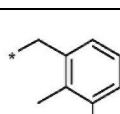
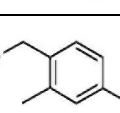
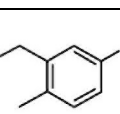
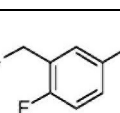

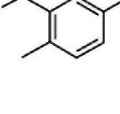
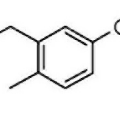
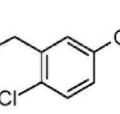


Tabla de datos espectrales

Ejemplo	R	Nombre	Datos
9	bencilo	2-(4-morfolinil)-4(fenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 329,1 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,55-3,61 (m, 4H)
10		4-[(2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 343,1 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,41 (s, 3H)
11		4-[(2-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 347,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ₁) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,03-7,24 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,65 (m, 4H)
12		4-[(2-clorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 363,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ₁) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,63 (m, 4H)
13		4-[(2-bromofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 407,9 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ₁) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,63 (m, 4H)
14		4-[(3-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES ⁺) m/z 343 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,28 (s, 3H) 3,60 - 3,64 (m, 4H) 3,70 - 3,76 (m, 4H) 5,29 (s, 2H) 7,13 (d, J=7,1Hz, 1H) 7,18 - 7,29 (m, 3H) 8,68 (s, 1H)

Ejemplo	R	Nombre	Datos
15		4-[[3-(3-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 347 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,57 - 3,65 (m, 4H) 3,69 - 3,76 (m, 4H) 5,35 (s, 2H) 7,17 (m, 1H) 7,26 (d, J=7,6Hz, 1H) 7,29 - 7,35 (m, 1H) 7,37 - 7,47 (m, 1H) 8,69 (s, 1H)
16		4-[[3-(3-(metiloxi)fenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 359 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,59 - 3,66 (m, 4H) 3,70 - 3,76 (m, 7H) 5,31 (s, 2H) 6,89 (m, 1H) 6,99 (d, J=7,8Hz, 1H) 7,02 - 7,06 (m, 1H) 7,28 (m, 1H) 8,73 (s, 1H)
17		4-[[3-(3-clorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 363 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,57 - 3,63 (m, 4H) 3,69 - 3,75 (m, 4H) 5,32 (s, 2H) 7,37 - 7,42 (m, 3H) 7,56 (s, 1H) 8,64 (s, 1H)
18		2-(4-morfolinil)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 397 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,60 (m, 4H) 3,68 - 3,77 (m, 4H) 5,42 (s, 2H) 7,62 (m, 1H) 7,70 (d, J= 7,8 Hz, 1H) 7,76 (d, J= 7,8 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H) 8,81 (s, 1H)
19		2-(4-morfolinil)-4-[[3-(3-nitrofenil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 374,0 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,24-8,22 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 5,37(s, 2H), 3,88-3,85 (m, 4H), 3,70- 3,65 (m, 4H).
20		3-{2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil}benzocnitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,59 (s an., 4H) 3,69 - 3,76 (m, 4H) 5,37 (s, 2H) 7,58 (t, J= 7,83 Hz, 1H) 7,79 (dd, J=13,14, 7,83 Hz, 2H) 7,98 (s, 1H) 8,62 (s, 1H); LC/MS: MS(ES ⁺) m/e 354 (MH ⁺).
21		2-(4-morfolinil)-4-[[3-((trifluorometil)oxi)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,58 (s an., 4H) 3,71 (t, J=4,80 Hz, 4H) 5,36 (s, 2H) 7,33 (d, J= 7,83 Hz, 1H) 7,41 - 7,46 (m, 1H) 7,47 - 7,54 (m, 2H) 8,61 (s, 1H); LC/MS: MS(ES ⁺) m/e 413 (MH ⁺).
22		2-(4-morfolinil)-4-[[3-(1H-pirrol-1-il)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 394,0 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,50 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,07- 7,02 (m, 2H), 6,39-6,38 (m, 2H), 5,41(s, 2H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 4H),
23		4-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 410,8 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,24-8,20 (m, 2H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,87-3,84 (m, 4H), 3,69-3,67 (m, 4H), 2,50 (s, 3H).
24		4-[[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 410,9 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,50 (ancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 3,88-7,65 (m, 8H).

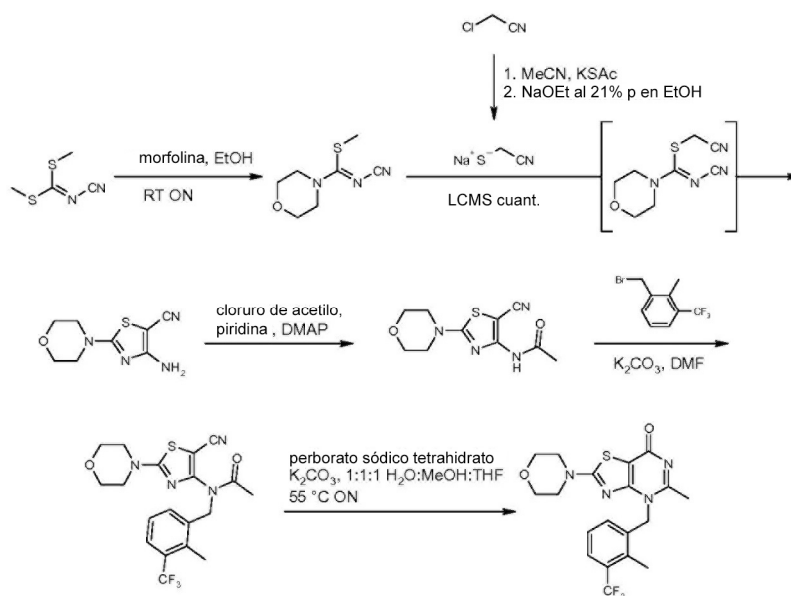
Ejemplo	R	Nombre	Datos
25		4-[(4-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 347 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,61 (m, 4H) 3,70 - 3,77 (m, 4H) 5,33 (s, 2H) 7,20 (m, 2H) 7,52 (dd, J= 8,6, 5,6 Hz, 2H) 8,74 (s, 1H)
26		4-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 363 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,59 (m, 4H) 3,69 - 3,75 (m, 4H) 5,33 (s, 2H) 7,41 - 7,50 (m, 4H) 8,70 (s, 1H);
27		4-[(4-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 343 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3H) 3,61 (m, 4H) 3,70 - 3,78 (m, 4H) 5,29 (s, 2H) 7,17 (d, J= 7,8 Hz, 2H) 7,33 (d, J=7,8 Hz, 2H) 8,71 (s, 1H);
28		4-[[2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil]benzonnitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,57 (s an., 4H) 3,68 - 3,74 (m, 4H) 5,44 (s, 2H) 7,61 (d, J=8,34 Hz, 2H) 7,85 (d, J=8,34 Hz, 2H) 8,80 (s, 1H); LC/MS: MS(ES ⁺) m/e 354 (MH ⁺).
29		2-(4-morfolinil)-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,59 (s an., 4H) 3,68 - 3,76 (m, 4H) 5,36 (s, 2H) 7,37 (d, J= 7,83 Hz, 2H) 7,57 (d, J=8,84 Hz, 2H) 8,64 (s, 1H); LC/MS: MS(ES ⁺) m/e 413 (MH ⁺).
30		3-[[2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil]-2-tiofenocarboxilato de metilo	LCMS (ES) m/z = 393,0 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,91 (s, 1H), 7,53 (d, J= 4,8Hz, 1H), 7,13 (d, J= 4,8Hz, 1H), 5,82(s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89-3,78 (m, 4H), 3,80-3,68 (m, 4H),
31		2-(4-morfolinil)-4-(3-piridinilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 410,8 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,74-8,70 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54-8,50 (m, 1H), 7,86- 7,83 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 4H).
32		4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 361,0 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,05- 7,03 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,87- 3,85 (m, 4H), 3,67-3,65 (m, 4H), 2,31 (s, 3H),
33		4-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 381,0 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 5,34(s, 2H), 3,87-3,85 (m, 4H), 3,66-3,63 (m, 4H),
34		4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 397 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,50 - 3,58 (m, 4H) 3,68 (m, 4H) 5,48 (s, 2H) 7,19 (d, J= 7,8 Hz, 1H) 7,36 (m, 1H) 7,64 (d, J=8,1 Hz, 1H) 8,61 (s, 1H);

Ejemplo	R	Nombre	Datos
35		4-[(3-fluoro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 361,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,18(m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,63 (m, 4H)
36		4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 411,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,50 (s, 3H)
37		4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 377,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,31 (s an., 1H), 7,43 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,43 (s, 3H)
38		4-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 361,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,10(m, 1H), 6,89-6,98 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)
39		4-[(5-fluoro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 361,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,35 (s, 3H)
40		4-[(2-fluoro-5-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 361,1 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,62 (s an., 1H), 7,16 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,32 (s, 3H)
41		4-[(2,5-dimetilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 357,1 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,50 (s an., 1H), 7,13 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)
42		4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 411,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,18 (s an., 1H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,62 (m, 4H)
43		4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 431,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,70 (s an., 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,67 (m, 4H)
44		4-[(2-cloro-5-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 381,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,64 (m, 4H)

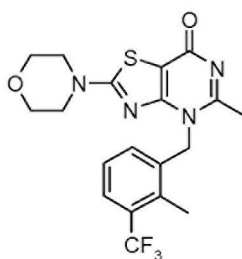
Ejemplo	R	Nombre	Datos
45		4-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 415,0 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 9,04 (s, 1H), 7,94-7,91(m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,88-3,85 (m, 4H), 3,80-3,65 (m, 4H),
46		4-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES+) m/e 381 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,59 (m, 4H) 3,71 (m, 4H) 5,37 (s, 2H) 7,30 (m, 1H) 7,47 (m, 1H) 7,62 (m, 1H) 8,65 (s, 1H)
47		4-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 397 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 3,56 (m, 4H) 3,67 - 3,72 (m, 4H) 5,41 (s, 2H) 7,43 - 7,49 (m, 1H) 7,52 (d, J= 2,5 Hz, 1H) 7,53 - 7,56 (m, 1H) 8,61 (s, 1H)
48		4-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 397 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,60 (m, 4H) 3,69 - 3,76 (m, 4H) 5,32 (s, 2H) 7,44 (dd, J= 8,3, 2,0 Hz, 1H) 7,64 (d, J= 8,3 Hz, 1H) 7,81 (d, J= 2,0 Hz, 1H) 8,70 (s, 1H);
49		4-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LC/MS (ES ⁺) m/e 381 (MH ⁺); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,62 (m, 4H) 3,70 - 3,77 (m, 4H) 5,32 (s, 2H) 7,42 (m, 1H) 7,48 - 7,54 (m, 1H) 7,79 (dd, J=12, 2,2 Hz, 1H) 8,75 (s, 1H)
50		2-(4-morfolinil)-4-[(2,3,4-trifluorofenil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 383,0 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,64 (m, 4H)
51		4-(3-cloro-2,4-difluorobenzil)-2-morfolinotiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 399,0 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,65 (m, 4H)
52		4-[[2,4-difluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 395,0 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 8,18 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 3,65 (m, 4H)
53		2-(4-morfolinil)-4-[(2,4,6-trifluorofenil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 383,0 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 8,21 (s, 1H), 6,74 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,64 (m, 4H)
54		2-(4-morfolinil)-4-(2-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z = 379,1 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,88-7,80(m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,41- 7,38 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,84- 3,81 (m, 4H), 3,65-3,62 (m, 4H).
56		4-[(4-bromo-1-naftalenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 459,0 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 8,38 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,62 (m, 4H)

Ejemplo	R	Nombre	Datos
57		2-(4-morfolinil)-4-(1-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 379,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,90-8,00 (m, 4H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,65 (m, 4H)
58		4-(1-benzotien-7-ilmetil)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 385,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,62 (m, 4H)

Esquema 7. Preparación del ejemplo 59



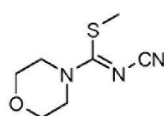
Ejemplo 59



5

Preparación de 5-metil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

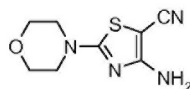
a) N-ciano-4-morfolinocarbimidatoato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 3 litros equipado con un agitador mecánico, se cargó con cianoditioimidocarbonato de dimetilo (200 g, 1368 mmol). El material sólido se recogió en etanol (2279 ml) y se agitó hasta disolución completa. Después se añadió morfolino (119 ml, 1368 mmol) al matraz mediante una probeta y el agitador mecánico se ajustó a una velocidad enérgica para la agitación durante la noche de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se recogió y se secó mediante filtración por succión durante la noche para dar el N-ciano-4-morfolinocarbimidatoato de metilo sólido blanco puro (212,5 g, 1147 mmol, 84% de rendimiento) en

forma de un sólido blanco (RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,70 (s, 3H) 3,61 -3,66 (m, 4H) 3,74 -3,79 (m, 4H)).

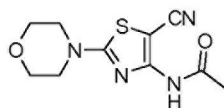
b) 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo.



En un matraz Erlenmeyer de 2 litros equipado con un agitador mecánico se añadió tioacetato potásico (123 g, 1080 mmol). El sólido se recogió en acetonitrilo (864 ml) y a esta suspensión se añadió cloroacetonitrilo (68,3 ml, 1080 mmol). Precaución: la reacción genera calor significativo según la escala y el acetonitrilo hervirá si el ClCH₂CN se añade demasiado rápido. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, dejando que se enfríe a temperatura ambiente desde su calentamiento inicial. La disolución de la reacción después se filtró para separar la mayor parte del KCl formado en la reacción inicial en un matraz con filtro de 4 litros. La disolución transparente naranja oscuro resultante después se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 litros para la siguiente etapa.

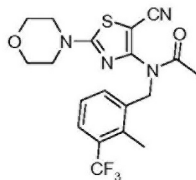
La disolución se trató con una disolución etanólica de etóxido sódico al 21% en peso (403 ml, 1080 mmol) (en cuatro (4) porciones mediante probeta) y se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró la barra agitadora magnética y se añadió el N-ciano-4-morfolinocarbimidotioato de metilo sólido (200 g, 1080 mmol) a la suspensión. La reacción se equipó con un agitador mecánico y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la conversión al material deseado por LCMS, a la reacción se añadió NaOH 0,5 N (vertido en ~1,5-2 litros) y se agitó mecánicamente durante 30 minutos adicionales para proporcionar un precipitado fino. El precipitado se recogió por filtración con succión y se lavó con 2 litros de EtOH para dar el 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (116,5 g, 554 mmol, 51,3% de rendimiento) en forma de un sólido de color crema pálido (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,38 -3,42 (m, 4H) 3,64 -3,69 (m, 4H) 6,82 (s, 2H).

c) N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida.



En un matraz de fondo redondo de 5 litros equipado con un agitador mecánico, se añadió 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (200g, 951 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (23,24g, 190 mmol). Los sólidos se recogieron en piridina (2000 ml) y a esta disolución se añadió cloruro de acetilo (74,7 g, 951 mmol) mediante un embudo de adición. La reacción se calentó a 80°C y se vigiló por LCMS la conversión al producto. Tras completarse la conversión (~2 horas), la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se concentró hasta una suspensión, posteriormente se diluyó con una mezcla de disolución de NaOH 0,1 N (2 litros) y metanol (140 ml). La mezcla se agitó rápidamente usando un agitador mecánico durante ~ 15 min, después el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar la N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida (218,2 g, 778 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón (RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,04 (s, 3H) 3,40 -3,53 (m, 4H) 3,62 -3,77 (m, 4H) 10,88 (s, 1H)).

d) N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-N-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]acetamida.



En un matraz de fondo redondo de 1 litro que contenía una suspensión agitada de N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida (20,0 g, 79 mmol) y K₂CO₃ (23,01 g, 166 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (250 ml) se añadió 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benzoceno (20,06 g, 79 mmol). La reacción se calentó a 90°C y se mantuvo a 90°C durante 3 h. El análisis por LC/MS en este punto indicaba producto predominantemente, de modo que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). Las capas se separaron y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, y después se concentraron para dar la N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-N-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]acetamida (27,1 g, 63,8 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite residual que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,11 (s, 3H) 2,36

(s, 3H) 3,43 -3,52 (m, 4H) 3,64 -3,74 (m, 4H) 4,99 (s, 2H) 7,33 (t, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,43 (d, $J=7,58$ Hz, 1H) 7,60 (d, $J=7,83$ Hz, 1H)

c) 5-metil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona.

En un matraz de fondo redondo de 2 litros equipado con una barra agitadora magnética, la N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-N-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]acetamida (42,5 g, 100 mmol), perborato sódico tetrahidrato (46,2 g, 300 mmol), y carbonato potásico (27,64 g, 200 mmol) se suspendieron en metanol (233 ml), tetrahidrofurano (THF) (233 ml), y agua (233 ml) y la mezcla resultante se calentó a 55°C y se agitó durante la noche a 55°C.

La reacción se vigiló por LC/MS, que indicaba que predominaba el producto y el consumo del material de partida. La disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato (700 ml) y agua (700 ml), y después se extrajo. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo adicional (500 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. Este material se cromatografió en ~1 kg de gel de sílice eluida con $\text{CHCl}_3/(\text{NH}_3$ en metanol 2 M) [de 100% CHCl_3 a 95:5] para proporcionar 3 fracciones: 98-B1-1 (8,0 g) y 98-B1-2 (16,3 g) y 98-B1-3 (1,0 g). Las fracciones 98-B1-2 y 98-B1-3 requerían purificación adicional por HPLC preparativa usando las condiciones citadas a continuación:

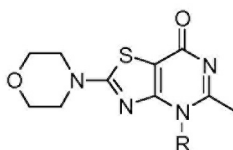
Luna C18(2) 10 μm 101 x 250 mm
 A= Formiato amónico acuoso 300 mM (pH 4)
 B = acetonitrilo
 55:45 - A:B
 400 ml/min
 uv 254nm

La purificación y tratamiento proporcionó 13,6 g de un sólido blanquecino con pureza por HPLC de 99,2 %. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,31 (s, 3H) 2,49 (s, 3H) 3,38 -3,58 (m, 4H) 3,58 -3,85 (m, 4H) 5,56 (s, 2H) 6,84 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,35 (t, $J=7,96$ Hz, 1H) 7,63 (d, $J=7,83$ Hz, 1H).

25 Recristalización de lotes combinados (para proporcionar 1 lote de partículas uniforme):

Se combinaron varios lotes que totalizaban 41,6 g en CHCl_3 (200 ml) y etanol (1,2 litros) en un matraz de fondo redondo de 3 litros. Se separaron los componentes volátiles de la disolución para separar la mayor parte del CHCl_3 y después se calentó a 60°C tras lo cual el material precipitó de la disolución (nota: el material precipitó de la disolución más rápido que el intento previo de cristalización y los cristales parecían más pulverulentos comparado con los intentos previos de cristalización). La mezcla se agitó a 60°C en evaporador rotatorio durante 30 min, después se enfrió, se filtró y se aisló el sólido. Proporcionó 33,6 g de 5-metil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona, en forma de un sólido con un tono amarillo después de secar a peso constante. El examen con microscopio indicaba que el material era cristalino.

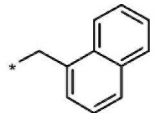
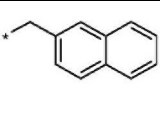
Los siguientes compuestos de la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 7.



35

Tabla de datos espectrales

Ejemplo	R	Nombre	Datos
60		4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 391,1 (M+H)+, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3-d_1) δ ppm 7,38 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)
61		[(3,4-diclorofenil)metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,51 (s, 3H) 3,60 (s an., 4H) 3,68-3,78 (m, 4H) 5,55 (s, 2H) 7,26 (dd, $J=8,3, 2,27$ Hz, 1H) 7,64 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,66 (d, $J=2,0$ Hz, 1H); LC/MS: MS(ES^+) m/e 411 (MH^+),

62		5-metil-2-(4-morfolinil)-4-(1-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 393,2 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d1) δ ppm 8,00 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 2,63 (s, 3H)
63		5-metil-2-(4-morfolinil)-4-(2-naftalenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 393,2 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d1) δ ppm 7,80-7,90 (m, 3H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,75 (s, 3H)

Los siguientes compuestos en la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 8, método A.

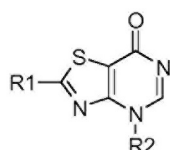
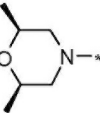
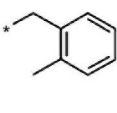
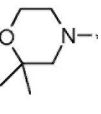
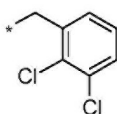
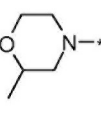
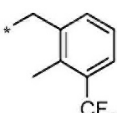


Tabla de datos espectrales

Ejemplo	R ₁	R ₂	Nombre	Datos
64			2-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-4-[(2-metilfenil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-one	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,29-7,06 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 3,90-3,66 (m, 4H), 2,87 (t, 2H, J = 10,2 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,27 (d, 6H, J=6,0 Hz), LCMS (ES) m/z 371,1 (M+H) ⁺
65			4-(2,3-diclorobencil)-2-(2,2-dimetilmorfolino)-5-metiltiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	RMN ¹ H (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,71 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,51 (s an., 2H), 3,43 (s, 2H), 1,12 (s, 6H); LC-MS: 425 (MH ⁺),
66			2-(2-metil-4-morfolinil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)-fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	RMN ¹ H (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,87 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,76 (ancho, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,20 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,10 (t, J = 6,3 Hz, 3H); LC-MS: 425 (MH ⁺).

5

Los siguientes compuestos en la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 8, método B.

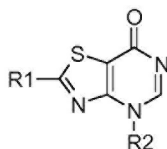
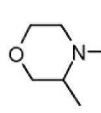
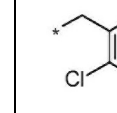
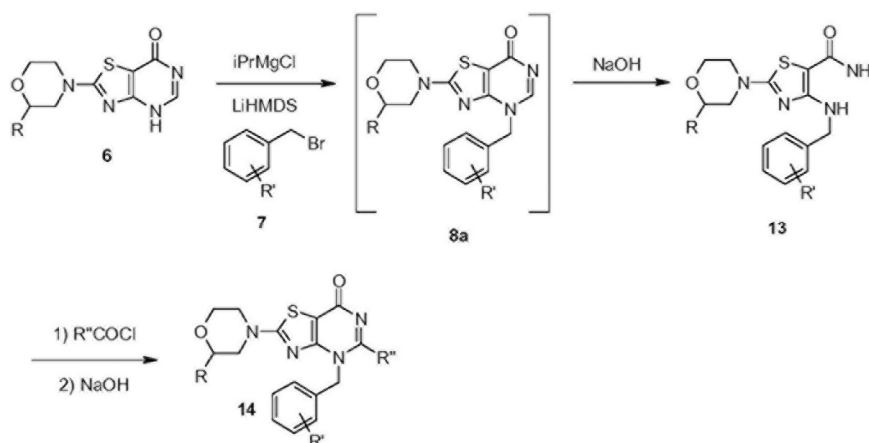


Tabla de datos espectrales

Ejemplo	R ₁	R ₂	Nombre	Datos
67			4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-(3-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ □ 8,35 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,81-3,48 (m, 5H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: 411 (MH ⁺)

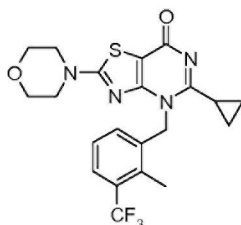
68			4-[(2,3-diclorofenil)metil]-2-[2-(hidroximetil)-4-morfolinil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	RMN ¹ H (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,92~3,52 (m, 3H), 3,52~3,37 (m, 4H), 3,24~3,02 (m, 2H); RMN ¹ H (300 MHz, d ₆ -DMSO+D ₂ O) δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,94~3,78 (m, 3H), 3,57~3,40 (m, 4H), 3,24 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,08~3,00 (m, 1H); LC-MS: 427 (MH ⁺).
69			4-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il}-2-morfolinocarboxilato de etilo	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: 469 (MH ⁺).

Esquema 8. Preparación del ejemplo 70 (Método A)



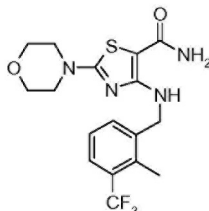
La N-alkilación regioselectiva de la tiazolopirimidinona 6 se lleva a cabo en condiciones de 1 eq. de cloruro de 5 isopropilmagnesio (*i*PrMgCl) seguido de 2 eq. de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LiHMDS) en tetrahidrofurano anhidro (THF) a 0°C. La adición de un bromuro de bencilo sustituido 7 da el producto deseado 8a, que se hidroliza con NaOH ac. para formar la amida 13. El tratamiento del producto 13 bruto con varios cloruros de acilo seguido del cierre de anillo in situ con o con ayuda de base, proporciona el producto final tiazolopirimidinones 14.

Ejemplo 70



Preparación de 5-ciclopropil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (Método A)

a) 4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



- 5 Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,679 ml, 3,36 mmol) a una suspensión de 2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (0,8 g, 3,36 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) a 0°C. Se añadió LiHMDS (3,36 ml, 3,36 mmol). El baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, se enfrió a 0°C. Se añadió 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (1 g, 3,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. El análisis de LCMS mostró la reacción muy limpia. Se añadió NaOH (1,12 ml, 6,72 mmol, 6 N). La mezcla
- 10 resultante se calentó a 60°C durante 1 h (se puede añadir MeOH para acelerar la reacción). El análisis de LCMS mostró la hidrólisis casi completa. Se añadió agua, se formó un sólido de color crema, se filtró, se lavó con agua y se secó con alto vacío a 50°C para dar 1,58 g de producto, que puede contener sal inorgánica.

LCMS (ES) $m/z=401,0$ ($M+H$)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 (m, 1H), 7,57 (m, 2H) 7,36 (m, 1H), 6,54 (s, 2H, NH₂), 4,64 (d, J=6,4Hz), 3,68 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

- 15 b) 5-ciclopropil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

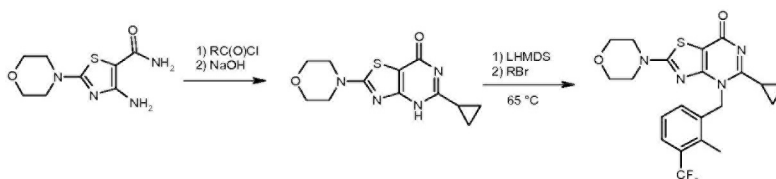
Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,137 ml, 1,498 mmol) a una suspensión de 4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (300 mg, 0,749 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (7 ml) a -20°C. La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante la noche. El análisis de LCMS mostró la reacción de acilación completa. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron NaOH (0,400 ml, 2,4

20 mmol, 6 N) y etanol (0,50 ml), la mezcla de reacción se volvió transparente. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadieron 2 eq. adicionales de base y se completó la reacción de ciclación. La mezcla de reacción se recogió en DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice de 25 mm, que se eluyó con MeOH en DCM al 0-9% para dar 90 mg del ejemplo 70 en forma de un sólido. LC/MS: MS(ES+) m/e 451 (MH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 -0,92 (m, 2H), 0,98 -1,07 (m, 2H), 1,86 -1,97 (m,

25 1H), 2,51 (s, 3H), 3,45 -3,56 (m, 4H), 3,63-3,73 (m, 4H), 5,76 (s, 2H), 6,92 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,64 (d, J=7,8 Hz, 1H).

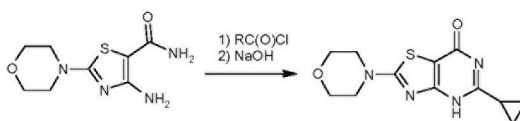
Preparación de 5-ciclopropil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (Método B)

Esquema 9. Preparación del ejemplo 70 (Método B)



30

a) 5-ciclopropil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



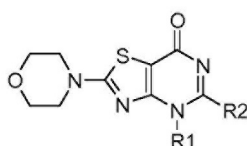
- A una disolución de 4-amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,15 g, 0,657 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,075 ml, 0,821 mmol). La mezcla se agitó
- 35 a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. Al residuo resultante se añadió etanol (1 ml) y NaOH 6 N (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se acidificó con HCl 6 N (0,7 ml) a pH ~5. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío para dar la 5-ciclopropil-2-(4-

morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona bruta. (90 mg, 49%); LC/MS: MS (ES⁺) m/e 279 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 -1,06 (m, 4H), 1,95 (ddd, *J*=10,6, 2,0, 1,8 Hz, 1H) 3,53 -3,59 (m, 4H) 3,68 -3,76 (m, 4H) 12,56 (s ancho, 1H).

b) 5-ciclopropil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

- 5 Una disolución de 5-ciclopropil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,180 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1000 µl) se agitó a 0°C durante 15 min, después se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (359 µl, 0,359 mmol) en THF y se continuó agitando durante 30 min. Se añadió 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (54,6 mg, 0,216 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (300 µl) y la mezcla se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el regioisómero mayoritario, 5-ciclopropil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (Ejemplo 70). (9 mg, 11%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 451 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 -0,92 (m, 2H), 0,98 -1,07 (m, 2H), 1,86 -1,97 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,45 -3,56 (m, 4H), 3,63 -3,73 (m, 4H), 5,76 (s, 2H), 6,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos en la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 70, método A.

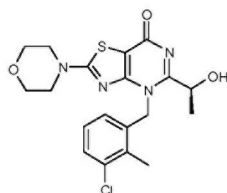


15

Ejemplo	R ₁	R ₂	Nombre	Datos
71			4-(3-cloro-2-metilbencil)-5-ciclopropil-2-(2,2-dimetilmorfolino)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z=417,2/418,8 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,36 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> =8,0, 7,6 Hz, 1H) 7,36 (m, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =6,63 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,06-1,57 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 1H),
72			4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-ciclobutil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 431,0(M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 7,34 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 1H)
73			5-[2-(metiltio)etil]-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 486,2 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 7,63 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H)
74			4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[2-(metiltio)etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 452,9(M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 1) δ ppm 7,38 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H)
75			4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-etil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z =405,2 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,35 (d, 1H, <i>J</i> =8Hz), 7,08 (dd, 1H, <i>J</i> =8Hz, 7,6 Hz), 6,47 (d, 1H, <i>J</i> =8 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,58-3,51 (m, 4H), 2,63-2,57 (q, 2H, <i>J</i> =7,6 Hz), 2,48 (s, 3H), 1,33-1,28 (t, 3H, <i>J</i> =7,6 Hz).
76			5-etil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z =439,2 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (d, 1H, <i>J</i> =8Hz), 7,25-7,20 (dd, 1H, <i>J</i> =8 Hz, 7,6 Hz), 6,75 (d, 1H, <i>J</i> =8 Hz), 5,50 (s, 2H), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,57-3,55 (m, 4H), 2,61-2,59 (q, 2H, <i>J</i> =7,2 Hz), 2,54 (s, 3H), 1,35-1,31 (t, 3H, <i>J</i> =7,2 Hz).

Ejemplo	R ₁	R ₂	Nombre	Datos
77			4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-5-(fenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z =501,1 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,62-7,60 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,33-7,20 (m, 6H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=8 Hz), 5,36 (s, 2H), 3,97 (s,2H),3,78-3,76 (m, 4H), 3,55-3,51 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).
78			4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(fenilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z =467,0 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,37-7,23 (m, 6H), 7,10-7,06 (tr, 1H, J=8 Hz), 6,48-6,46 (d, 1H, J=8 Hz), 5,33 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).
79			4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-5-fenil[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z =487,2 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,62-7,60 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,60-7,25 (m, 6H), 6,97-6,95 (d, 1H, J=8 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 80



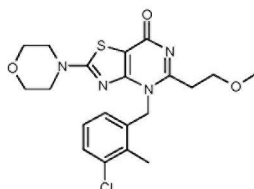
Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(1S)-1-hidroxi-etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

5 A una disolución de 4-[[3-cloro-2-metilfenil]metil]amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (200 mg, 0,545 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2000 µl) se añadió acetato de (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetil (164 mg, 1,090 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se agitó a 60°C durante 3 h.

Se añadió a la mezcla hidróxido sódico (454 µl, 2,73 mmol) y metanol (0,5 ml). Después de 30 min, la mezcla se acidificó a (pH ~ 5) con HCl 6 N y después se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa y posteriormente se convirtió en la sal de HCl para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(1S)-1-hidroxi-etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (14 mg, 6%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 421 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 (d, J=6,3 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,53 -3,62 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 4,57 (q, J=6,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 6,51 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H).

15

Ejemplo 81

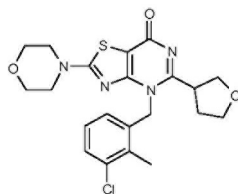


Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[2-(metiloxi)etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Se añadió cloruro de 3-metoxipropionilo (66,8 mg, 0,545 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (400 µl) a una disolución de 4-[[3-cloro-2-metilfenil]metil]amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (1000 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con metanol y se concentró. Al residuo se añadió metanol (1 ml) seguido de NaOH 6 N (1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se neutralizó (pH ~ 8) con HCl 6 N y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. El producto puro se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones se neutralizaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fracciones combinadas se concentraron para separar el acetonitrilo y el agua restante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar la 4-

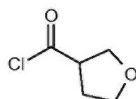
[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[2-(metiloxi)etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (14 mg, 12%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 435 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,44 (s, 3H), 2,80 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,62 -3,72 (m, 6H), 5,57 (s, 2H), 6,51 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (d, J=7,8 Hz, 1H).

5

Ejemplo 82

Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahydro-3-furanoil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) Cloruro de tetrahydro-3-furanocarbonilo



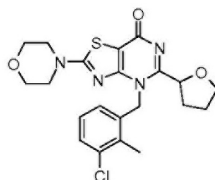
10

A una disolución de ácido tetrahydro-3-furanocarboxílico (500 mg, 4,31 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,131 ml, 12,92 mmol), seguido de 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano se separaron a vacío para proporcionar el cloruro de tetrahydro-3-furanocarbonilo bruto (575 mg, 99%).

15 b) 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahydro-3-furanoil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

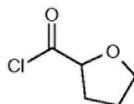
A una disolución de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (1,2 ml) se añadió cloruro de tetrahydro-3-furanocarbonilo (73,4 mg, 0,545 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (200 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con metanol y se concentró.

20 Al residuo en metanol (1200 µl) se añadió NaOH 6 N (2 equiv). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 h y después se acidificó (pH ~5) con HCl 6 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahydro-3-furanoil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (11 mg, 9%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 447 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,01 - 2,09 (m, 1H), 2,39 -2,48 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,18 -3,30 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,76 -3,85 (m, 4H), 3,87 -3,98 (m, 3H), 3,98 - 4,05 (m, 1H), 5,50 - 5,67 (m, 2H), 6,40 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,39 (d, J=7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 83

Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahydro-2-furanoil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

30 a) Cloruro de tetrahydro-2-furanocarbonilo



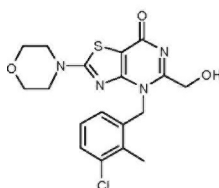
A una disolución de ácido tetrahydro-2-furanocarboxílico (1 g, 8,61 mmol) en diclorometano (DCM) (17,22 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,02 ml, 34,4 mmol), seguido de 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 30 min, y después se separó el exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano para proporcionar el cloruro de tetrahidro-2-furanocarbonilo bruto. (1,15 g, 99%).

b) 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahidro-2-furanoil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (1000 µl) se añadió cloruro de tetrahidro-2-furanocarbonilo (73,4 mg, 0,545 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (400 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se añadió cloruro de tetrahidro-2-furanocarbonilo adicional (1 equiv.) y la mezcla se irradió (Uwave) durante 15 min a 90°C. La mezcla se inactivó con metanol, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahidro-2-furanoil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (18 mg, 15%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 447 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 -1,91 (m, 1H), 1,94 -2,05 (m, 2H), 2,35 -2,42 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,55 -3,60 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,76 m, 1H), 3,84 (qm, 1H), 4,79 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,52 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,37 (d, J=8,1 Hz, 1H).

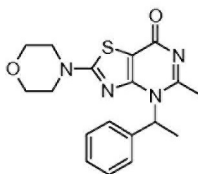
Ejemplo 84



15 Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(hidroximetil)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

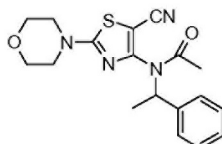
A una disolución de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (1 g, 2,73 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (20 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,586 ml, 5,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol y se concentró. Al residuo resultante en metanol (12 ml) se añadió NaOH 6 N (0,9 ml, 5,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, después se acidificó (~pH 5) con HCl 1 N. El disolvente se separó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(hidroximetil)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (250 mg, 22%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 407 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,51 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 4,32 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,64 (t, J=5,6 Hz, 1H, OH), 6,51 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 85



Preparación de 5-metil-2-(4-morfolinil)-4-(1-feniletil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) *N*-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-*N*-(1-feniletil)acetamida



30

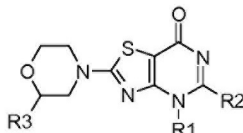
Se añadió NaH (43,6 mg, 1,090 mmol) a una suspensión de *N*-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida (250 mg, 0,991 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (8 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió gota a gota (1-bromoetil)benceno (183 mg, 0,991 mmol). *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción casi se había completado.

35 Se añadió EtOAc y se lavó con H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La separación del disolvente seguido de cromatografía en columna ultrarrápida en una columna de 25 g de sílice, que se eluyó con EtOAc/hexano al 50% dio 300 mg de sólido pegajoso/espumoso amarillo claro como producto.

b) 5-Metil-2-(4-morfolinil)-4-(1-feniletil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Una mezcla de N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-N-(1-feniletil)acetamida (300 mg, 0,842 mmol), perborato sódico tetrahidrato (129 mg, 0,84 mmol), metanol (3 ml) y agua (3,00 ml) se calentó a 55°C durante 2 h. La reacción se volvió transparente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de 25 g de sílice, que se eluyó con MeOH en DCM al 0-6% para dar 90 mg de producto en forma de un sólido blanco. LCMS (ES) m/z=357,3 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,4-7,2 (m, 5H), 6,4 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 2,43 (s ancho, 3H), 2,01 (d, J=6,4 Hz).

Los siguientes compuestos de la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 8 y ejemplo 81.

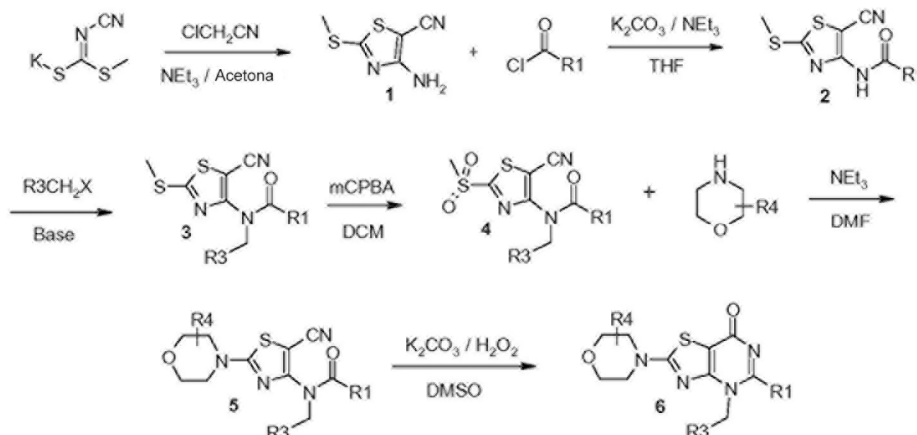


10

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	Nombre	Datos
86			Me	5-(1-metiletil)-2-(2-metil-4-morfolinil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 467,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,63 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,65 (m, 4H), 2,91 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,26 (m, 6H), 1,16 (m, 1H)
87			H	5-(hidroximetil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 441,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 2,49 (s, 3H)
88			H	5-(1-metiletil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 453,1 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,63 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,36 (m, 6H), 1,20 (m, 1H)
89			H	5-(fluorometil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 443,0 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,62 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,29 (d, J=46,8 Hz, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 2,53 (s, 3H)
90			H	4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(fluorometil)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 409,2 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,37 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,30 (d, J=46,8Hz, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,48 (s, 3H)

Los siguientes tres compuestos de la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema 10.

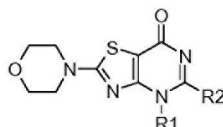
Esquema 10



La sal de potasio del cianoditiocarbamato de metilo se hace reaccionar con cloroacetnitrilo en acetona en presencia de trietilamina para dar el aminotiazol 1. La acilación con un cloruro de ácido en presencia de base en THF proporciona el derivado acilaminotiazol 2 que después se alquila con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado tal como THF o DMF en presencia de base (NaH o K_2CO_3) para proporcionar el compuesto 3. La oxidación del sulfuro a sulfona, seguido del desplazamiento con una morfolina sustituida proporciona el compuesto 5 que se puede convertir en los productos finales (6) en presencia de peróxido de hidrógeno básico en DMSO.

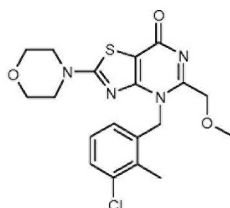
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	Nombre	Datos
91		Me	Me	[(3,4-diclorofenil)metil]-metil-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 426,8 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,43 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,01 (d, 1H), 3,85-3,62 (m, 4H), 3,26 (t an., 1H), 2,94 (t, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).
92		Me	Me	5-metil-2-(2-metil-4-morfolinil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 439,1 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,61 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,01 (d, 1H), 3,85-3,62 (m, 4H), 3,26 (t an., 1H), 2,90 (t, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,23 (d, 3H).
93		Me	Me	4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-metil-2-(2-metil-4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 404,9 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,34 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,85-3,62 (m, 4H), 3,28 (t an., 1H), 2,91 (t, 1H), 2,42 (s, 6H), 1,25 (d, 3H).

10 Los siguientes compuestos en la tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 70, método B.



Ejemplo	R ₁	R ₂	Nombre	Datos
94		H	4-[2-(2-metilfenil)etil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona	LCMS (ES) m/z 357,3 (M+H) ⁺ , RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ ppm 7,79 (s an., 1H), 7,16 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,34 (s, 3H)

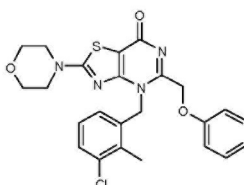
Ejemplo 95



Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiloxi)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de 4-[[3-(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (800 μ l) a 0°C se añadió cloruro de metoxiacetilo (49,7 μ l, 0,545 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiloxi)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (16 mg, 14%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 421 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,49 - 3,54 (m, 4H), 3,57 - 3,65 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,54 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,37 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

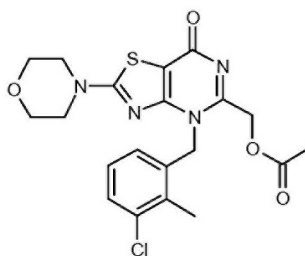
Ejemplo 96



Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(feniloxi)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de 4-[[3-(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1363 μ l) a 0°C se añadió cloruro de fenoxiacetilo (75 μ l, 0,545 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(feniloxi)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (19 mg, 14%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 483 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,29 (s, 3H), 3,52 (t, *J*=4,7 Hz, 4H), 3,67 (t, *J*=4,7 Hz, 4H), 5,07 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,69 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,36 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

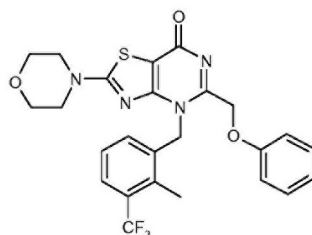
Ejemplo 97



Preparación de acetato de [4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]metilo

A una disolución de 4-[[3-(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (200 mg, 0,545 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2726 μ l) a 0°C se añadió cloruro de acetoxiacetilo (117 μ l, 1,090 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 3h, después se inactivó con metanol y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-5%) seguido de purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar el acetato de [4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]metilo. (49 mg, 20%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 449 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,85 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,54 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,39 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

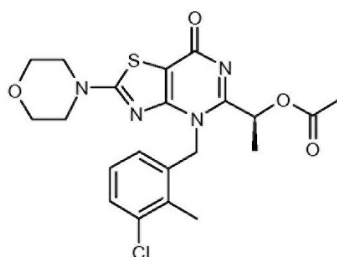
Ejemplo 98



Preparación de 4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino-2-(4-morfolinil)-5-[(feniloxi)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

- 5 A una disolución de 4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,250 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1249 μ l) a 0°C se añadió cloruro de fenoxiacetilo (69,0 μ l, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino-2-(4-morfolinil)-5-[(feniloxi)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (14 mg, 11%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 517 (MH⁺);
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,48 -3,54 (m, 4H), 3,62 -3,71 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 6,85 -6,97 (m, 2H), 7,19 (dd, *J*=8,7, 7,5 Hz, 2H), 7,25 -7,33 (m, 1H), 7,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 99

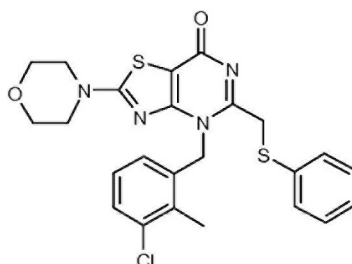


Preparación de acetato de (1S)-1-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]etilo

- A una disolución de 4-[[3-cloro-2-metilfenil]metil]amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1363 μ l) se añadió acetato de (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetilo (82 mg, 0,545 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se añadió acetato de (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetilo adicional (1 equiv.) y se continuó agitando a 60°C durante 2 h. La mezcla se inactivó con metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el acetato de (1S)-1-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]etilo. (11 mg, 9%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 463 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (d, *J*=6,3 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,51 -3,54 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 5,48 -5,61 (m, 2H), 5,69 (q, *J*=6,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,38 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

25

Ejemplo 100

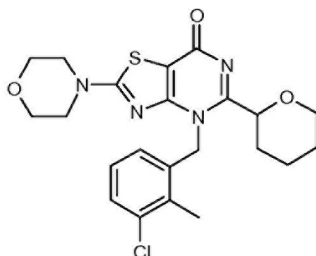


Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino-2-(4-morfolinil)-5-[(feniltio)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de 4-[[3-cloro-2-metilfenil]metil]amino-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1363 μ l) se añadió cloruro de tiofenoxiacetilo (102 mg, 0,545 mmol). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se irradió (Uwave) a 90°C durante 15 min. La mezcla se inactivó con metanol, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(feniltio)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (20 mg, 15%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 499 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,52 -3,59 (m, 4H), 3,62 -3,73 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,21 -7,42 (m, 6H).

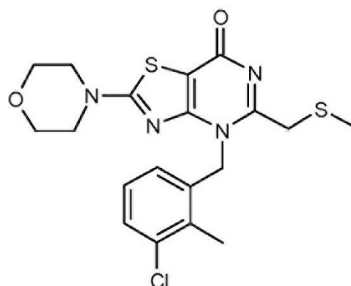
Ejemplo 101



Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-il)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

- 10 A una disolución de 4-[[3-cloro-2-metilfenil]amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (1000 ul) se añadió cloruro de tetrahydro-2H-piran-2-carbonilo (81 mg, 0,545 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (400 ul). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se irradió (Uwave) durante 20 min a 90°C. La mezcla se inactivó con metanol, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-il)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (17 mg, 14%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 461 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s ancho, 3H), 1,62 -1,72 (m, 1H), 1,78 -1,98 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,45 - 3,57 (m, 5H), 3,66 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,81 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,51-5,66 (m, 2H), 6,49 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Hz, 1H).

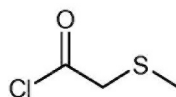
Ejemplo 102



20

Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiltio)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) Cloruro de (metiltio)acetilo



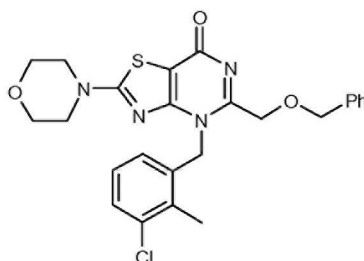
- 25 A una disolución de ácido(metiltio)acético (0,820 ml, 9,42 mmol) en diclorometano (DCM) (18,84 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,30 ml, 37,7 mmol), seguido de 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se separaron el exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano a vacío para proporcionar el cloruro de (metiltio)acetilo bruto. (1,17 g, 99%).

b) 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiltio)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

- 30 A una disolución de 4-[[3-cloro-2-metilfenil]amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,273 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (1000 μl) se añadió cloruro de (metiltio)acetilo (67,9 mg, 0,545 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (400 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se irradió (Uwave) a 90°C durante 15 min. Después de inactivar con metanol, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiltio)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-

7(4H)-ona. (28 mg, 24%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 437 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,51 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,64 - 3,71 (m, 4H), 5,59 (s, 2H), 6,53 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,38 (d, *J*=8,01 Hz, 1H).

Ejemplo 103

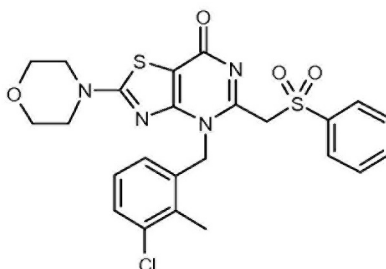


5

Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(fenilmetil)oxi]metil[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el ejemplo 102 sustituyendo el cloruro de (metilitio)acetilo por el cloruro de [(fenilmetil)oxi]acetilo. LCMS (ES) m/z =497,0/499,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,20 (m, 6H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,54-3,51 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 104

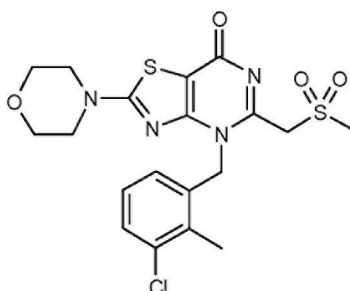


Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(fenilsulfonil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Se añadió 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(feniltio)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (37 mg, 0,074 mmol) en ácido acético (371 μl) a una suspensión agitada de perborato sódico tetrahidrato (45,6 mg, 0,297 mmol) y ácido acético (371 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró. El residuo se recogió en diclorometano/agua y se eluyó a través de un cartucho de HydroMatrix. El eluato se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-[(fenilsulfonil)metil][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (8 mg, 20%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 531 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,42 (s, 3H), 3,49 -3,55 (m, 4H), 3,64 -3,71 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 6,43 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,39 (d, *J*=7,83 Hz, 1H), 7,65 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,75 -7,83 (m, 1H), 7,84 -7,90 (m, 2H).

25

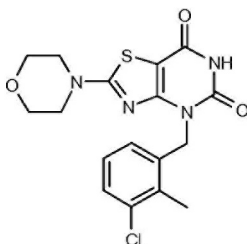
Ejemplo 105



Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metilsulfonyl)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metiltio)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (31 mg, 0,071 mmol) en diclorometano (DCM) (600 μ l) se añadió m-CPBA (31,8 mg, 0,142 mmol) en diclorometano (DCM) (400 μ l) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la disolución se lavó con disolución acuosa de hidrogenosulfito sódico al 5% seguido de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(metilsulfonyl)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (14 mg, 42%); LC/MS: MS(ES+) m/e 469 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,51 -3,55 (m, 4H), 3,65 -3,72 (m, 4H), 4,65 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,50 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,1 Hz, 1H).

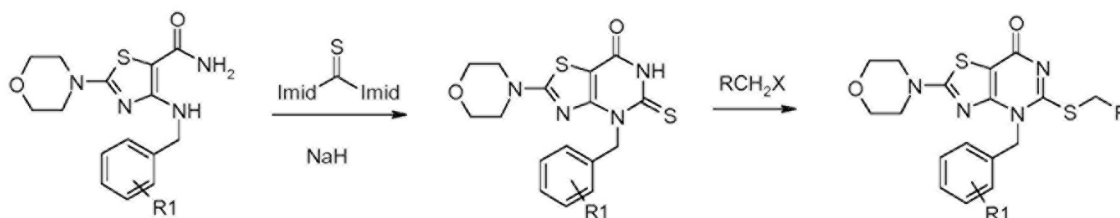
Ejemplo 106



Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona

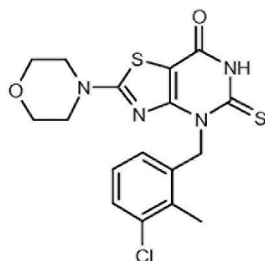
15 A una disolución de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (25 mg, 0,059 mmol) en diclorometano (DCM) (500 μ l) se añadió m-CPBA (13,25 mg, 0,059 mmol) en diclorometano (DCM) (300 μ l) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la disolución se lavó con disolución acuosa de hidrogenosulfito sódico al 5% seguido de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona. (11 mg, 47%); LC/MS: MS(ES+) m/e 393 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,42 (s, 3H), 3,47 - 3,54 (m, 4H), 3,63 -3,71 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,90 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,34 (d, J=7,3 Hz, 1H), 11,37 (s, 1H).

Esquema 11



25

Ejemplo 107

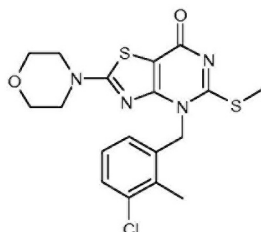


Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-tioxo-5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

Se añadió hidruro sódico (0,447 g, 17,71 mmol) en porciones a una suspensión de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]amino)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,812 g, 2,213 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,183 g, 6,64 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 días, después se inactivó por la adición gota a gota de disolución saturada de NH₄Cl. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se suspendió en agua. El pH se ajustó a aproximadamente 6 por adición de HCl 1 N. El sólido naranja amarillento se

recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno con vacío a 65°C para proporcionar 887 mg del compuesto del título (98% de rendimiento). LC/MS: MS(ES⁺) m/e 409 (MH⁺)

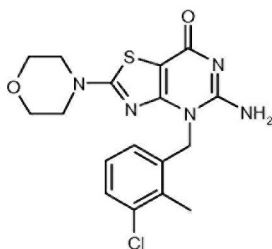
Ejemplo 108



5 Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

En un vial que contenía 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-tioxo-5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (25 mg, 0,061 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (607 μ l) se añadió yoduro de metilo (4,20 μ l, 0,067 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona. (6 mg, 23%); LC/MS: MS(ES⁺) m/e 423 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 6,61 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,38 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

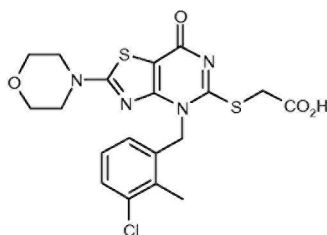
Ejemplo 109



15 Preparación de 5-amino-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

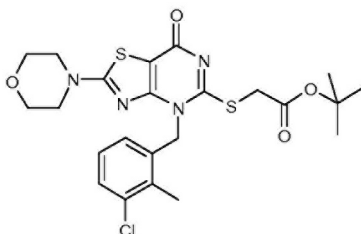
La 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (500 mg, 1,182 mmol) en formamida (8 ml, 201 mmol) se calentó a 192°C y se agitó durante 1 h. La temperatura se aumentó a 198°C y se continuó agitando durante 3 h adicionales. Después de enfriar, se añadió agua y se recogió el precipitado, se lavó con agua, después Et₂O y se secó para dar 437 mg de producto bruto. El material se purificó por HPLC preparativa en una columna Kromasil Silica 5u 60 A 2lx 250 mm, eluyendo con CHCl₃:CH₃OH 95:5 (NH₃ 2 M) a 20 ml/min y se recogió la fracción a aproximadamente 7,2 min. Se obtuvo la 5-amino-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (151 mg, 0,380 mmol, 32,1% de rendimiento) a partir del producto bruto en forma de un polvo blanquecino. LC/MS (ES) m/z =392,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,36 (d, *J*=7,83 Hz, 1H), 7,16 (t, *J*=7,96 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,51 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 4H), 3,42 (t, *J*=4,80 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H)

Ejemplo 110



Preparación de ácido {[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]tio}acético

a) {[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]tio}acetato de 1,1-dimetiletilo



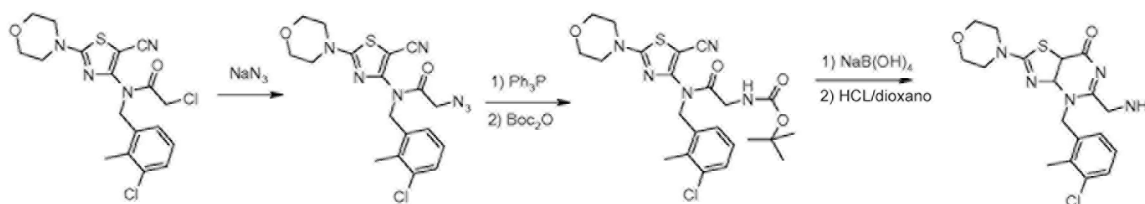
5

A una disolución de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-tioxo-5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (Ejemplo 107) (150 mg, 0,367 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) en un vial de centelleo de 20 ml agitado a t.a., se añadió hidruro sódico (27,8 mg, 1,100 mmol). Después de agitar a t.a. durante 10 minutos, se añadió bromoacetato de 1,1-dimetiletilo (0,108 ml, 0,734 mmol) y la mezcla de reacción se tapó. Después de la
10 adición se formó inmediatamente un precipitado y la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión espesa casi sólida. Una parte del sólido se comprobó por LC/MS que indicó que la reacción había avanzado aproximadamente al 80%. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se diluyó con 15 ml de agua. El sólido amarillo-naranja se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno con vacío a 65°C durante dos horas para proporcionar 182 mg de sólido que se usó sin más purificación en la siguiente etapa LC/MS (ES) m/z =524
15 (M+H).

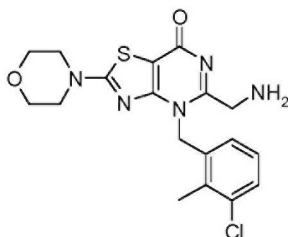
b) Ácido {[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]tio}acético

A una disolución de {[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]tio}acetato de 1,1-dimetiletilo (182 mg, mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) en un vial de centelleo de 20 ml agitado a t.a., se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). Después de agitar a t.a. durante 5 h, el análisis de LC/MS indicaba
20 la conversión completa al ácido. Se separó a vacío el DCM/TFA y el residuo resultante se recogió en DCM. Los intentos de extraer el producto deseado en disolución de NaOH 1 N condujeron a emulsiones, de modo que el pH se ajustó a 2 y la capa de DCM se concentró y se añadió agua al residuo, y el sólido resultante se aisló por filtración y después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna prep de 30 mm eluyendo con un gradiente de 25% a 55% de AcCN a lo largo de 12 minutos. LC/MS (ES) m/z =467 (M+H); RMN ¹H (400 MHz,
25 CDCl₃) δ ppm 7,35 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

Esquema 12



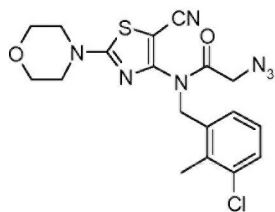
Ejemplo 111



30

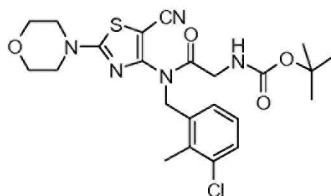
Preparación de 5-(aminometil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) 2-azido-N-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida



A una disolución de 2-cloro-N-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida (200 mg, 0,470 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 59) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) se añadió azida sódica (92 mg, 1,410 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h antes de diluir en 100 ml de EtOAc y se lavó con 20 ml de H₂O dos veces. La capa orgánica se concentró para dar 200 mg del producto bruto (99%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC/MS (ES) *m/z* =432,2 (M+H).

b) (2-[(3-cloro-2-metilfenil)metil][5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]amino)-2-oxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



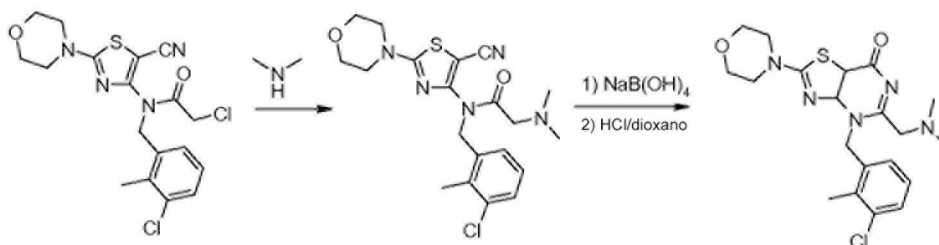
10

A una disolución de 2-azido-N-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida (300 mg, 0,695 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y H₂O (2 ml) se añadió Ph₃P (547 mg, 2,084 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h antes de separar el disolvente. Al residuo se añadieron 50 ml de DCM y 20 ml de NaHCO₃ (sat.), seguido de Boc₂O (0,323 ml, 1,389 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 17 h. La capa orgánica se concentró y se purificó en una columna de sílice para dar el compuesto del título, 150 mg. (43%) LC/MS (ES) *m/z* =505,9 (M+H).

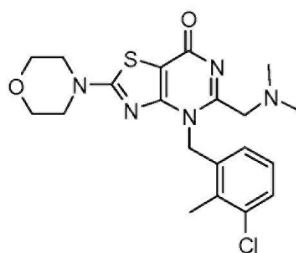
c) 5-(aminometil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de (2-[(3-cloro-2-metilfenil)metil][5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]amino)-2-oxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (150 mg, 0,296 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5,00 ml) se añadió perborato sódico tetrahidrato (137 mg, 0,889 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h y después se diluyó en 100 ml de EtOAc. Después de lavar con 100 ml de H₂O, la capa orgánica se concentró y se diluyó en 10 ml de DCM, al que se añadió HCl 4 M en dioxano (0,371 ml, 1,482 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 17 h. Una cuarta parte del material bruto se purificó por HPLC y después se trató con HCl (6 N) para dar el compuesto del título, 9 mg (26%). LC/MS (ES) *m/z* =406,4 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,42-7,40 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 5,65 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,68-3,62 (m, 4H), 2,52 (s, 3H).

Esquema 13

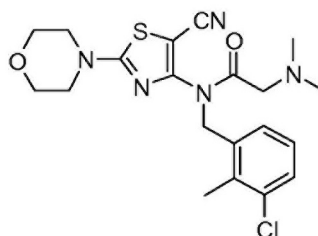


Ejemplo 112



Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(dimetilamino)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

5 a) N^1 -[(3-cloro-2-metilfenil)metil]- N^1 -[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]- N^2,N^2 -dimetilglicinamida



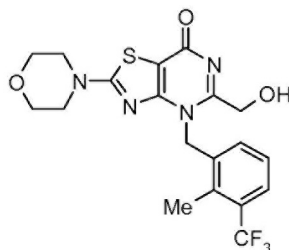
A una disolución de 2-cloro-N-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida (100 mg, 0,235 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 111) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) se añadió dimetilamina (0,588 ml, 1,176 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 10 30 min. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (100 ml x 2). La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. (88%)

b) 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-[(dimetilamino)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de N^1 -[(3-cloro-2-metilfenil)metil]- N^1 -[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]- N^2,N^2 -dimetilglicinamida (50 mg, 0,115 mmol) en metanol (2,0 ml) y agua (2 ml) se añadió perborato sódico tetrahidrato (53,2 mg, 0,346 15 mmol) a t.a. La mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla se diluyó en 50 ml de EtOAc y se lavó con H₂O (20 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título, 18 mg. (34%) LCMS (ES) m/z = 434,3 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,41-7,39 (d, 1H, J =8,0 Hz), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,76 (d, 1H, J =7,6 Hz), 5,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,78-3,75 (m, 4H), 3,68-3,62 (m, 4H), 3,01 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).

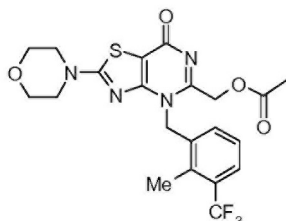
20

Ejemplo 113



Preparación de 5-(hidroximetil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) acetato de [4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]metilo



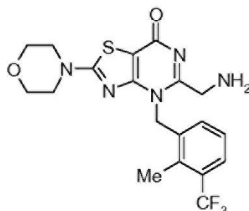
5

Una disolución de 4-([2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (300 mg, 0,749 mmol), acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (0,201 ml, 1,873 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) se cargó en un tubo cerrado a 0°C. La mezcla se calentó a t.a. gradualmente. La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se repartió entre DCM y NaCl, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó en columna de sílice (MeOH/DCM al 5%) para dar 80 mg (~20%).

5-(hidroximetil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

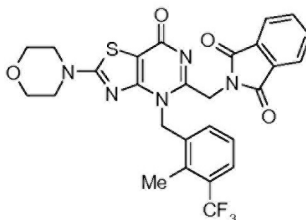
Se añadió hidróxido sódico (0,166 ml, 0,166 mmol) a una disolución de acetato de [4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]metilo (80 mg, 0,166 mmol) en metanol (1,5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió HCl 1 N para ajustar a pH = 5. La mezcla se repartió entre DCM y disolución de NaCl. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título, 65 mg (90%). LC/MS (ES) m/z 441,0 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 2,49 (s, 3H)

Ejemplo 114



20 Preparación de 5-(aminometil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) 2-[[4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

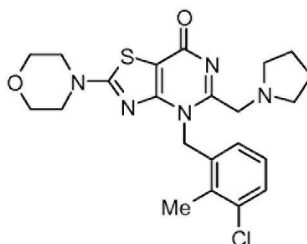


25 Se añadió DEAD (0,035 ml, 0,221 mmol) a una disolución de 5-(hidroximetil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (Ejemplo 113, 65 mg, 0,148 mmol), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (26,1 mg, 0,177 mmol) y trifetilfosfina (58,1 mg, 0,221 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se repartió entre DCM y disolución de NaCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos al 30% para dar el producto del título, 60 mg (60%).

b) 5-(aminometil)-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

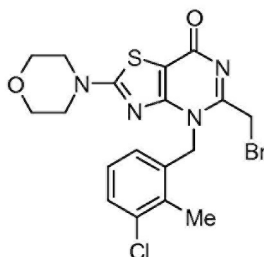
Se añadió hidrazina (3,31 μ l, 0,105 mmol) a una disolución de 2-[[4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (60 mg, 0,105 mmol) en metanol (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. El disolvente se separó y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (10% org~50% org) para dar el producto del título, 16 mg (35%). LC/MS (ES) m/z 440,1 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,30 (s ancho, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 2,37 (s, 3H)

Ejemplo 115



10 Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(1-pirrolidinilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) 5-(bromometil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona.

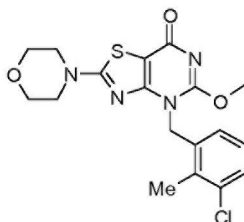


A un vial de reacción I-CHEM de 40 ml equipado con una barra agitadora, se añadió el compuesto del ejemplo 60, 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-metil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (1 g, 2,56 mmol), N-bromosuccinimida (0,569 g, 3,20 mmol), y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,084 g, 0,512 mmol). Los sólidos se recogieron en tetrahidrofurano (THF) (25,6 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Después de agitación durante la noche, la reacción se diluyó con agua (~10 ml) se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con diclorometano DCM (~50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un residuo. El residuo se volvió a disolver en una cantidad mínima de DCM (~2 ml) y se inyectó en un cartucho de sílice
 15 SNAP de 25 g para la purificación (eluyendo con un gradiente: THF al 5% - 75% (metanol al 1% (MeOH)) en DCM, a lo largo de 30 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían el material deseado se mezclaron y se concentraron para dar la 5-(bromometil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (752 mg, 1,601 mmol, 62,6% de rendimiento). LC/MS teórico m/z MH⁺ = 470,78 Encontrado: 470,8; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,45 (s, 3H) 3,46 -3,56 (m, 4H) 3,66 (t, $J=4,93$ Hz, 5H) 4,46 (s, 2H) 5,58 (s, 2H) 6,53 (d,
 20 1=8,08 Hz, 1H) 7,14 (t, $1=7,96$ Hz, 1H) 7,37 (d, $1=7,83$ Hz, 1H).
 25

b) 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(1-pirrolidinilmetil)[1,3]tiazolo-[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

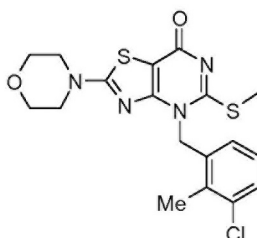
En un vial de reacción I-CHEM de 20 ml, se añadió una disolución de 5-(bromometil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (188 mg, 0,400 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4002 μ l). La disolución después se trató con pirrolidina (331 μ l, 4,00 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a
 30 temperatura ambiente y se encontró que se había convertido completamente al material deseado por LCMS en menos de 5 minutos. La mezcla de reacción se puso bajo una corriente de nitrógeno y se calentó a 50°C para concentrar la reacción hasta un residuo. El residuo después se volvió a disolver en diclorometano (DCM) (750 μ l) y se inyectó en un cartucho de sílice de 10 g SNAP para la purificación [eluyendo con un gradiente: 0-95% de THF (1% de metanol (MeOH)) en DCM, a lo largo de 30 volúmenes de columna]. Las fracciones que contenían el material
 35 deseado se mezclaron y se concentraron para dar un residuo que posteriormente se trituró con acetato de etilo y hexanos para dar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-5-(1-pirrolidinilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona pura (38 mg, 0,082 mmol, 20,44% de rendimiento). LCMS teórico m/z MH⁺ = 460,99 Encontrado: 461,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s ancho, 4H) 2,37 (s ancho, 4H) 2,41 (s, 3H) 3,46 -3,52 (m, 4H) 3,52 (s, 2H) 3,62 -3,74 (m, 4H) 5,66 (s, 2H) 6,45 (d, $1=7,83$ Hz, 1H) 7,11 (t, $1=8,21$ Hz, 1H) 7,33 (d, $J=7,33$ Hz, 1H).

Ejemplo 116



Preparación de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiloxi)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona.



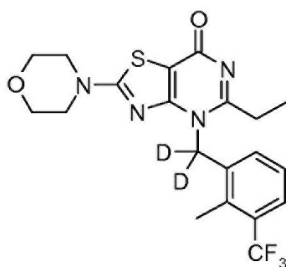
5

Se añadió hidruro sódico (2,62 g, 65,4 mmol) en porciones a una suspensión de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (3 g, 8,18 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (4,37 g, 24,53 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 21 h, después se inactivó por la adición gota a gota de agua. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua. El pH se ajustó a aproximadamente 7 por la adición de HCl 6 N, mientras se enfriaba en un baño de hielo. El sólido amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua, después hexanos y se secó. El sólido obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (80 ml) y se trató con yodometano (0,562 ml, 9,00 mmol). Después de algunas horas se observó conversión mínima por LC/MS. Se añadieron carbonato sódico (1,300 g, 12,27 mmol) y yodometano adicional (0,562 ml, 9,00 mmol) y se continuó agitando durante la noche. El análisis de LC/MS mostró que la reacción todavía no se había completado. Se añadieron carbonato sódico (1,300 g, 12,27 mmol) y yodometano (0,562 ml, 9,00 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 45°C durante 4 h (se añadieron una parte alícuota adicional de carbonato sódico y yodometano durante este tiempo). La reacción se había detenido y solo alcanzó aproximadamente 40% de conversión. Después se enfrió a t.a., el disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua. El pH se neutralizó por adición de HCl 6 N. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó. El sólido seco obtenido se suspendió en N,N-dimetilformamida (DMF) (35 ml). Se añadieron carbonato potásico (3,96 g, 28,6 mmol) y yodometano (1,534 ml, 24,53 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. Después de enfriar, se vertió en hielo/agua y el precipitado formado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (2,27 g, 5,37 mmol, 65,6% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC/MS (ES⁺): [M+H]⁺ = 422,9 (80% puro). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,37 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,15 (t, J=7,83 Hz, 1H), 6,60 (d, J=7,33 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,63 -3,72 (m, 4H), 3,52 (d, J=4,55 Hz, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

b) 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiloxi)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona.

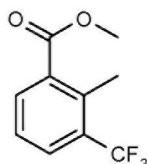
Una mezcla de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiltio)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (500 mg, 1,182 mmol) y perborato sódico tetrahidrato (700 mg, 3,85 mmol) en metanol (5 ml) se irradió en un reactor de microondas a 110°C durante 15 min. La reacción se repitió tres veces adicionales. Las cuatro mezclas de reacción se vertieron en salmuera y se extrajeron con CH₂Cl₂ (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice (ISCO, MeOH en CH₂Cl₂ al 0-7%), pero no se consiguió la separación. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se absorbieron sobre gel de sílice y se volvieron a someter a purificación en gel de sílice (ISCO, MeOH en CH₂Cl₂ al 0-5%), pero de nuevo no se observó separación. Los residuos de las fracciones combinadas finalmente se purificaron usando Chiralpak IA (101 x 210 mm, 100% de CH₃OH, 500 ml/min) para dar la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-(metiloxi)-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (820 mg, 1,995 mmol, 42,2% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. LC/MS (ES⁺): [M+H]⁺ = 407,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,36 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,15 (t, J=7,83 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,58 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 - 3,74 (m, 4H), 3,51 (t, J=4,67 Hz, 4H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 117



Preparación de 5-etil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona- d_2

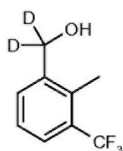
a) 2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



5

En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un refrigerante Airflux y barra agitadora, se añadió ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico (30 g, 147 mmol). El sólido se recogió en metanol (101 ml) y se añadió lentamente a la disolución ácido sulfúrico (8,22 ml, 154 mmol). Después la reacción se equipó con el refrigerante y se calentó a 75°C durante la noche. La reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente por adición de NaOH 1 N (~155 ml). La disolución se extrajo con 3 X 300 ml de Et₂O, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró hasta un aceite, que solidificó con vacío para dar un sólido blanco, el 2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (28,25 g, 129 mmol, 88% de rendimiento) RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,54 (d, $J=1,77$ Hz, 3H) 3,89 (s, 3H) 7,53 (t, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1H).

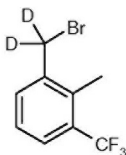
b) [2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metanol- d_2 .



15

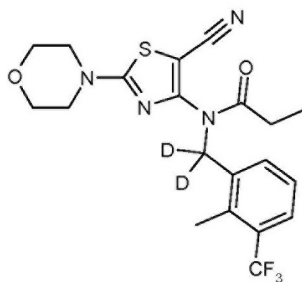
En un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con barra agitadora, tubos de nitrógeno y embudo de adición con nivelador de presión, se añadió deuteruro de litio y aluminio (LAD) (12 g, 286 mmol). El material sólido se recogió en tetrahidrofurano anhidro (THF) (268 ml) y la suspensión resultante se puso en una atmósfera de nitrógeno y la temperatura se disminuyó a 0°C. Después el embudo de adición se cargó con una disolución de 2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (27 g, 124 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (107 ml), y se añadió lentamente el sustrato, gota a gota, a la suspensión de LAD a lo largo de aproximadamente 30 minutos. Tras completarse la adición, se retiró el embudo y se mantuvo la atmósfera inerte. La temperatura de la reacción se dejó que se calentara naturalmente a la ambiente a lo largo de 2 horas con agitación enérgica. Después la reacción se inactivó con un tratamiento modificado de Fieser y Fieser (por ajuste multiplicando la cantidad de tratamiento de reducción con hidruro de litio y aluminio normal por 0,8564) por adición secuencial de lo siguiente: 10,277 ml de agua, 10,277 ml de disolución de NaOH (ac.) al 15% en peso y 30,83 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para dejar que se formara el precipitado y después se filtró, seguido de concentración de la disolución a vacío, para dar un gel. El gel se suspendió en diclorometano y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml. El material se concentró hasta un gel y después se sometió a vacío para dar el [2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metanol- d_2 (21,883 g, 114 mmol, 92% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (d, $J=1,52$ Hz, 3H) 5,26 (s, 1H) 7,37 (t, $J=7,71$ Hz, 1H) 7,57 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,67 (d, $J=7,83$ Hz, 1H).

c) 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno- d_2 .



En un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía una disolución agitada de [2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metanol- d_2 (20 g, 104 mmol) en diclorometano (DCM) [para el sustrato] (312 ml) a 0°C, se añadió
 5 lentamente una disolución de PBR_3 (3,93 ml, 41,6 mmol) en diclorometano (DCM) [para el PBR_3] (104 ml), gota a gota mediante el embudo de adición con nivelador de presión, en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la adición del reactivo, se retiró el embudo de adición y la reacción se dejó que se calentara naturalmente a temperatura ambiente durante la noche. Después la reacción se inactivó y se extrajo brevemente con disolución ac.
 10 saturada de bicarbonato sódico (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un aceite adecuado para usar en la siguiente etapa, 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno- d_2 (21,708 g, 85 mmol, 82% de rendimiento) RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,45 (d, $J=1,52$ Hz, 3H) 7,33 -7,42 (m, 1H) 7,64 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,72 (d, $J=7,58$ Hz, 1H).

d) N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-N-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]propanamida- d_2 .

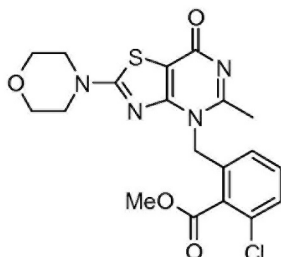


15 En un vial de reacción de 40 ml equipado con una barra agitadora, se añadió la N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]propanamida previamente preparada (para la síntesis de GSK2355756A) (1 g, 3,75 mmol) y carbonato potásico (1,038 g, 7,51 mmol). Los sólidos se suspendieron en N,N-dimetilformamida (DMF) (7,51 ml) y a esta suspensión se añadió 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno- d_2 (0,958 g, 3,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó inmediatamente a 100°C, térmicamente, y se agitó durante 2 horas. La reacción
 20 parecía casi completa y empezó a mostrar la conversión al material con el anillo cerrado por LC/MS (y algo de la carboxamida hidratada de anillo abierto). Después se añadieron 5 gotas adicionales de bromuro (~100 μ l) y se continuó calentando hasta completar la conversión del material de partida al producto alquilado. Una vez que el análisis de LC/MS mostró la conversión completa bien al producto alquilado con el anillo abierto o alquilado con el anillo cerrado, la reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua y EtOAc y se extrajo.
 25 La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un residuo. La reacción se consideró cuantitativa y el material se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

e) 5-etil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona- d_2 .

En un vial de reacción de 40 ml equipado con una barra agitadora, se añadió una disolución de N-[5-ciano-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-N-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]propanamida- d_2 (1,65 g, 3,75 mmol) en metanol
 30 (8,32 ml) y tetrahidrofurano (THF) (8,32 ml). Después la disolución se diluyó con agua (8,32 ml) y se trató con carbonato potásico (1,035 g, 7,49 mmol) y perborato sódico tetrahidrato (0,919 g, 11,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 55°C. Se encontró que la reacción se había completado por LCMS y se retiró del calor. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y se extrajo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un residuo semisólido.
 35 Este material se trituró con una cantidad mínima (~2 ml) de acetato de etilo para dar un sólido amarillo canario, que posteriormente se recristalizó en una mezcla de DCM:EtOAc:MeOH 10:1:1 por adición lenta de hexanos. El sólido se secó durante la noche con vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título, la 5-etil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona- d_2 (393 mg, 0,892 mmol, 23,82% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (t, $J=7,20$ Hz, 3H) 2,50 (s, 3H) 2,59 (q, $J=7,24$ Hz, 2H) 3,42-3,58 (m, 4H) 3,59 -3,74 (m, 4H) 6,82 (d, $J=7,58$ Hz, 1H) 7,34 (t, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,63 (d, $J=7,58$ Hz, 1H).

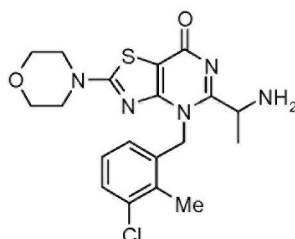
Ejemplo 118



Preparación de 2-cloro-6-[[5-metil-2-(4-morfolinil)-7-oxo[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-4(7H)-il]metil]benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 59 sustituyendo el 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno por 2-(bromometil)-6-clorobenzoato de metilo como agente alquilante. LC/MS (ES) m/z 435,1 ($M+H$)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,43-7,41 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,60-3,57 (m, 4H), 2,44 (s, 3H).

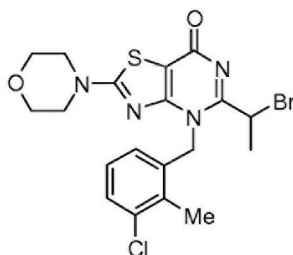
Ejemplo 119



10

Preparación de 5-(1-aminoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

a) 5-(1-bromoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se combinaron la 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-etil-2-(4-
15 morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (4,1 g, 10,13 mmol) (Ejemplo 75) y acetato sódico (1,246 g, 15,19 mmol) en ácido acético (30 ml). Se añadió gota a gota bromo (0,782 ml, 15,19 mmol) en ácido acético (5 ml) a lo largo de ~3 min. La reacción de color rojo se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LC/MS indicaba conversión completa al producto. Esta mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), produciendo un residuo amarillo gomoso. La mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml), después se concentró hasta un aceite
20 amarillo espeso. Este aceite se trituró en éter (150 ml), para proporcionar, después de tratamiento con ultrasonidos un sólido amarillo que estaba de acuerdo con la 5-(1-bromoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-
morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (4,52 g, 9,34 mmol, 92% de rendimiento). La RMN de protón estaba de acuerdo con el producto deseado. LC/MS m/z MH^+ =484 (teórico), encontrado =484,9, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,97 (d, J=6,57 Hz, 3H) 2,51 (s, 3H) 3,52 -3,64 (m, 4H) 3,71 -3,84 (m, 4H) 4,53 - 4,65 (m,
25 1H) 5,43 (d, J=1 7,43 Hz, 1H) 5,95 (d, J=1 7,43 Hz, 1H) 6,38 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,06 (t, J=8,08 Hz, 1H) 7,34 (d, J=7,83 Hz, 1H)

b) 5-(1-azidoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

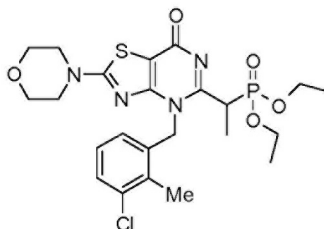
A una disolución de azida sódica (20,16 mg, 0,310 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1,5 ml) se añadió 5-(1-bromoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,207 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1,5 ml). La reacción se calentó a 65°C durante 2 h, y después la disolución se enfrió a temperatura ambiente. El contenido de la reacción se diluyó con agua, produciendo un precipitado. La suspensión se filtró usando un embudo sinterizado, proporcionando la 5-(1-azidoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (48 mg, 0,108 mmol, 52,1% de rendimiento) en forma de un sólido marrón bruto que se usó directamente en la siguiente reacción. LC/MS m/z MH⁺ = 446 (teórico), encontrado =446,1, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,67 (d, J=6,82 Hz, 4H) 2,47 (s, 3H) 3,48 - 3,66 (m, 5H) 3,68 -3,87 (m, 5H) 3,97 (q, J=6,57 Hz, 1H) 5,42 (d, J=17,18 Hz, 1H) 5,76 (d, J=17,18 Hz, 1H) 6,41 (d, J=7,58 Hz, 1H) 7,07 (t, J=7,83 Hz, 1H) 7,35 (d, J=8,08 Hz, 1H)

c) 5-(1-aminoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona

A una disolución de 5-(1-azidoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (48 mg, 0,108 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) se añadió trifetilfosfina unida a resina (28,2 mg, 0,108 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Después la reacción se inactivó con agua y se agitó a 60°C durante 1 h. La resina se separó por filtración y el filtrado se extrajo con diclorometano. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido marrón. Este material bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo/(una disolución de amoniaco en metanol 2 M) (99:1). Las fracciones que contenían producto se combinaron, y después se concentraron para proporcionar la 5-(1-aminoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (19 mg, 0,045 mmol, 42,0% de rendimiento). LC/MS m/z MH⁺ = 420 (teórico), encontrado=420,1, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,44 (d, J=6,82 Hz, 3H) 2,48 (s, 3H) 3,53 -3,63 (m, 4H) 3,72 -3,85 (m, 5H) 4,02 (s ancho, 1H) 5,42 (d, J=17,68 Hz, 1H) 5,78 (d, J=17,18 Hz, 1H) 6,49 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,07 (t, J=7,96 Hz, 1H) 7,34 (d, J=7,83 Hz, 1H)

25

Ejemplo 120



Preparación de {1-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]etil}fosfonato de dietilo

Se añadieron 5-(1-bromoetil)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (179 mg, 0,370 mmol) y fosfito de trietilo (4 ml, 22,87 mmol) en un vial con tapón de rosca de 20 ml y se agitó durante la noche (14 horas) a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, todavía había presente material de partida, por lo que el contenido se transfirió a un matraz de fondo redondo de 25 ml y el contenido se calentó a 155°C durante 2 horas, tras lo cual el análisis de LC/MS mostró que el material de partida de bromo se había consumido y estaba presente un ion molecular correspondiente al producto deseado junto con una impureza (que se cree que era el compuesto desbromado por LC/MS). La disolución amarilla se destiló para separar el fosfito de trietilo sin reaccionar, después el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluida con (disolución de NH₃ en metanol 2 N)/cloroformo al 0-10%. Las fracciones que por TLC contenían producto se combinaron, y después se concentraron para proporcionar el {1-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-2-(4-morfolinil)-7-oxo-4,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]etil}fosfonato de dietilo (51 mg, 0,094 mmol, 25,5% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC/MS m/z MH⁺ = 541 (teórico), encontrado =541,1, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 -1,36 (m, 6H) 1,47 (dd, J=17,31, 6,95 Hz, 3H) 2,46 (s, 3H) 3,02 -3,18 (m, 1H) 3,49 -3,60 (m, 4H) 3,71 -3,82 (m, 4H) 4,00 -4,27 (m, 4H) 5,67 (d, J=17,68 Hz, 1H) 5,90 (d, J=17,68 Hz, 1H) 6,41 (d, J=7,58 Hz, 1H) 7,05 (t, J=7,83 Hz, 1H) 7,32 (d, J=7,58 Hz, 1H).

Composición de cápsula de ejemplo

45 Una forma farmacéutica oral para administrar la presente invención, se produce cargando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional, con los ingredientes en las proporciones mostradas a continuación en la tabla II.

Tabla II

Ingredientes	Cantidades
Compuesto del ejemplo 1	25 mg
Lactosa	55 mg
Talco	16 mg
Estearato magnésico	4 mg

Composición parenteral inyectable de ejemplo

Una forma inyectable para administrar la presente invención se produce agitando 1,5% en peso del compuesto del ejemplo 1 en propilenglicol en agua al 10% en volumen.

5 Composición de comprimido de ejemplo

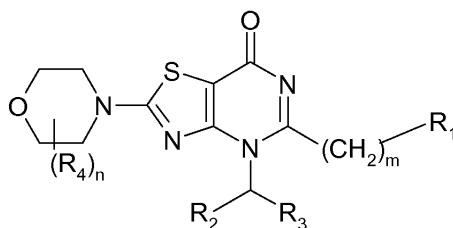
La sacarosa, sulfato de calcio dihidrato y un inhibidor de PI3K como se muestra en la siguiente tabla III, se mezclan y granulan en las proporciones mostradas con una disolución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico; se tamizan y se comprimen en un comprimido.

10 Tabla III

Ingredientes	Cantidades
Compuesto del ejemplo 1	20 mg
Sulfato de calcio deshidratado	30 mg
Sacarosa	4 mg
Almidón	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

- 5 R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , -S-alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , NRaRb, hidroxilo, -SH, NH-NH₂, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , -SO₂Ph, -OPh, -SPh, -SO₂(alquilo C_{1-3}), -O(-alquil C_{1-3} (arilo)), y fenilo; en donde los grupos cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , -O(-alquil C_{1-3} (arilo)) y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , amino, trifluorometilo, ácido carboxílico, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acetilo, nitro, oxo, y heteroarilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-3} ;

R_2 es H o alquilo C_{1-3} ;

- 15 R_3 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilcarboxi, arilo, -(alquil C_{1-3} (arilo)), y heteroarilo; en donde los grupo cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{4-6} , arilo, -(alquil C_{1-3} (arilo)), y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , amino, trifluorometilo, ácido carboxílico, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acetilo, nitro, oxo, y heteroarilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógenos y alquilo C_{1-3} ;

cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-3} , alcoxi, amida, y éster;

- 20 n es 0-2; m es 0-3; y

Ra y Rb son cada uno independientemente H, o alquilo C_{1-3} ;

- en donde cualquier alquilo, como se usa en la presente memoria, incluyendo cadenas de alquilo definidas por el término "-(CH₂)_n", "-(CH₂)_m", puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, trifluorometilo, alquilcarboxi, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, aciloxi, acilo, acilamino, fosfonato, ácido fosfónico, éster, ácido carboxílico y nitro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

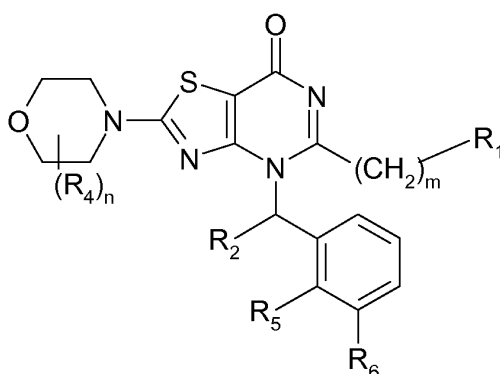
2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-6} , -Salquilo C_{1-6} , NH₂, NHMe, y ciclopropilo; y R_3 es alquilo C_{1-6} o arilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , hidroxilo, NH₂, y NHMe; R_3 es un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi; cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-3} , amida, y éster; m es 0-1; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} e hidroxilo; R_3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi; cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-3} ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde m es 0-1; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 2, que se representa por la fórmula (I)(A)



(I)(A)

en donde R_5 y R_6 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-3} , halógeno, hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amida y acilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-6} , -SMe, NH_2 , NHMe, y ciclopropilo; y R_2 es un grupo tienilo o piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Un compuesto que es 5-metil-4-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 9. Un compuesto que es 4-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-5-etil-2-(4-morfolinil)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento del cáncer.
- 15 12. El uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer.