

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 758**

51 Int. Cl.:  
**C07D 513/14** (2006.01)  
**A61K 31/4365** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/02** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05849206 .7**  
96 Fecha de presentación: **10.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1833836**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Compuestos tricíclicos basados en tiazolo[4,5-b]piridina imidazo-fusionada y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:  
**12.11.2004 US 627761 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.03.2012**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD  
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**DYCKMAN, Alaric;  
BELEMA, Makonen;  
GILL, Patrice;  
KEMPSON, James;  
PITTS, William J.;  
QIU, Yuping;  
QUESNELLE, Claude;  
SPERGEL, Steven H. y  
ZUSI, F. Christopher**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 377 758 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos basados en tiazolo[4,5-b]piridina imidazo-fusionada y composiciones farmacéuticas que los comprenden

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a oxazolo[4,5-b]piridina imidazo-fusionada y a compuestos tricíclicos basados en tiazolo[4,5-b]piridina imidazo-fusionada, a procedimientos para usar los compuestos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes y del cáncer, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

**Antecedentes de la invención**

- 10 El factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) es una potente citocina con propiedades proinflamatorias que es liberada por muchos tipos de células cuando se estimulan. Los estudios han demostrado la existencia de una relación entre los niveles elevados del TNF- $\alpha$  y una variedad de enfermedades, tales como choque séptico, hematopoyesis, tumores y trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, incluyendo la encefalitis por VIH, malaria cerebral y meningitis. Además, según las publicaciones, ciertas enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob también se han asociado con el aumento de los niveles de TNF- $\alpha$ . Véase, p. ej., Arvin *et al.*, "The Role of Inflammation and Cytokines in Brain Injury", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 20, N.º 3 (1996), pp. 445-452. Agentes más recientes que inhiben la acción del TNF- $\alpha$  han demostrado tener utilidad clínica en una variedad de enfermedades, tales como artritis reumatoide, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Véase, p. ej., Keating, *et al.* "Infliximab: An Updated Review of its use in Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis", *BioDrugs* Vol 16, 20 (2002) pp. 111-148, y Hanns-Martin, *et al.* "Perspectives for TNF-alpha-targeting Therapies", *Arthritis Res.*, Vol 4. Sup. 3 (2002) pp. S 17-24.

- 15 Por consiguiente, se han investigado y desarrollado diversas clases de fármacos para inhibir la producción de TNF- $\alpha$  tanto a nivel de transcripción como de traducción, p.ej., corticosteroides, rolipram (un inhibidor de la fosfodiesterasa IV que inhibe la síntesis de ARNm del TNF- $\alpha$ ), calfofina y fármacos antiinflamatorios que inhiben las citocinas de tipo imidazol (AINEc o inhibidores P-38). Estos fármacos son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Véase Dinarello, "Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines During Inflammation: Experimental and Clinical Findings", Revisión, Vol. 0393-974X (1997), pp. 91-103.

- 20 Últimamente, se ha centrado la atención en la función del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) en la ruta de activación que conduce a la producción de TNF- $\alpha$ , y otras citocinas y productos génicos inflamatorios. Además del TNF- $\alpha$ , el NF- $\kappa$ B está implicado en la regulación de una variedad de genes implicados en la función inmune y en la inflamación. Estos incluyen las citocinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-2R $\alpha$  y GM-CSF, las quimiocinas IL-8, MCP-1 (CCR2) y RANTES, las moléculas de adhesión, la molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1), la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y la E-selectina, la metaloproteinasa-1 de la matriz de las proteasas (MMP-1), MMP-9 y MMP-13, y las enzimas proinflamatorias ciclooxigenasa-2 (COX-2), iNOS y cPLA<sub>2</sub>. Así pues, la inhibición del NF- $\kappa$ B y/o su ruta de activación proporciona un procedimiento para tratar diversas enfermedades que incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, oncogénesis, etcétera, mediante una variedad de modos de acción (i.e., reducción de citocinas, reducción de quimiocinas, reducción de la expresión de moléculas de adhesión, menor expresión de ciertas proteasas implicadas en procesos patológicos inflamatorios e inmunes, y menor producción de enzimas que producen mediadores proinflamatorios) que han estado implicados en una variedad de progresiones de enfermedades. Véase, p.ej., Baldwin, "The NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B Proteins: New Discoveries and Insights", *Annual Rev. Immunol.*, Vol. 14 (1996), pp. 649-81; véase también Christman *et al.*, "Impact of Basic Research on Tomorrow's Medicine, The Role of Nuclear Factor- $\kappa$ B in Pulmonary Diseases", *Chest*, Vol. 117 (2000), pp. 1482-87 y Roshak, *et al.*, "Small-molecule Inhibidores de NF- $\kappa$ B for the Treatment of Inflammatory Joint Disease", *Current Opinion in Pharmacol.*, Vol. 2 (2002), pp. 316-321.

- 25 Además, se ha centrado la atención en la inhibición del NF- $\kappa$ B y/o su ruta de activación para proporcionar un procedimiento para tratar el cáncer. Los genes que median bien la tumorigénesis o la metástasis tumoral se regulan mediante el NF- $\kappa$ B. Además, se sabe que el NF- $\kappa$ B se activa mediante carcinógenos y promotores tumorales. Véase, p. ej., Karin *et al.*; "NF- $\kappa$ B in Cancer: From Innocent Bystander to Major Culprit", *Nature Rev. Cancer.*, Vol. 2 (2002), pp. 301-310; véase también Bharti *et al.*; "Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy", en *Biochem. Pharmacol.*, pp. 883-888.

- 30 I $\kappa$ B es una proteína citoplasmática que controla la actividad NF- $\kappa$ B, conservando el NF- $\kappa$ B en el citoplasma. I $\kappa$ B es fosforilada mediante la I $\kappa$ B quinasa (IKK), que tiene dos isoformas, IKK- $\alpha$  ("IKK-1") y IKK- $\beta$  ("IKK-2"). Cuando la proteína IKK fosforila I $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B se libera rápidamente desde el citoplasma en la célula. Tras la liberación en la célula, NF- $\kappa$ B se translocaliza en el núcleo, en el que se une con los promotores de muchos genes y sobrerregula la transcripción de genes proinflamatorios. Así pues, los inhibidores de IKK-1 y/o IKK-2 evitarían la translocalización de NF- $\kappa$ B en el núcleo y evitarían la transcripción de los productos génicos proinflamatorios anteriormente descritos. Véase, por ejemplo, Burke, *et al.* "BMS-345541 is a Highly Selective Inhibitor of I $\kappa$ B Kinase that Binds at an Allosteric Site of the Enzyme and Blocks NF- $\kappa$ B dependent Transcription in Mice". *J. Biol. Chem.* Vol. 278, (2003), pp. 1450-1456.

35 Los efectos terapéuticos de los glucocorticoides están mediados, en parte, por su capacidad para inhibir la actividad

del NF-kB mediante dos mecanismos, i.e., sobre regulando los niveles de proteína IκB e inhibiendo las subunidades de NF-kB. Se ha postulado que los efectos secundarios perjudiciales de los glucocorticoides (tales como la osteoporosis, la hiperglucemia, la redistribución de grasas, etc.) proceden de la interacción de los glucocorticoides con el receptor de glucocorticoides (GR) o el elemento de respuesta a los glucocorticoides (GRE). Véase, por ejemplo, Schacke, *et al.*, "Mechanisms Involved in the Side Effects of Glucocorticoids", *Pharmacol. and Therapeutics*, Vol 96 (2002) pp. 23-43. Así pues, los inhibidores de IKK-1 y/o los inhibidores de IKK-2 deberían proporcionar gran parte del beneficio terapéutico de los glucocorticoides con un perfil de efectos secundarios enormemente mejorado.

El documento WO 2004/106293 revela compuestos tricíclicos basados en oxazolil- y tiazolil-purina, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y el uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes.

El documento US 2003/0212093 revela compuestos de imidazonaftiridina y tetrahidroimidazonaftiridina, procedimientos para la preparación, y el uso por sus propiedades antivirales y antitumorales.

El documento US 2003/0045545 revela tiazolo-, oxazolo- y selenazolo-[4,5-C]quinolin-4-aminas, procedimientos para su fabricación y uso en el tratamiento de enfermedades virales y resplicáticas.

Como se puede apreciar, los expertos del sector de la investigación farmacéutica siguen intentando desarrollar nuevos compuestos y composiciones que sean más eficaces, y que tengan una mejor biodisponibilidad y solubilidad, con menos efectos secundarios y/o que proporcionen al médico y al paciente una selección de opciones de tratamiento. Particularmente en el área de la respuesta inmune, los individuos responden de manera diferente dependiendo del tipo de tratamiento y agente químico usado. Se siguen estudiando mecanismos de acción que ayuden a entender la respuesta inmune y a desarrollar compuestos eficaces para tratar enfermedades inflamatorias e inmunes.

La presente invención proporciona nuevos compuestos tricíclicos útiles como inhibidores de IKK.

### **Resumen de la invención**

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos inhibidores de la actividad de la enzima IKK o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento y compuestos intermedios para la preparación de los sistemas heterocíclicos descritos en el presente documento.

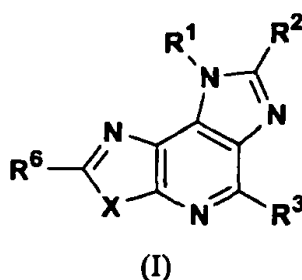
La presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de trastornos seleccionados entre artritis reumatoide, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis y cáncer.

La presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunes y cáncer.

La presente invención proporciona nuevos compuestos para su uso en terapia.

La presente invención proporciona nuevos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y cáncer.

Éstas y otras características de la invención, que se harán evidentes a lo largo de la siguiente descripción detallada, se han conseguido mediante el descubrimiento por parte de los inventores de que los compuestos de fórmula (I):

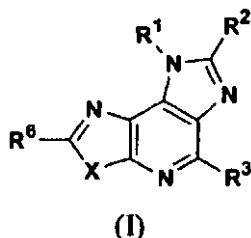


o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y X se definen a

continuación, y son moduladores eficaces de la actividad de la quimiocina.

**Descripción detallada de las realizaciones de la invención**

La invención se dirige a compuestos de fórmula (I) útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o inmunes, o del cáncer:



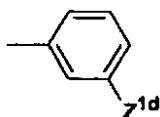
5  
 enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos de los mismos, en la que

X es S;  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo, ciano

10  
 (b) alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterociclooxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más Z<sup>1a</sup>, Z<sup>2a</sup> y Z<sup>3a</sup>; or

15  
 c)-OR<sup>10a</sup>, -SR<sup>10a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>6</sup> es



20  
 R<sup>10a</sup>, que además puede estar sustituido con uno o más Z<sup>1d</sup>, Z<sup>2d</sup> y Z<sup>3d</sup>; en cada aparición, es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, pudiendo estar cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más Z<sup>1d</sup>, Z<sup>2d</sup> y Z<sup>3d</sup>;  
 25  
 Z<sup>1a</sup>, Z<sup>2a</sup>, Z<sup>3a</sup>, Z<sup>2d</sup> y Z<sup>3d</sup> Z<sup>1d</sup> se selecciona entre alquilo sustituido con -U<sup>1</sup>-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-Y<sup>1</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)O-Y<sup>5</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-Y<sup>1</sup>, -U<sup>1</sup>-C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>.

son sustituyentes opcionales en cada aparición seleccionados independientemente entre -W<sup>1</sup>-V<sup>1</sup>; -W<sup>2</sup>-V<sup>2</sup>; -W<sup>3</sup>-V<sup>3</sup>; -W<sup>4</sup>-V<sup>4</sup>; -W<sup>5</sup>-V<sup>5</sup>;

en los que W<sup>1-5</sup> son independientemente:

- 30
- (1) un enlace
  - (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo; o

en los que V<sup>1-5</sup> son independientemente:

- 35
- (1) H
  - (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;
  - (3) -U<sup>1</sup>-O-Y<sup>5</sup>,
  - (4) -U<sup>1</sup>-S-Y<sup>5</sup>,
  - (5) -U<sup>1</sup>-C(O)<sub>t</sub>-H, -U<sup>1</sup>-C(O)<sub>t</sub>-Y<sup>5</sup> en el que t es 1 ó 2,
  - (6) -U<sup>1</sup>-SO<sub>3</sub>-H o -U<sup>1</sup>-S(O)<sub>t</sub>-Y<sup>5</sup>,
  - (7) -U<sup>1</sup>-halo,
  - (8) -U<sup>1</sup>-ciano,
  - (9) -U<sup>1</sup>-nitro,
- 40

- 5  
10  
15
- (10)  $-U^1-NY^2Y^3$ ,
  - (11)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ ,
  - (12)  $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$ ,
  - (13)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ ,
  - (14)  $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$ ,
  - (15)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ ,
  - (16)  $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ ,
  - (17)  $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$ ,
  - (18)  $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ ,
  - (19)  $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$ ,
  - (20)  $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$ ,
  - (21)  $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ ,
  - (22)  $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ ,
  - (23)  $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ ,
  - (24) oxo;
  - (25)  $-U^1-Y^5$ ;

$V^{1a}$  es independientemente hidrógeno, alquilo,  $-CN$ ,  $-C(O)Y^1$ ,  $-S(O)_2Y^5$ ,  $S(O)_2NY^2Y^3$ ;  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  e  $Y^5$

- 20  
25
- (1) son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, pudiendo estar cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más  $Z^4$ ,  $Z^5$  y  $Z^6$ ; o
  - (2)  $Y^2$  e  $Y^3$  pueden ser juntos alqueno o alqueno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, o
  - (4)  $Y^2$  e  $Y^3$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un grupo  $-N=CY^6Y^7$ , en el que  $Y^6$  e  $Y^7$  son cada uno independientemente H o alquilo; y

$Z^4$ ,  $Z^5$  y  $Z^6$  son sustituyentes opcionales en cada aparición seleccionados independientemente entre:

- 30  
35  
40  
45  
50
- (1) H
  - (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, haloalquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;
  - (3)  $-U^1-O-Y^{5a}$ ,
  - (4)  $-U^1-S-Y^{5a}$ ,
  - (5)  $-U^1-C(O)_t-H$ ,  $-U^1-C(O)_t-Y^{5a}$  en el que t es 1 ó 2,
  - (6)  $U^1-SO_3-H$  o  $-U^1-S(O)_tY^{5a}$ ,
  - (7)  $U^1$ -halo,
  - (8)  $U^1$ -ciano,
  - (9)  $-U^1$ -nitro,
  - (10)  $-U^1-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (11)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-Y^{1a}$ ,
  - (12)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-Y^{1a}$ ,
  - (13)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (14)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (15)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)O-Y^{5a}$ ,
  - (16)  $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-Y^{1a}$ ,
  - (17)  $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (18)  $-U^1-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (19)  $-U^1-OC(O)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (20)  $-U^1-S(O)_2-N(Y^{4a})-Y^{1a}$ ,
  - (21)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1a})-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (22)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1a})-Y^{1a}$ ,
  - (23)  $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^{2a}Y^{3a}$ ,
  - (24) oxo;
  - (25)  $-U^1-Y^{5a}$ ;

$Y^{1a}$   $Y^{2a}$   $Y^{3a}$   $Y^{4a}$  e  $Y^{5a}$

- 55
- (1) son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;

$U^1$  es independientemente

- (1) un enlace simple,

- (2) alquileo,
- (3) alquencileno o
- (4) alquencileno,

5 En otra realización, La presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, prop-2-enilo, prop-1-enilo; y  $R^2$  es hidrógeno, metilo, trifluorometilo y fenilo.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I) en los que  $Z^{2d}$  y  $Z^{3d}$  son sustituyentes opcionales independientemente seleccionados entre:

- 10 (a) ciano, halo, -OH, -OY<sup>5</sup>, -U<sup>1</sup>-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -C(O)<sub>t</sub>H, -C(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup>, -S(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup>;  
 (b) alquilo o alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más ciano, halo, -OH, -OY<sup>5</sup>, -V<sup>1</sup>-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-Y<sup>1</sup>, -N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -C(O)<sub>t</sub>H, -C(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup>, -S(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup>, -U<sup>1</sup>-heteroarilo.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I) en los que  $Z^{2d}$  y  $Z^{3d}$  son sustituyentes opcionales independientemente seleccionados entre:

- 15 (a) ciano, halo, -OH, -OY<sup>5</sup>, -C(O)<sub>t</sub>H, -C(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup>, -S(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup> o  
 (b) alquilo o alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más ciano, halo, -OH, -OY<sup>5</sup>, -U<sup>1</sup>-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -C(O)<sub>t</sub>H, -C(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup>, -S(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup> o -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-Y<sup>1</sup>,  
 en los que  
 U<sup>1</sup> es un enlace o alquileo.

20 En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$  es alquilo; y  $R^2$  es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona de los ejemplos.

25 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I), y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes o del cáncer.

En otra realización,  $R^1$  es hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización,  $R^2$  es hidrógeno.

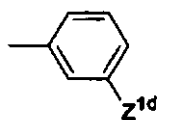
30 En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alquencileno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y  $R^2$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilo.

En otra realización, Y<sup>5</sup> es H o alquilo; alquilo que se selecciona entre metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

35 En otra realización, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo; arilo que es fenilo, (aril)alquilo.

En otra realización,  $R^6$  es



40 En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona entre los compuestos de los ejemplos o de las tablas.

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En otra realización, La presente invención se dirige a una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorio o inmune.

45 En otra realización, la presente invención se dirige a una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer.

En otra realización, la presente invención se dirige a una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorio o inmune seleccionado entre artritis reumatoide, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y psoriasis.

5 En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en terapia.

La invención se puede realizar en otras formas específicas sin alejarse del espíritu o los atributos esenciales de la misma. La invención también engloba todas las combinaciones de los aspectos alternativos y las realizaciones de la invención indicados en la presente memoria. Se entiende que es posible tomar cualquiera o todas las realizaciones de la presente invención en combinación con cualquier otra realización para describir más realizaciones de la presente invención. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquier otro o la totalidad del resto de elementos de cualquiera de las realizaciones para describir más realizaciones.

### **Definiciones**

A continuación, se presentan las definiciones de los términos y las expresiones usados en la presente memoria. La definición inicial proporcionada para un grupo, un término o una expresión en la presente memoria se aplica a ese grupo, término o expresión a lo largo de la presente memoria, individualmente o como parte de otro grupo, a no ser que se indique lo contrario.

El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o anillo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo o del átomo del anillo designado y que la sustitución genere un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (i.e., =O), entonces hay 2 hidrógenos del átomo sustituidos. La expresión "opcionalmente sustituido independientemente según lo permita la valencia", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos de la variable designada están reemplazados independientemente por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal de la variable designada y que la sustitución genere un compuesto estable.

25 Cuando alguna variable (p.ej., R<sup>a</sup>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así pues, si se muestra, por ejemplo, un grupo sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> de cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R<sup>a</sup>. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones producen compuestos estables.

30 Cuando se muestra un enlace con un sustituyente que atraviesa un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones producen compuestos estables.

35 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, por sí solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen 1 a 20 carbonos, alternativamente, 1 a 10 carbonos, o 1 a 8 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos y similares. Los grupos alquilo inferiores, es decir, los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, son una realización alternativa.

"Halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y "haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada, por ejemplo, CF<sub>3</sub>, que tienen el número especificado de átomos de carbono sustituido con 1 o más halógenos (por ejemplo, -C<sub>v</sub>F<sub>w</sub>, en la que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)).

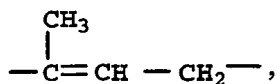
45 El término "alqueno", como se usa en la presente memoria, por sí solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, alternativamente, de 2 a 12 carbonos, o de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis enlaces dobles de la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares.

50 El término "alquino", como se usa en la presente memoria, por sí solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 12 átomos de carbono, alternativamente, 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un enlace triple carbono-carbono, tales como etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares.

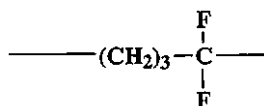
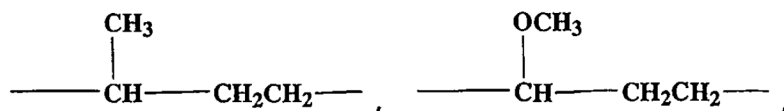
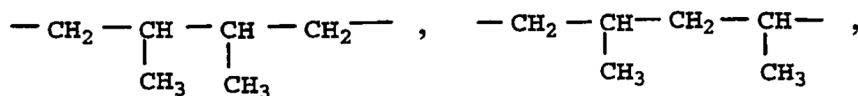
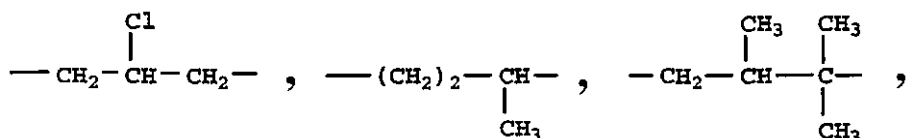
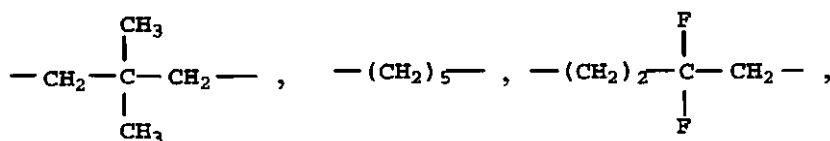
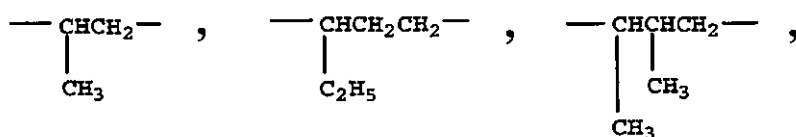
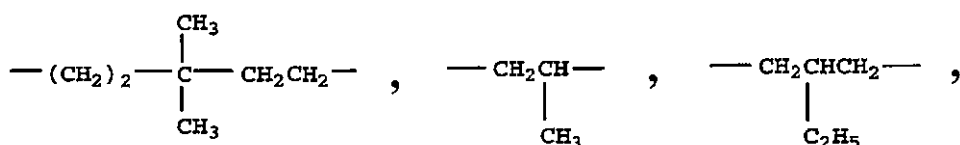
55 Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "(aril)alquilo", esta combinación pretende referirse a un grupo alquilo sustituido en el que al menos uno de los sustituyentes es el grupo específicamente nombrado en la

combinación. Por ejemplo, "(aril)alquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido según lo definido anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo.

- 5 Cuando los grupos alquilo según lo definido anteriormente tienen enlaces simples para su unión con otros dos grupos, se denominan grupos "alquileno". De igual manera, cuando los grupos alqueno, según lo definido anteriormente, y los grupos alquino, según lo definido anteriormente, tienen respectivamente enlaces simples para unirse a otros dos grupos, se denominan "grupos alquenileno" y "grupos alquinileno", respectivamente. Los ejemplos de grupos alquileno, alquenileno y alquinileno incluyen:  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2-$ ,



- 10  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,

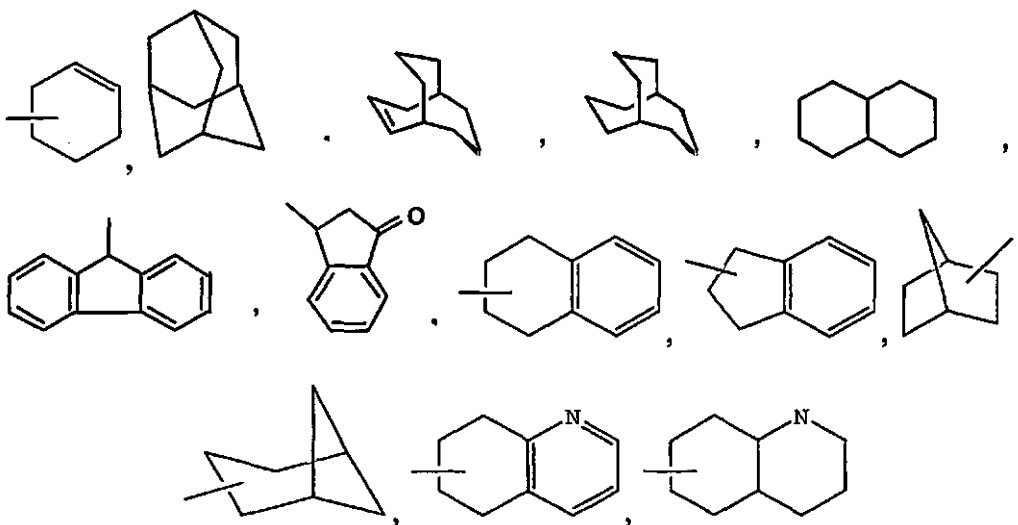


- 15 y similares. Los grupo alquileno pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más grupos proporcionados en la definición de Z<sup>1</sup>.

- 20 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, por sí solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles) que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos, alternativamente, de 3 a 7 carbonos, formando el anillo. Los anillos de los cicloalquilos de múltiples anillos bien pueden estar fusionados, unidos mediante enlaces y/o unidos mediante una o más uniones espiro con 1 ó 2 anillos aromáticos, cicloalquilo o heterocíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen

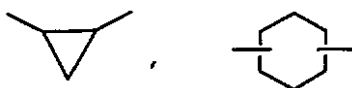


ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo,



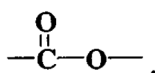
5 y similares.

El término "cicloalquileno", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo "cicloalquilo" que incluye enlaces libres y, por tanto, es un grupo ligador, tal como



y similares.

10 El experto en la técnica entenderá que, cuando se usa la designación "CO<sub>2</sub>" en la presente memoria, ésta pretende referirse al grupo

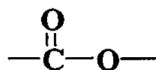


El término "alcoxilo" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido, según lo definido anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno (-O-), i.e., los grupos -OR<sub>d</sub>, en los que R<sub>d</sub> es alquilo o alquilo sustituido.

15 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido, según lo definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre (-S-), i.e., los grupos -SR<sub>d</sub>, en los que R<sub>d</sub> es alquilo o alquilo sustituido.

El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo ligado a un radical orgánico, más concretamente, el grupo C(=O)R<sub>g</sub>, en el que R<sub>g</sub> se puede seleccionar entre alquilo, alqueno, alquilo sustituido o alqueno sustituido, según lo definido en la presente memoria.

20 El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo carboxilo (



) ligado a un radical orgánico (CO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>), en el que R<sub>g</sub> es como se define anteriormente para acilo.

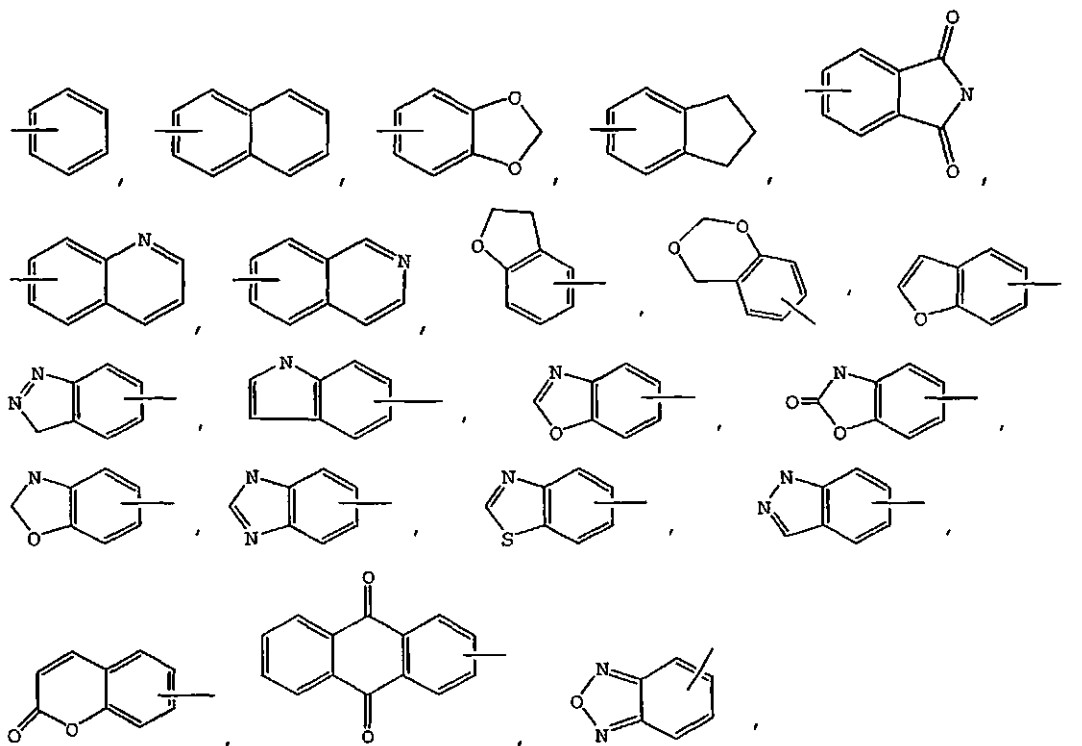
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

25 El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono-, bi- y trifluorometilo.

El término "haloalcoxilo" significa un grupo alcoxilo que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxilo" incluye OCF<sub>3</sub>.

Los términos "ar" o "arilo", como se usan en la presente memoria por sí solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos aromáticos monocíclicos homocíclicos (p.ej., hidrocarburo), monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen de 6 a 14 carbonos en la parte del anillo (tal como fenilo, bifenilo, naftilo (incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y antraceno) y pueden incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales (bien cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo) fusionados a los mismos. Los ejemplos incluyen:

5

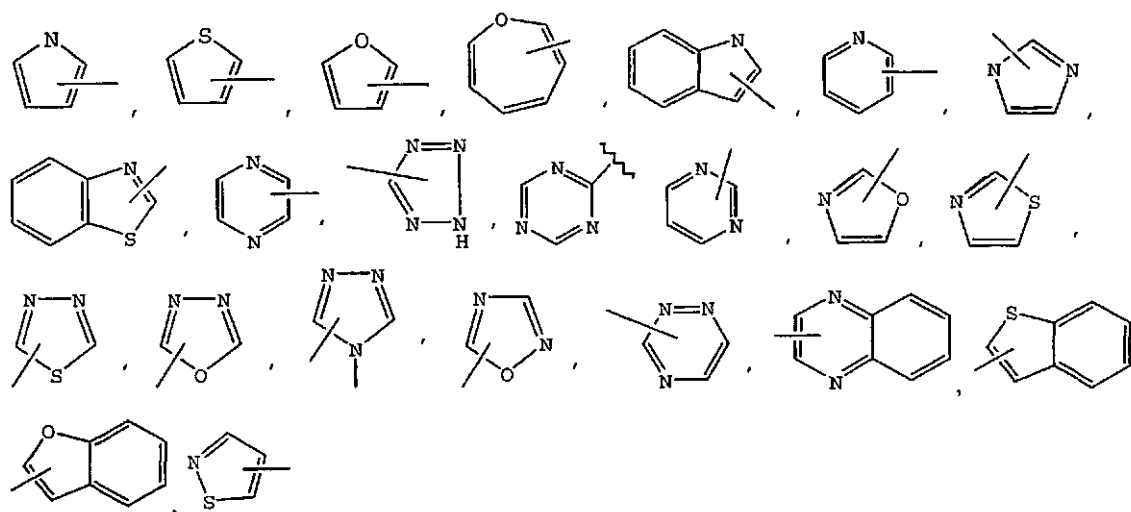


y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, por sí solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 5 a 10 átomos, lo que incluye 1 a 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y estando dichos anillos fusionados con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo, en los que los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen

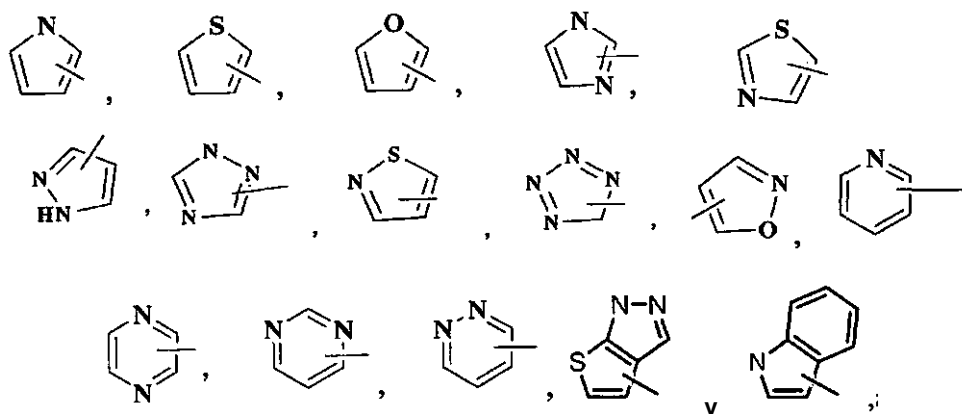
10 pirrolo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo,

15 benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo, carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo.



y similares.

En los compuestos de fórmula (1), los grupos heteroarilo incluyen:

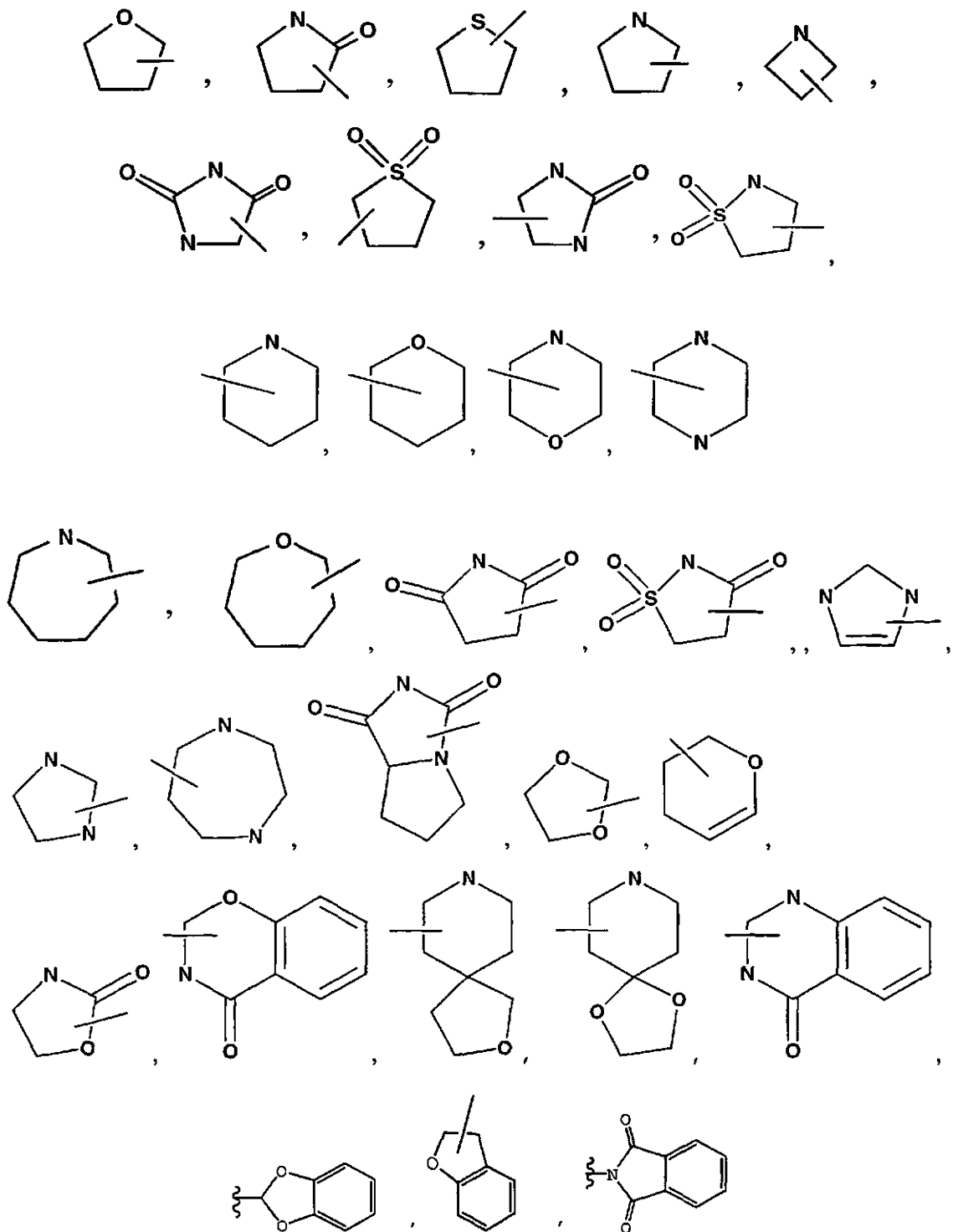


5

y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible.

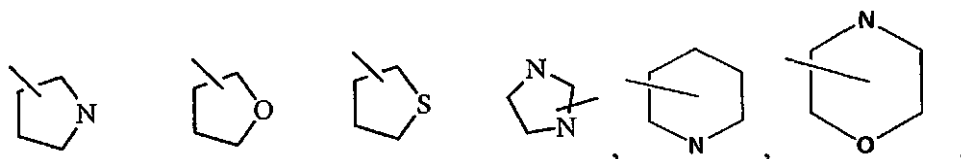
Los términos "heterocíclico" o "heterociclo", como se usan en la presente memoria por sí solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados, opcionalmente sustituidos, (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros o tricíclicos de 10 a 20 miembros, que contienen, alternativamente, un total de 3 a 10 átomos por anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, pudiendo estar también los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillos, cuando la valencia lo permita. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos bien pueden estar fusionados, unidos mediante enlaces y/o unidos a través de una o más uniones espiro. Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen azetidino, piperidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo,

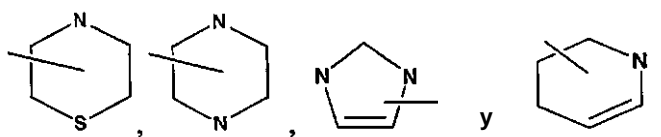
20



5 y similares.

Los grupos heterociclo de los compuestos de fórmula (I) incluyen:





que pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "anillo" engloba homocíclico (i.e., como se usa en la presente memoria, todos los átomos del anillo son carbono) o "heterocíclico" (i.e., como se usa en la presente memoria, los átomos del anillo incluyen carbono y uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, también denominados heterociclo), en el que, como se usa en la presente memoria, cada uno de los cuales (homocíclico o heterocíclico) puede estar saturado, o parcial o completamente insaturado (tal como heteroarilo).

A no ser que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un anillo específicamente nombrado (p. ej., fenilo), cicloalquilo específicamente nombrado (p.ej., ciclohexilo), heterociclo específicamente nombrado (p.ej., pirrolidinilo) o heteroarilo específicamente nombrado (p.ej., imidazolilo), a no ser que se indique específicamente lo contrario, la referencia pretende incluir anillos que tengan de 0 a 3, alternativamente, de 0 a 2, sustituyentes seleccionados entre aquellos citados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según proceda.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "carbocíclico" significa un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Así pues, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre aquellos citados anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando se usa el término "insaturado" en la presente memoria para referirse a un anillo o grupo, al anillo o el grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

Los compuestos de fórmula I forman sales que también pertenecen al ámbito de la invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula I de la presente memoria incluye la referencia a sus sales, a no ser que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas y/o sales básicas formadas con bases y ácidos orgánicos y/o inorgánicos. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a, una amina o un anillo de piridina, como un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a, ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas"), y éstos se incluyen en el término de "sal(es)", como se usa en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (i.e, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, p.ej., en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Se pueden formar sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipite la sal o en un medio acuoso, y luego realizando una liofilización.

Las sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenesulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxiitanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente memoria), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como, sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con *N,N*-bis(deshidroabieta)etilendiamina), *N*-metil-D-glucaminas, *N*-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden estar cuaternizados con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (p. ej., metil-, etil-, propil- y butil- cloruros, bromuros y yoduros), dialquilsulfatos (p. ej., dimetil-, dietil-, dibutil- y diamil-sulfatos), haluros de cadena larga (p. ej., decil-, lauril- miristil- y estearil-cloruros, bromuros y yoduros), aralquil-haluros (p. ej., bencil- y fenetil-bromuros) y otros.

Los compuestos de fórmula I y a sus sales pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se trasponen a otras partes de las moléculas, y por consiguiente, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas son redistribuidos. Se ha de entender que, en la invención, se incluyen todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*, y pueden contener uno o más centros quirales, existiendo por tanto en formas enantioméricas y diastereoméricas. La

invención incluye la totalidad de dichos isómeros, así como mezclas de isómeros *cis* y *trans*, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Cuando no se menciona específicamente la configuración (*cis*, *trans*, o *R* o *S*) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se hace referencia a uno cualquiera de los isómeros o a una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales iniciales. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante cristalización cromatográfica o fraccionada. Los compuestos de la invención pueden estar en la forma libre o de hidrato.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces en la inhibición de IKK, o eficaces en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios.

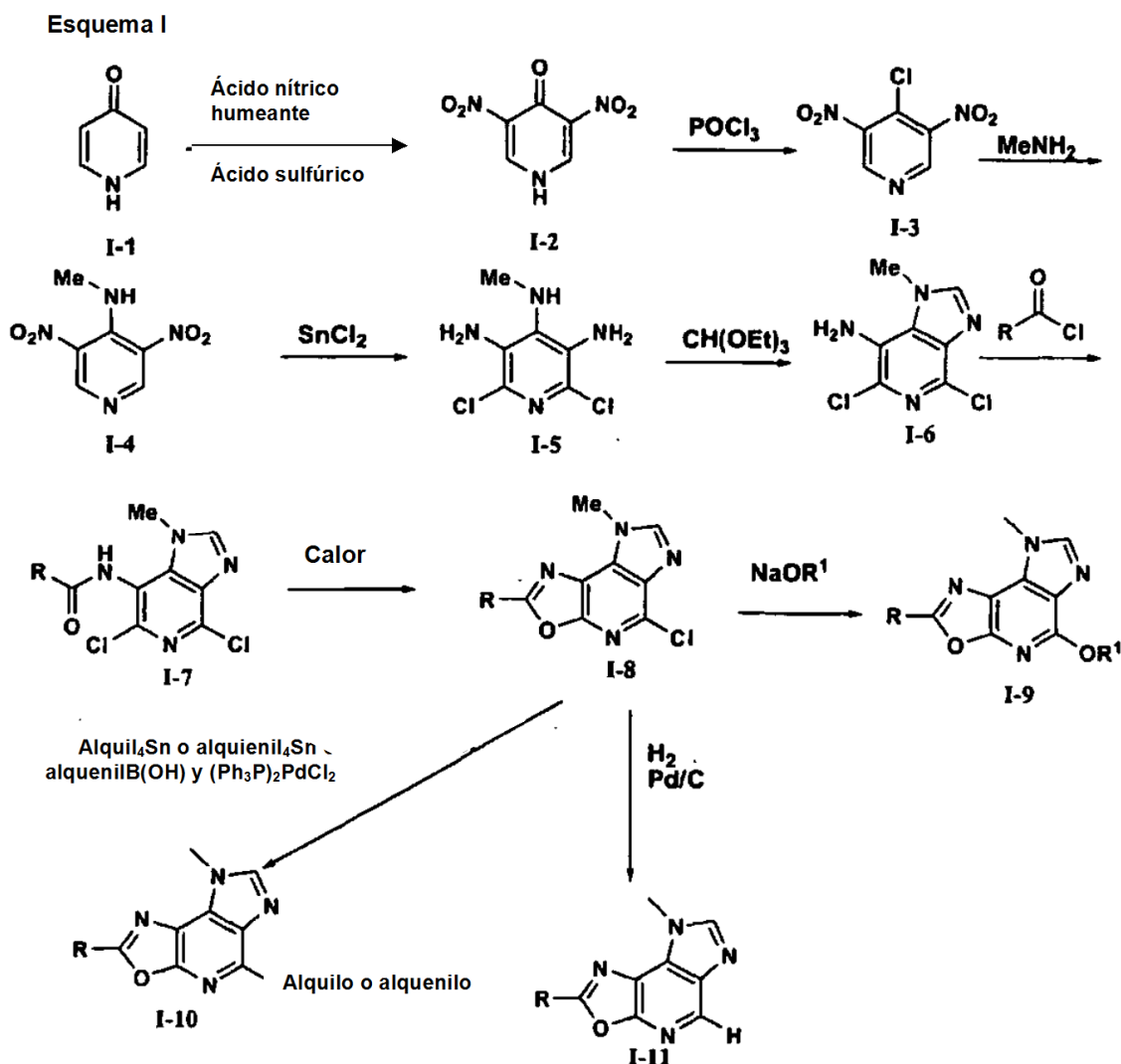
Como se usa en la presente memoria, “tratar” o “tratamiento” engloba el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente, en un ser humano, e incluye: (a) evitar que el estado patológico aparezca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico, pero todavía no ha sido diagnosticado del mismo; (b) inhibir el estado patológico, i.e., detener el desarrollo y/o (c) calmar el estado patológico, i.e., provocar la regresión del estado patológico.

### **Procedimientos de preparación**

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por referencia a los procedimientos ilustrados en los siguientes Esquemas II a V. Como se muestra en ellos, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula I. Se entenderá que es posible producir cualquier compuesto de Fórmula I mediante el Esquema II-V mediante la selección adecuada de los reactivos con la sustitución apropiada. Cualquier experto habitual en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Todos los documentos citados se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad. Los materiales iniciales se encuentran comercialmente disponibles o se preparan fácilmente por parte de cualquier experto habitual en la técnica. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en este apartado o en cualquier otra parte de la memoria.

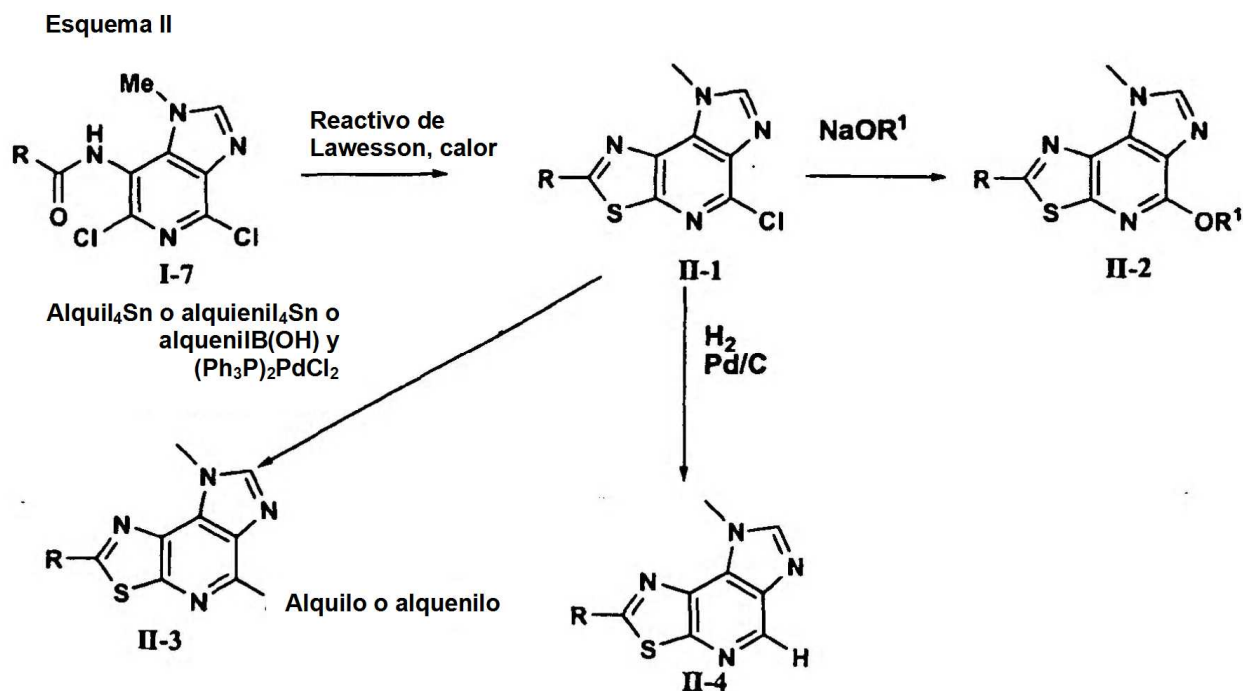
La secuencia descrita en el Esquema de referencia I implica la nitración de 4-hidroxi-piridina, **I-1**, proporcionando el compuesto **I-2** conocido, seguida de la conversión en la correspondiente cloropiridina **I-3** conocida. La posterior adición de una amina, tal como metilamina, proporciona el compuesto **I-4** no descrito anteriormente. La reducción de ambos grupos nitro y la cloración simultánea de la triaminopiridina intermedia se produce con el tratamiento de **I-4** con cloruro de estaño (II), produciendo **I-5**. Este importante compuesto intermedio se puede hacer reaccionar con ortoformiato de trietilo, proporcionando el imidazol fusionado **I-6**. La acilación bien mediante la reacción con un cloruro de ácido u otro procedimiento de activación de ácido carboxílico adecuado proporcionaría **I-7**. El calentamiento de **I-7**, bien en un disolvente a una temperatura elevada o en un aparato de microondas, producirá el sistema tricíclico **I-8**. Se puede hacer reaccionar **I-8** con una variedad de alcóxidos que bien se encuentran comercialmente disponibles, tales como metóxido de sodio, o se pueden preparar fácilmente mediante la reacción de un alcohol con un metal de sodio o potasio, produciendo los compuestos de estructura **I-9**. Alternativamente, se puede hacer reaccionar **I-8** bien con reactivos de alquil- o alquenil-estaño, o con ácidos alquil- o alquenil-borónicos o ésteres borónicos en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como complejo de bis-(trifenilfosfin)dicloropaladio, complejo de dibencilidenacetona de paladio, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), acetato de paladio u otros catalizadores de paladio conocidos en la técnica para efectuar dichas reacciones de acoplamiento, produciendo **I-10**. Finalmente, se puede eliminar el átomo de cloro presente en **I-8** bajo una variedad de condiciones, tales como hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, óxido de platino y similares o, alternativamente, mediante la metalación *trans* con un reactivo adecuado, tal como *tert*-butil-litio, seguida del enfriamiento con una fuente de protones, proporcionando compuestos de estructura **I-11**.

Referencia



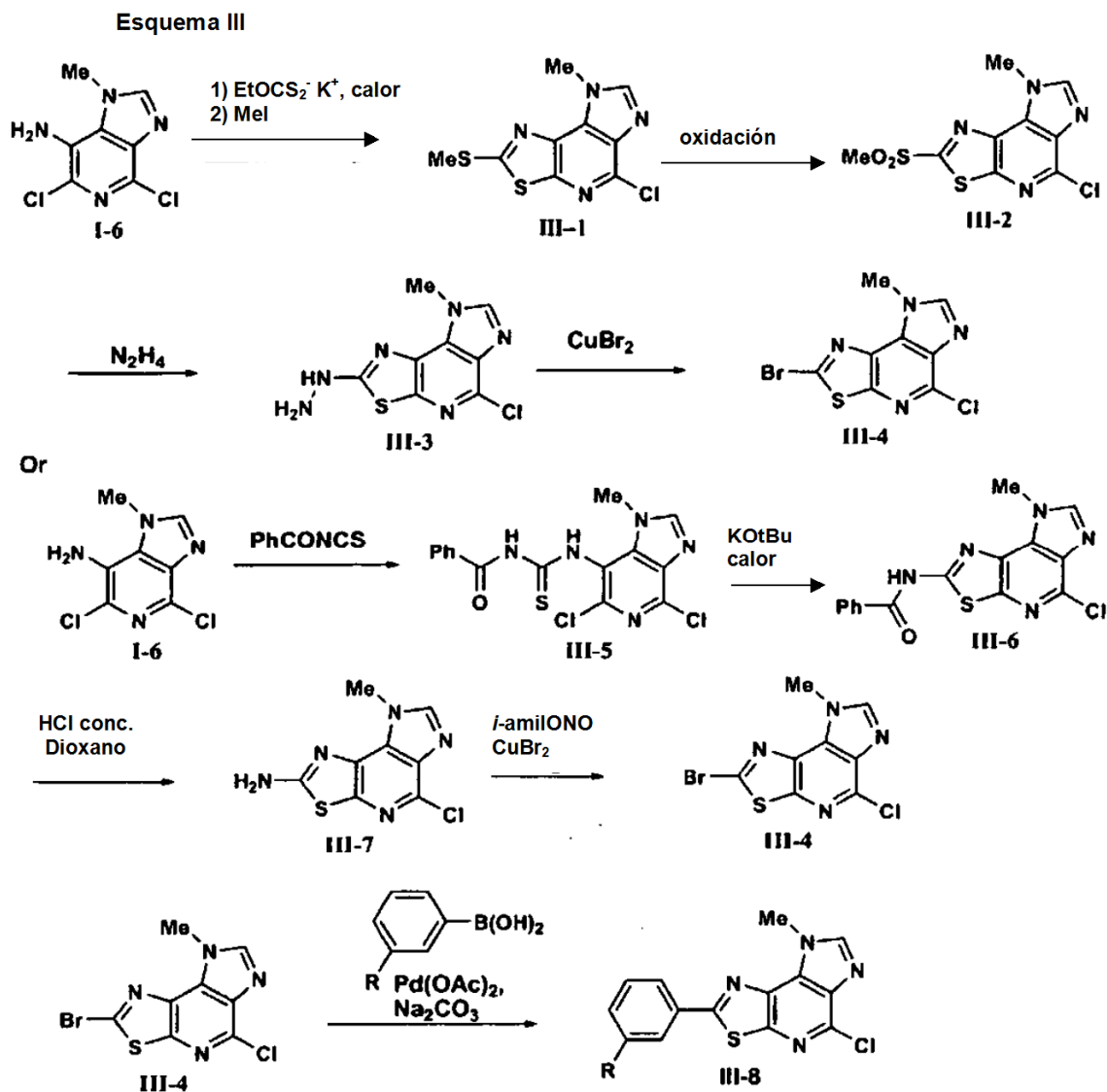
En el Esquema II, se explica resumidamente la reacción de I-7 para producir un sistema de tiazol fusionado. La reacción de la amida intermedia I-7 con reactivo de Lawesson a temperatura elevada produce la tioamida que se acerca a producir II-1. Se puede hacer reaccionar II-1 con una variedad de alcóxidos que bien se encuentran comercialmente disponibles, tales como metóxido de sodio, o se preparan fácilmente mediante la reacción de un alcohol con un metal de sodio o de potasio, produciendo compuestos de estructura II-2. Alternativamente, se puede hacer reaccionar II-1 bien con reactivos de alquil- o alquenil-estaño, o con ácidos alquil- o alquenil-borónicos o ésteres borónicos en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como complejo de bis-(trifenilfosfin)dicloropaladio, complejo de dibencilidenacetona de paladio, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), acetato de paladio u otros catalizadores de paladio conocidos en la técnica para efectuar dichas reacciones de acoplamiento, produciendo II-3. Finalmente, se puede eliminar el átomo de cloro presente en II-1 bajo una variedad de condiciones, tales como hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, óxido de platino y similares o, alternativamente, mediante la metalación *trans* con un reactivo adecuado, tal como *tert*-butil-litio seguida del enfriamiento con una fuente de protones, proporcionando compuestos de estructura II-4 que son compuestos de Fórmula I.

15



En el esquema III, se representa una ruta sintética alternativa para preparar los sistemas de tiazol II-1 a II-4. Se condensa el compuesto intermedio I-6 con etilxantato de potasio y se calienta para producir el cierre del anillo formando un anión de tiazolo-tiolato. Esto se detiene con un haluro de alquilo como yoduro de metilo, produciendo III-1. La oxidación del azufre con reactivos tales como Oxone®, ácido *m*-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y similares producirá la sulfona III-2. El desplazamiento de la sulfona mediante el tratamiento con hidracina producirá III-3. El tratamiento de III-3 con bromuro de cobre (II) produce el bromuro III-4. Alternativamente, se puede producir III-4 mediante la siguiente serie de reacciones. Es posible hacer reaccionar I-6 con benzoil-isotiocianato, produciendo III-5. El calentamiento de III-5 en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio, hidruro de potasio y similares, efectuará la ciclación con III-6. La hidrólisis del grupo benzoilo con HCl concentrado producirá III-7, que puede ser diazotizado y hacerse reaccionar con bromuro de cobre (II), produciendo III-4. Se puede hacer reaccionar el compuesto intermedio III-4 con ácidos aril- o heteroaril-borónicos sustituidos, o con reactivos de aril- o heteroaril-estaño, produciendo el compuesto sustituido deseado III-8. En el Esquema II, se describe la posterior elaboración de III-8. Por ejemplo, la reacción con alcóxidos producirá compuestos de estructura II-2, alquil-estanos, alqueni-estanos o ácidos/ésteres alquilborónicos o ácidos/ésteres alqueni<sub>4</sub>borónicos, producirá los compuestos de estructura II-3, y la hidrogenación sobre paladio o platino producirá compuestos de estructura II-4.

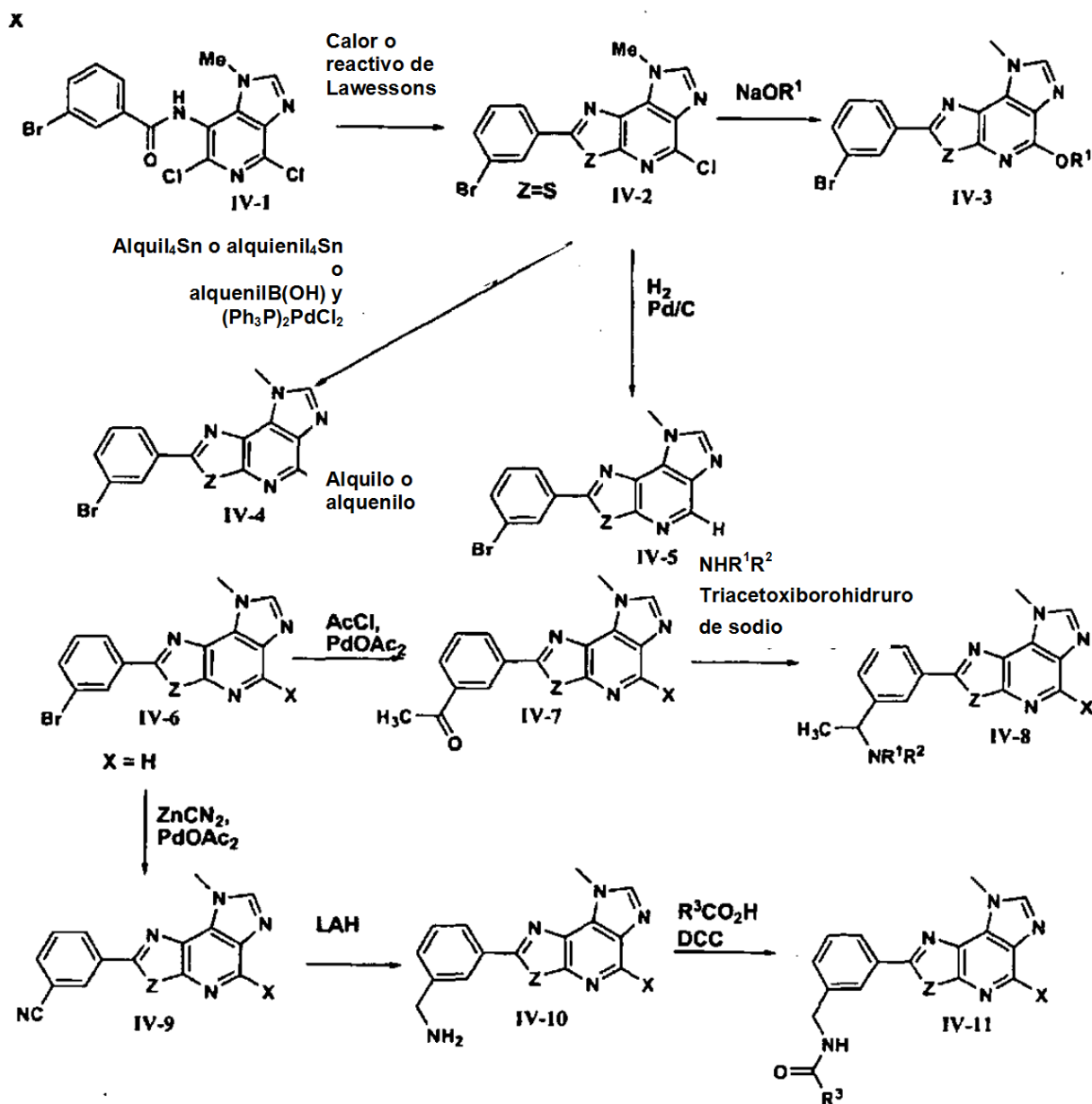




Los compuestos de particular interés son aquéllos en los que el grupo R representado en el Esquema I y el Esquema II es  $\text{Z1}^d$  según lo descrito anteriormente. La incorporación de la sustitución se puede realizar mediante muchos procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema IV, se describen algunos ejemplos de sustitución específica.

- 5 El compuesto **IV-1** puede estar calentado o calentarse en presencia de reactivo de Lawesson, produciendo **IV-2**. La transformación en los compuestos alcoxi-, alquil-, alqueni- o hidrógeno-sustituidos se puede realizar según lo descrito en el Esquema I-II, produciendo el compuesto **IV-6**. La reacción de **IV-6** con cloruro de ácido en presencia de acetato de paladio producirá una cetona **IV-7**. La aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio producirá compuestos **IV-8**. Alternativamente, se puede hacer reaccionar **IV-6** con cianuro de cinc en presencia de acetato de paladio, produciendo nitrilo **IV-9**. La reducción con un reactivo adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio producirá **IV-10**, que son compuestos de Fórmula I. La reacción con un ácido carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) con o sin la adición de HOBT producirá compuestos de estructura **IV-11**, que también son compuestos de Fórmula I.
- 10

## Esquema IV

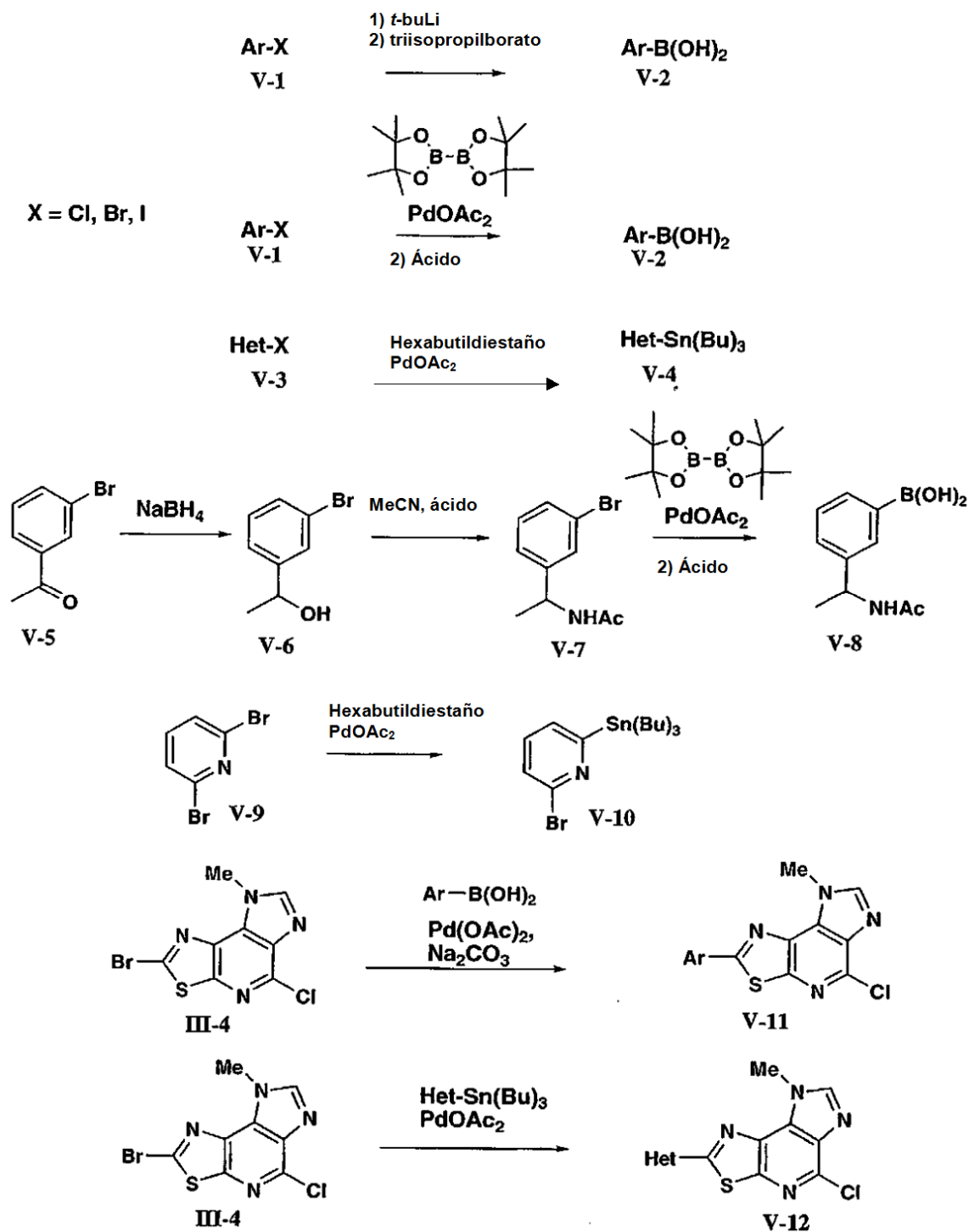


Alternativamente, es posible introducir los sustituyentes deseados mediante un protocolo de acoplamiento mediado por paladio según lo descrito en el Esquema V. Los arilhaluros, tales como los arilbromuros, se pueden obtener fácilmente. Una investigación realizada en Scifinder® revela que hay más de 500.000 arilbromuros conocidos. Los arilhaluros (V-1), tales como los arilbromuros, arilyoduros y, en algunos casos, los arilcloruros, se pueden convertir en ácidos aril-borónicos mediante metalación con reactivos tales como los reactivos de Grinard y similares, seguida del tratamiento con borato de trimetilo o borato de triisopropilo, produciendo el ácido borónico deseado (V-2). Alternativamente, en los casos en los que la funcionalidad puede estar modificada o ser incompatible con las condiciones de metalación, como será evidente para cualquier experto en la técnica de la Química Orgánica, el tratamiento del arilhaluro (V-1) con bis-pinacolatodiborano en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio, puede producir el ácido borónico deseado (V-2). Finalmente, se pueden incorporar grupos heteroarilo bien mediante el uso de un ácido borónico o, como es más habitual, el uso de heteroaril-estannano (V-4). Los heteroaril-estannanos deseados se pueden preparar fácilmente mediante la reacción del heteroaril-haluro deseado (V-3) con reactivos tales como hexametildiestaño y hexabutildiestaño, proporcionando el heteroaril-estannano deseado V-4. A modo de ejemplo, el orden de preparación del ácido borónico podría comenzar con bromoacetofenona V-5, que al reducirse con borohidruro de sodio producirá el alcohol V-6. El tratamiento del alcohol con un nitrilo tal como acetonitrilo y similares en condiciones ácidas producirá el producto de Ritter V-7. La reacción de V-7 con bis-pinacolatodiboro en presencia de acetato de paladio producirá ácido borónico V-8. A modo de ejemplo, se puede

producir un heteroaril-stannano mediante la reacción de dibromopiridina **V-9** con hexabutildiestaño en presencia de acetato de paladio, produciendo **V-10**. La posterior funcionalización del bromo restante ofrece una entrada significativa en la preparación de los compuestos útiles para la presente invención. Con el acoplamiento meditado por paladio de los ácidos arilborónicos o los heteroaril-estannanos apropiados con **III-4** se producirán los compuestos deseados **V-11** y **V-12**, respectivamente.

5

## Esquema V



## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas de la presente invención. A continuación, se definen las abreviaturas empleadas en los ejemplos. Los compuestos de los ejemplos están identificados por el ejemplo y la etapa en la que se prepararan (p.ej., "A1.1" indica el compuesto del título de la etapa 1 del Ejemplo A1) o sólo por el ejemplo, de modo que el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "A2" indica el compuesto del título del Ejemplo A2).

### Abreviaturas

	Ac	Acetilo
	AcOH	Ácido acético,
10	ac.	Acuoso
	CDI	Carbonildiimidazol
	Bn	Bencilo
	Bu	Butilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
15	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
20	EtOAc	Acetato de etilo
	Et	Etilo
	EtOH	Etanol
	H	Hidrógeno
	h	Horas
25	<i>i</i>	<i>iso</i>
	CLAR	Cromatografía de líquidos de alta resolución
	HOAc	Ácido acético
	Reactivo deLawesson	[2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2-4-disulfuro
	LC	Cromatografía de líquidos
30	Me	Metilo
	MeOH	Metanol
	min.	Minutos
	M <sup>+</sup>	(M+H) <sup>+</sup>
	M <sup>+1</sup>	(M+H) <sup>+</sup>
35	MS	Espectrometría de masas
	<i>n</i>	<i>normal</i>
	PhCONCS	Bencilisotiocianato
	Pd/C	Paladio sobre carbono
	Ph	Fenilo
40	Pr	Propilo
	kPa	Kilopascales
	Tiempo ret.	Tiempo de retención
	t.a. o T.A.	Temperatura ambiente
	sat.	Saturado/a
45	S-Tol-BINAP	(S)-(-)-2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftilo
	<i>t</i>	<i>tert</i>
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	Phenominex	Phenominex, Macclesfield, Cheshire, R.U.
50	YMC	YMC, Inc, Wilmington, NC 20403

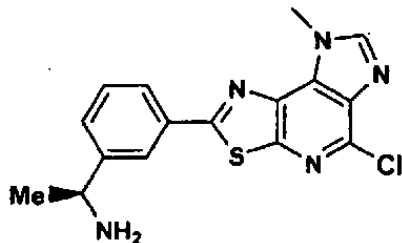
Las condiciones de la CLAR usadas para determinar los tiempos de retención son: **A**: 2 min de gradiente B al 0-100% en A (A: TFA al 0,1% en agua/metanol (90/10); B: TFA al 0,1% en agua/metanol (10/90)) usando una columna S-5 ODS Phenominex de 4,6 x 30 mm a una longitud de onda de detección de 254 nanómetros; o **B**: 4 min de gradiente de B al 0-100% en A (A: TFA al 0,1% en agua/metanol (90/10); B: TFA al 0,1% en agua/metanol (10/90)) usando una columna YMC Turbopack a una longitud de onda de detección de 254 nanómetros o 220 nanómetros.

Los experimentos en los que se especifica que se realizaron en un microondas se realizaron en un SmithSynthesizer™ fabricado por Personal Chemistry. Este horno microondas genera una temperatura que se puede seleccionar entre 60-250°C. El microondas monitoriza automáticamente la presión que es de entre 0-1.999,5 kPa. Los tiempos de retención y las temperaturas se indican.

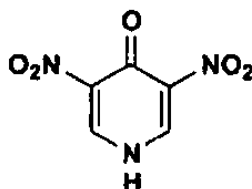
## Referencia

## Ejemplo A1

*N*-[*(S)*1-[3-[7-Cloro-8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il]fenil]etil]amina

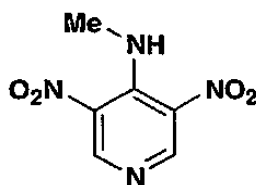


A1

5 A1.1: 3,5-Dinitro-1*H*-piridin-4-ona

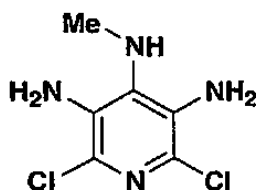
A1.1

Se añadió 4-hidroxipiridina (40,0g, 0,42 mol) en porciones a ácido nítrico humeante (140 ml) y ácido sulfúrico (500 ml). Se calentó la mezcla resultante a 140°C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño con hielo y se vertió cuidadosamente sobre hielo (500 ml). Se recogió el sólido amarillo que precipitó mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando **A1.1** (70,0 g, 90%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4,06 (2H, s). CLAR: 98,9%; tiempo ret. = 0,173 min., CL-EM (M-H)<sup>+</sup> = 184.

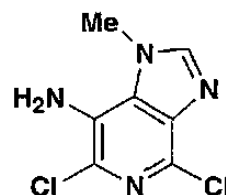
10 A1.2: (3,5-Dinitro-piridin-4-il)metilamina

A1.2

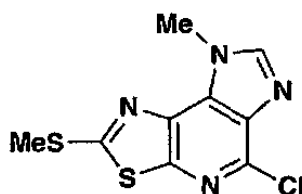
Se añadió **A1.1** (10,0 g, 0,051 mol) en porciones a una mezcla de oxiclورو de fósforo (25 ml) y PCl<sub>5</sub> (17,0 g, 0,082 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se eliminó el oxiclورو de fósforo al vacío. Se suspendió el residuo en THF seco (50 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió metilamina (32 ml, 2,0M en THF, 0,064 mol) en gotas durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, y se dejó calentar la solución resultante hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se suspendió el residuo en acetato de etilo (200 ml) que luego se filtró, y se evaporó el filtrado al vacío para dejar el producto crudo. Se recrystalizó el producto crudo en metanol (100 ml), dando **A1.2** en forma de sólido tostado (7,2 g, 71% durante dos etapas). CLAR: 98%, tiempo de ret. = 1,58 min., CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 199.

**A1.3:** 2,6-Dicloro-*N*'-metil-piridin-3,4,5-triamina**A1.3**

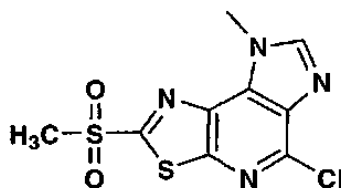
5 Se calentó una solución de **A1.2** (60,0 g, 0,30 mol) en ácido clorhídrico concentrado (300 ml) hasta 90°C. Se añadió cloruro de estaño (II) (85,0 g, 0,45 mol) en porciones durante 1 hora, advirtiéndose una vigorosa efervescencia al añadirse el primer equivalente de cloruro de estaño. Se calentó la mezcla de reacción durante una hora más antes de añadir más cloruro de estaño (28,0 g, 0,15 mol) y se siguió calentando durante 2 horas más. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se basificó cuidadosamente con hidróxido de amonio concentrado (200 ml). Se filtró el sólido precipitado y se extrajo el filtrado con acetato de etilo (5 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío, dejando **A1.3** en forma de un sólido marrón (28,0 g, 46%). CLAR: 98%, tiempo de ret. = 1,58 min., CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 208.

**A1.4:** 7-Amino-4,6-dicloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina**A1.4**

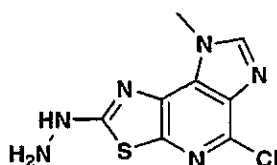
15 Se añadió trietilortoformiato (25,0 ml, 0,15 mol) en una porción a una suspensión de **A1.3** (28 g, 0,14 mol) en acetonitrilo seco (400 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo durante 4 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío, dejando **A1.4** en forma de un polvo marrón. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,20 (1H, s), 5,49 (2H, s a), 4,07 (3H, s). CLAR: 98%, tiempo de ret. = 0,78 min., CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 218.

**A1.5:** *N*,8-dimetil-2-(metiltio)-5-cloro-8*H*-imidazo(4,5-*d*)tiazolo[5,4-*b*]piridina**A1.5**

20 Se añadieron **A1.4** (2,17 g, 10 mmol) y tioxantato de potasio (3,05 g, 20 mmol) a 20 ml de DMF y se calentó durante 2,5 h a 145°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, luego se colocó en un baño con hielo y se enfrió hasta 0°C. Se añadió yoduro de metilo (1,24 ml, 20 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora en un baño con hielo. Se eliminaron los líquidos volátiles a -45°C bajo un alto vacío. Se dividió el residuo entre cloroformo (150 ml) y bicarbonato sódico sat. (100 ml). Se lavó la capa acuosa con más cloroformo (2 x 75 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando un sólido color crema. Se trituró el producto crudo con acetato de etilo caliente (~75 ml), que se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se recogió el producto mediante filtración. Se aislaron 1,49 g (55%) de **A1.5** en forma de un sólido color crema con una pureza de >95% mediante CL-EM ((M+H)<sup>+</sup> = 271,16; 273,17).

**A1.6** 7-Cloro-2-(metilsulfonyl)-4-metil-4*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[4,5-*b*]piridina**A1.6**

5 A una solución agitada mecánicamente de **A1.5** (12,00 g, 44,32 mmol) en MeOH (150 ml) y H<sub>2</sub>O (150 ml), se añadió Oxone (160,9 g, 0,262 mol). Se agitó esta suspensión durante 48 h, tras lo que se detuvo la agitación, se concentró parcialmente la reacción, se diluyó con H<sub>2</sub>O, se llevó hasta un pH ~7 con NaOH 5N y se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó al vacío durante una noche. Se obtuvo **A1.6** (11,30 g; 84%) en forma de un sólido color crema: EM (EN): *m/z* 303 [<sup>35</sup>Cl M+H]<sup>+</sup> (CLAR 99%).

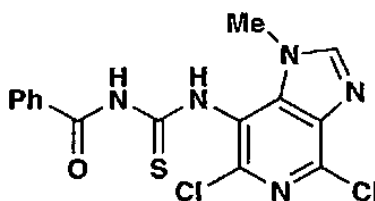
**A1.7** 1-(7-cloro-4-metil-4*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)hidrazina**A1.7**

10 A una suspensión agitada de **A1.7** (11,22 g, 37,06 mmol) en EtOH (150 ml), se añadió hidrazina hidratada (30 ml). Se agitó la suspensión durante una noche, tras lo que se detuvo la agitación y se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío durante una noche, proporcionando 9,26 g (98%) de **A1.7** en forma de un sólido color crema. EM (EN): *m/z* 255 [<sup>35</sup>Cl M+H]<sup>+</sup> (CLAR 95%).

**A1.8** 2-Bromo-7-cloro-4-metil-4*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[4,5-*b*]piridina**A1.8**

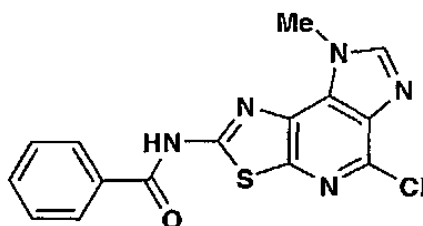
15 A una solución agitada de CuBr<sub>2</sub> (24,50 g, 0,1097 mol) en AcOH (120 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), se añadió **A1.7** (79,26 g, 36,36 mmol) en porciones durante 10 min y se agitó durante 4 h. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O (700 ml) y se recogió el sólido mediante filtración, se lavó consecutivamente con H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>OH conc. (x 2) hasta que se eluyó muy poco complejo de cobre azul y H<sub>2</sub>O, luego se secó. Se obtuvieron 8,69 g (79%) de **A1.8** en forma de un sólido tostado: EM (EN): *m/z* 303 [<sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br M+H]<sup>+</sup> (CLAR: 95%).

20

**Síntesis alternativa de A1.8****A1.9** 1-Benzoil-3-(4,6-dicloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-il)tiourea**A1.9**

Se suspendió **A1.4** (6,94 g, 31 mmol) en acetona (120 ml). Se añadió isotiocianato de benzoilo (5,8 g, 35 mmol) en gotas durante diez minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo durante 1 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se añadió alcohol etílico (50 ml) al sólido y se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 1 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar durante varias horas. Se recogió el producto mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando 11,32 g (93%) de **A1.9** en forma de polvo blanco.  $M+H^+ = 380,14; 382,12$ , RMN de  $^1H$ ; DMSO  $\delta$  12,18 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (d, 2H) 7,70 (t, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H).

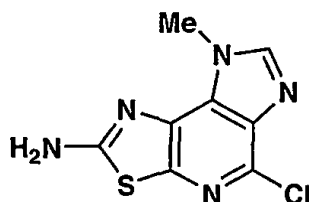
**A1.10:** 2-(Fenilcarbonilamino)-7-cloro-4-metil-4H-imidazo[4,5-d]tiazolo[4,5-b]piridina



**A1.10**

Se evaporó una solución 1M de *tert*-butóxido de potasio en THF (24 ml, 24 mmol) hasta la sequedad bajo presión reducida y se disolvió el residuo en *N*-metilpirrolidona (NMP, 15 ml). Se disolvió **A1.9** (3,04 g, 8 mmol) en NMP (15 ml) y se añadió en gotas a la solución de butóxido de potasio, tiempo durante el cual la reacción se volvió caliente al tacto. Se colocó la mezcla de reacción en un baño de aceite precalentado (120°C) y se agitó durante 1,5 h. La CCF de la mezcla de reacción mostró que no quedaba material inicial. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se vertió en 150 ml de solución de hielo/cloruro de amonio 1N. Se recogió el producto mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 60°C durante una noche, proporcionando 2,55 g (93%) de un sólido de color blanco roto. CL-EM  $(M+H)^+ = 344,18; 346,15$ ; RMN de  $^1H$ , DMSO  $\delta$  13,17 (s, 1H) 8,49 (s, 1H), 8,17 (d J = 7,3 Hz, 2H) 7,70 (m, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 4,26 (s, 3H).

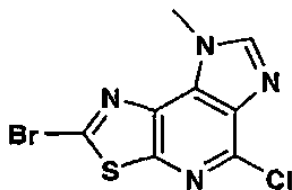
**A1.11** 2-Amino-7-cloro-4-metil-4H-imidazo[4,5-d]tiazolo[4,5-b]piridina



**A1.11**

Se suspendió **A1.10** (3,44 g, 10 mmol) en una mezcla de HCl concentrado (50 ml), etanol anhidro (25 ml) y dioxano anhidro (25 ml), y se calentó en un baño de aceite mantenido a 100°C durante una noche, tiempo durante el cual se disolvió el material sólido. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente bajo presión reducida, produciendo un sólido. Se suspendió el material en agua (-50 ml) y se vertió sobre hielo (50 g), y se ajustó el pH hasta -9 (determinado por un papel indicador de pH) con NaOH 1N. Una vez fundido el hielo, se recogió el sólido mediante filtración y se suspendió en acetonitrilo (25 ml) y se llevó a reflujo durante un breve periodo de tiempo. Se dejó enfriar la solución hasta la temperatura ambiente y reposar durante varias horas. Se recogió el producto mediante filtración y se secó, proporcionando 2,14 g (89%) de un polvo de color blanco roto. CL-EM  $(M+H)^+ = 240,07$  (100%), 242,04 (40%); RMN de  $^1H$ , DMSO  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,93 (s, 2H) 4,05 (s, 3H).

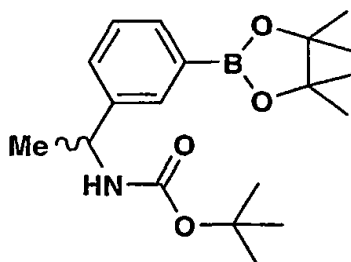
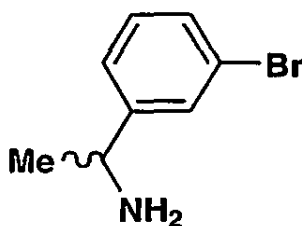


**Etapa A1.12 Síntesis de A1.8:** 2-Bromo-7-cloro-4-metil-4H-imidazo[4,5-d]tiazol[4,5-b]piridina**A1.8**

5 Se disolvieron aminotiazol **A1.11** (21,8 g, 88 mmol) y bromuro de cobre (II) (19,67 g, 88 mmol) en acetonitrilo (600 ml) y se calentó en un baño de aceite mantenido a 70°C. Se añadió nitrito de isoamilo (20,5 g, 174 mmol) en gotas durante 0,5 h y se mantuvo la mezcla de reacción a 70°C durante una noche. El análisis de CL-EM mostró una conversión de aproximadamente el 80% en el producto deseado. Se añadieron más bromuro de cobre (II) (5 g, 22 mmol) y nitrito de isoamilo (4,4 g, 37 mmol), y se mantuvo la mezcla de reacción a 70°C durante una noche. El análisis de CL-EM no  
10 mostró ningún cambio en la formación de producto. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se filtró, proporcionando 25 g de producto crudo. Se suspendió el material en cloroformo (1 l) y se lavó con cloruro de amonio saturado/hidróxido de amonio (1:1) (4 x 500 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida, produciendo 13,0 g de **A1.8** en forma de sólido rosa anaranjado. CL-EM: *m/z* 302,96 (70%), 304,97 (100%), 306,95 (30%) % de Anal. Elem. Teórico /% observado, C: 31,65/32,20; H: 1,32/1,38; N: 18,45/18,57; S: 10,56/9,82; Br: 26,32/22,33; Cl: 11,67/12,60, Cu < 0,01%.

**A1.13** 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de (R, S)-terc-butilo

15

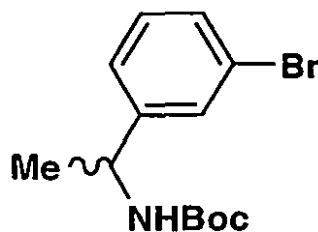
**A1.13****Etapa-A1.13a:** 1-(3-Bromofenil)etanamina**A1.13a**

20

25 Se calentó una mezcla de 3-bromoacetofenona comercialmente disponible (30 g, 0,1508 mol), ácido fórmico (47 ml) y formamida (70 ml) hasta 220°C durante 5 h. Se enfrió el líquido marrón obtenido hasta la T.A., se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera y se concentró, proporcionando un líquido marrón. Se añadieron etanol (375 ml) y HCl conc. (75 ml) al líquido marrón y se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante una noche. Se eliminó el etanol completamente bajo presión reducida y se lavó la capa acuosa con éter y acetato de etilo, eliminando todas las impurezas no básicas. Se basificó la capa acuosa con solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con salmuera la capa de acetato de etilo y se concentró, proporcionando 26 g (86,65%) de **A1.13a**. Este compuesto se llevó a la siguiente etapa sin mayor purificación. RMN de

$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,38 (d, 3H), 4,1 (c, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,51 (s, 1H). EL-EM (M-H)<sup>+</sup> = 200.

**Etapa-A1.13b:** 1-(3-bromofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo



**A1.13b**

5

A una solución de **A1.13a** (15 g, 0,075 mol) en cloroformo (150 ml), se añadió di-*tert*-butildicarbonato (18 g, 0,0825 mol) lentamente a 0°C y se agitó a T.A. durante una noche. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando acetato de etilo al 5% en éter de petróleo como eluyente, proporcionando 20,6 g (94%) de **A1.13b** en forma de sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,4 (m, 12 H), 4,8 (s a, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,45 (s, 1H). EL-EM (M-H-Boc+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup> = 244.

10

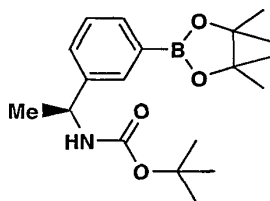
**Etapa-A1.13c:** 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de (*R*, *S*)-*tert*-butilo (producto **A1.13**)

15

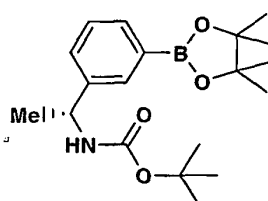
A una solución de **A1.13b** (15 g, 0,05 mol) en dioxano seco (120 ml), se añadió acetato de potasio (14,7 g, 0,15 mol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (3 g, 0,004 mol), dppf (2,22 g, 0,004 mol) y bispinacolatodiboro (15 g, 0,06 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 95°C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 230-400, usando acetato de etilo al 3% en éter de petróleo, proporcionando 10 g (57%) de **A1.13** en forma de sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,35 (s, 12H), 1,47 (m, 12H), 4,8 (s a, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,71 50 (m, 1H). CL-EM (M-H-Boc+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup> = 292.

20

**A1.14** 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (producto **A1.14a**) y 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (producto **A1.14b**).



**A1.14a**



**A1.14b**

Se purificó una solución de **A1.13** en hexanos al 98%/IPA al 2% (16 mg/ml) mediante repetidas inyecciones sobre una columna de CLAR preparativa quiral.

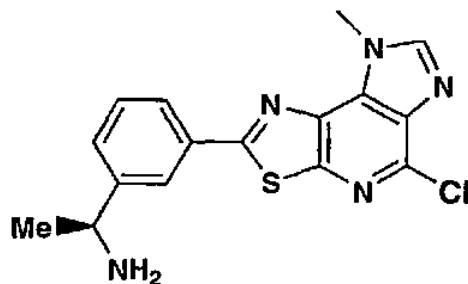
25 Condiciones de la columna: Chiralpak AD (10  $\mu\text{m}$ , 50 x 500 mm); Caudal: 60 ml/min. Isocrática: Heptano (98%), IPA (2%). Volumen de la inyección: 8,5 ml.

Se evaporó la fase móvil, proporcionando los enantiómeros individuales en forma de sólidos vidriosos incoloros.

CLAR quiral analítica: Chiralpak AD (10  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 250 mm); Caudal: 1 ml/min. Isocrática: Heptano (98%), IPA (2%).

Enantiómero (*S*) (**A1.14a**): tiempo de ret. = 9,51 min >ee del 99%

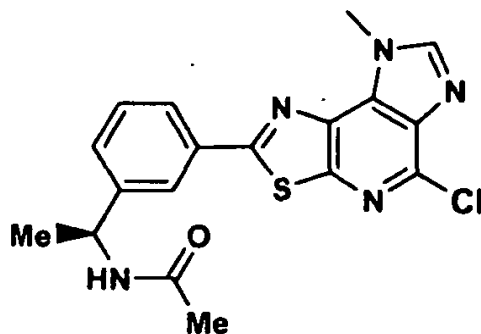
30 Enantiómero (*R*). Tiempo de ret. (**A1.14b**) = 7,12 min >ee del 99%.

**Etapa A1.15** *N*-[(*S*)-1-[3-[7-Cloro-8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il]fenil]etil]amina (producto A1)**A1**

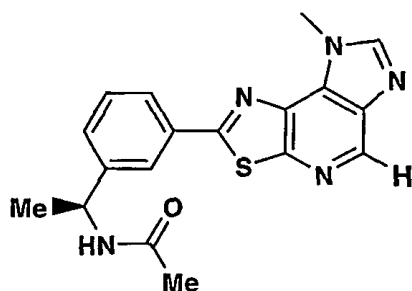
Se colocó una solución de **A1.8** (0,164 g, 0,54 mmol), **A1.14a** (0,188 g, 0,54 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,0076 g, 0,011 mmol) y carbonato de sodio (ac. 2N, 0,27 ml) en DME:Agua:Etanol (7:3:2, 6 ml) en un tubo de reacción para microondas C.E.M tapado y se procesó en un reactor de microondas C.E.M. a 150°C durante 20 min seguidos de un tiempo de procesamiento adicional de 30 min a 160°C. Se dividió en partes iguales una cantidad adicional de **A1.8** (1,00 g), **A1.2** (1,14 g), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,033 g) y carbonato de sodio (ac. 2N, 1,65 ml) entre cinco tubos para microondas C.E.M junto con DME:agua:etanol (7:3:2, 6 ml por tubo). Se procesó cada reacción durante 1 h a 160°C. Se combinaron las reacciones y se evaporaron hasta la sequedad, luego se dividieron entre agua y cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se suspendió el residuo en dioxano (50 ml) y se añadió HCl/dioxano (4N, 10 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentró hasta la sequedad y se dividió entre cloroformo y NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. Se evaporaron los extractos orgánicos y se purificó el residuo mediante cromatografía por desorción súbita (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5-20% en diclorometano), proporcionando **A1** (0,932 g) en forma de sólido amarillo. Tiempo de retención de la CLAR: 2,30 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%). Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 344,2; 346,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Referencia****Ejemplo A2**

*N*-[(*S*)-1-[3-[7-Cloro-8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il]fenil]etil]acetamida

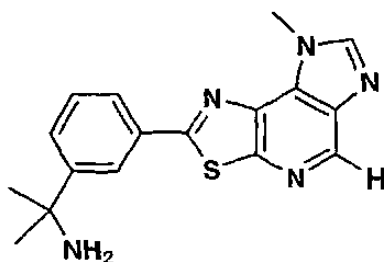
**A2**

A una solución de **A1** (0,30 g; 0,872 mmol) y piridina (10 ml) en THF (15 ml), se añadió anhídrido acético (2 ml) en gotas. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2-3 horas, luego se detuvo mediante la adición de agua (10 ml) y carbonato sódico ac. (2N, 1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se evaporaron parcialmente los disolventes, y se dividió el residuo entre cloroformo y agua. Se lavaron las fases orgánicas con NaHCO<sub>3</sub> ac., agua y salmuera, luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de filtrarlas y evaporarlas, proporcionando **A2** (0,305 g) en forma de un sólido marrón. Tiempo de retención de la CLAR: 2,84 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%). Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 386,3; 388,2 [M+H]<sup>+</sup>

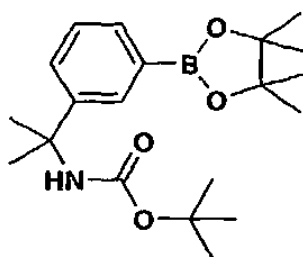
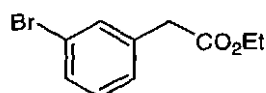
**Ejemplo A3***N*-[(*S*)-1-[3-[8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il]fenil]etil]acetamida**A3**

5 Se calentó una solución de **A2** (0,020 g, 0,052 mmol), Pd/C (5%, 20 mg) y formiato de amonio (30 mg) en metanol (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante 16 horas. Se filtró la solución través de un lecho corto de celite, se evaporó, luego se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 20% en diclorometano. Se recristalizó el residuo en isopropanol/hexanos (10-20%) y se recogió mediante filtración, proporcionando **A3** en forma de un sólido blanco (0,011 g). Tiempo de retención de la CLAR: 2,37 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%). Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%- H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 352,3; [M+H]<sup>+</sup>

10

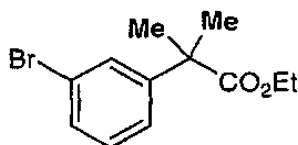
**Ejemplo A6***N*-[(1-[3-[8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il]fenil]-1-metiletil]amina**A6****A6.1** 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

15

**A6.1****A6.1a:** 2-(3-bromofenil)acetato de etilo**A6.1a**

Se disolvió ácido 2-(3-bromofenil)acético comercialmente disponible (13 g; 0,06 mol) en etanol (130 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de tionilo (20 ml) en gotas. Se calentó la mezcla hasta 85°C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción, y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, dando 13 g (88%) de **A6.1a**.

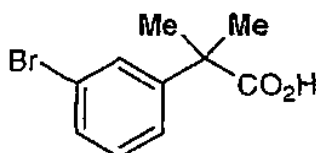
5 **A6.1b:** 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoato de etilo



**A6.1b**

10 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 10,8 g, 0,226 mol) en THF seco (150 ml) bajo un atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió una solución en THF (100 ml) de **A6.1a** (25 g, 0,1028 mol) a 0°C en gotas. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (14,2 ml, 0,23 mol) en gotas a 0°C y se agitó a T.A. durante una noche. Se detuvo la mezcla de reacción con hielo y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, produciendo 22 g (79%) de **A6.1b** en forma de sólido de bajo punto de fusión. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,24 (m, 3H), 1,52 (s, 6H), 4,15 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,5 (s, 1H).

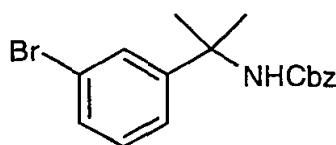
**A6.1c:** Ácido 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoico



**A6.1c**

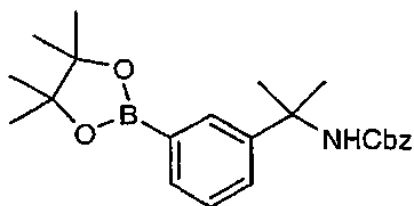
15 A una solución de **A6.1b** (22 g, 0,081 mol) en etanol (220 ml), se añadió hidróxido de sodio (9,7 g, 0,405 mol) y se calentó hasta el reflujo durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el etanol. Se disolvió el producto crudo en agua (200 ml) y se lavó con éter (2 x 150 ml). Se acidificó la capa acuosa con HCl 6N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, dando 17 g (98%) de **A6.1c** en forma de sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,6 (s, 6H), 7,27 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (s, 1H).

**A6.1d.:** 2-(3-Bromofenil)propan-2-ilcarbamato de bencilo

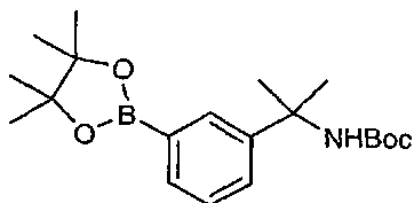


**A6.1d**

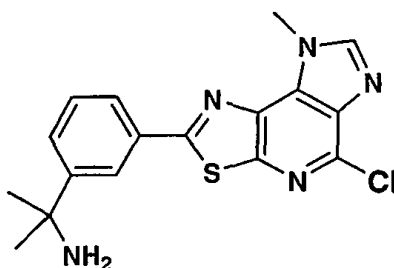
25 A una solución de **A6.1c** (11 g, 0,045 mol) en diclorometano (110 ml), se añadió trietilamina (5,85 g, 0,057 mol) y se enfrió hasta 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió etilcloroformiato (5,65 g, 0,05 mol) en gotas y se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió azida de sodio (3,24 g, 0,049 mol) y se agitó la mezcla a T.A. durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción para eliminar la sal clorhidrato de trietilamina. Se concentró la capa orgánica, proporcionando 1-azido-2-(3-bromofenil)2-metilpropan-1-ona que se disolvió en tolueno (60 ml) y se calentó hasta 100°C durante 30 min. Se eliminó el tolueno al vacío, proporcionando 1-bromo-3-(2-isocianatopropan-2-il)benzeno. Se calentó una mezcla de 1-bromo-3-(2-isocianatopropan-2-il)benzeno, piridina (30 ml) y alcohol bencílico (12,2 g, 0,113 mol) hasta 100°C durante 2 h bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A., se detuvo con HCl 1,5N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna, dando 7 g (45%) de **A6.1d**.  
 30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,65 (s, 6H), 5,03 (s, 2H), 5,1 (s a, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,54 (s, 1H). CL/EM; (M+H)<sup>+</sup> = 350.

**A6.1e** 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato de bencilo**A6.1e**

A una solución de **A6.1d** (5 g, 0,014 mol) en dioxano (75 ml), se añadió bispinacolatodiborano (5,5 g, 0,021 mol), dppf (0,64 g, 0,001 mol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,86 g, 0,001 mol), acetato de potasio (4,23 g, 0,043 mol), y se calentó hasta 80°C durante una noche bajo N<sub>2</sub>. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el dioxano. Se diluyó el residuo obtenido con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna, dando 4,3 g (76%) de **A6.1e**. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,33 (s, 12H), 1,7 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 5,20 (s a, 1H), 7,34 (m, 6H), 5(d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,84 (s, 1H). CL-EM (M+1) = 396.

**A6.1f** 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**A6.1**

A una solución del compuesto **A6.1e** (3 g, 0,008 mol) en etanol (40 ml) y acetato de etilo (20 ml), se añadió paladio sobre carbono (1,5 g) y se hidrogenó bajo 3 kg de presión de hidrógeno usando un agitador Parr. Tras completar la reacción, se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de Celite y se concentró, produciendo 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilamina. Se disolvió la amina en cloroformo y se añadió anhídrido de Boc (2,2 ml) en gotas a 0°C, y se agitó a T.A. durante una noche. Tras completar la reacción, se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna, proporcionando 1,7 g (63%) de **A6.1**. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,34 (s, 12H), 1,64 (s, 6H), 4,95 (s a, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,83 (s, 1H). CL-EM [(M-100)<sup>+</sup> CH<sub>3</sub>CN] = 306.

**A6.2** N-[(1-[3-[7-Cloro-8-metil-8*H*-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]fenil]-1-metiletil]amina**A6.2**

Se dividió una solución de **A1.8** (1,0 g, 3,28 mmol), **A6.1** (1,184 g, 3,28 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,046 g, 0,066 mmol) y carbonato de sodio (2N ac., 1,64 ml) en DME:agua:etanol (7:3:2, 18 ml) en tres partes iguales y se colocó en tubos de reacción para microondas C.E.M. tapados que se procesaron en un reactor de microondas C.E.M a 150°C durante 20 min seguidos de un tiempo de procesamiento adicional de 40 min a 150°C. Se combinaron las reacciones y se evaporaron hasta la sequedad, y luego se dividieron entre agua y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró. Se suspendió el residuo en HCl/dioxano (4N, 20 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 min, se concentró hasta la sequedad, se suspendió en dietiléter y se filtró. Se purificaron los sólidos recogidos mediante cromatografía por desorción súbita (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5-20% en diclorometano), proporcionando **A6.2** (1,2 g) en forma de sólido amarillo. Tiempo de retención de la CLAR = 2,38 min.

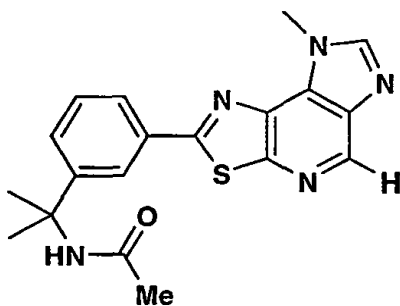
Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%). Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 358,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa-A6.3 *N*-[(1-[3-[8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il]fenil]-1-metiletil]amina

5 Se calentó una solución de **A6.2** (0,010 g, 0,028 mmol), Pd/C (5%, 0,010 g) y formiato de amonio (0,015 g) in metanol (3 ml) en un tubo de reacción para microondas C.E.M. tapado que se procesó en un reactor de microondas C.E.M a 120°C durante 1 h. Se necesitó un tiempo de procesamiento adicional (6,5 h) para conseguir la conversión completa. Se procesó otro lote de **A6.2** (30 mg) junto con Pd/C (5%, 30 mg) y formiato de amonio (45 mg) en metanol (6 ml) en un microondas C.E.M de una manera similar hasta que se completó la reacción. Se filtraron las reacciones combinadas, se concentraron y se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa preparativa, proporcionando **A6** (pureza de ~75%, 0,0140 g). Se usó el material sin mayor purificación. Tiempo de retención de la CLAR = 1,99 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%). Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 324,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo A7

#### *N*-[(1-[3-[8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il]fenil]-1-metiletil]acetamida



**A7**


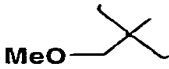
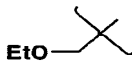
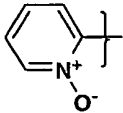
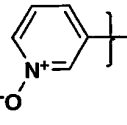
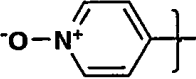
15 A una solución de **A6** (0,014 g; pureza de ~75%) y piridina (0,8 ml) en THF (10 ml), se añadió anhídrido acético (0,05 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1-2 horas, luego se evaporaron parcialmente los disolventes y se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa preparativa, proporcionando **A7** (0,0074 g, TFA al 1,0%) en forma de sólido blanco. Tiempo de retención de la CLAR = 2,01 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%). Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 366,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplos A8-A33

Los ejemplos **A8-A36** se prepararon partiendo de la amina **A6** y el precursor de ácido carboxílico apropiado, usando el siguiente procedimiento general. Los ejemplos descritos en la Tabla A1 se prepararon mediante una metodología de biblioteca de fases líquidas. A un pocillo individual situado en la posición 48 de reactor MiniBlock®, se añadieron 112 µl de una solución 0,50M del ácido carboxílico apropiado en dimetilacetamida (DMA) (0,056 mmol, 1,7 equiv); 60 µl de una solución 0,93M de 1-hidroxibenzotriazol en DMA (0,056 mmol, 1,7 equiv); 46 mg de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida sobre poliestireno (PS-DIC) (1,21 mmol/g, 1,7 equiv); y 330 µl de 1,2-dicloroetano (DCE). Se agitó la reacción con un agitador orbital durante 10 min. Finalmente, se añadieron 300 µl de una solución 0,11M de **A6** en DMA (0,033 mmol, 1,0 equiv) al pocillo del reactor y se agitó el reactor durante 14 h a T.A. Se filtró el producto crudo, se aclaró con más DMA, luego se purificó mediante CLAR-ES preparativa estándar (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA al 0,1%, gradiente MeOH al 35-90% durante 15 min, columna YMC ODS-A de 20 x 100 mm, 5 µm) utilizando un fraccionamiento dirigido por la masa. Se reconstituyó la muestra purificada en MeOH:DCE (1:1), se transfirió a un microtubo de plástico de 2,5 ml tarado, se secó mediante evaporación centrífuga y se pesó. Se analizó el producto final mediante CLAR-EM, H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA al 0,1%, gradiente de MeOH al 10-90% durante 4 min, 4 ml/min, columna Premisphere Phenomenex® de 5 µm, 4,6 x 50 mm. Se presentan el tiempo de retención y la masa observados.

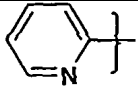
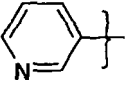
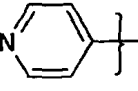
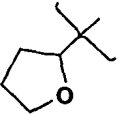
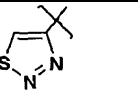
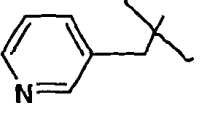
Para los compuestos que fueron obtenidos a partir de aminoácidos, se utilizaron grupos protectores lábiles a medio ácido (grupo Boc). Se acoplaron estos ejemplos según lo descrito anteriormente y se eliminaron el/los grupo/s protector/es elevándolos en 1 ml de DCE:TFA (2:1) durante 1 hora, luego se concentraron de nuevo. La purificación se realizó mediante CLAR-EM preparativa estándar, según lo descrito anteriormente.

Tabla A1

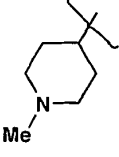
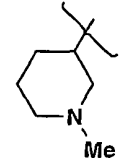

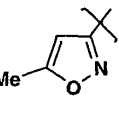
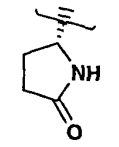
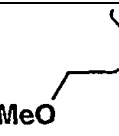
Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A8		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanocarboxamida	3,04	392,43
A9		2-metoxi- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]acetamida	3,01	396,41
A10		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-2-piridincarboxamida-1-óxido	3,21	410,41
A11		5-metil- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-3-isoxazolcarboxamida	3,17	445,35
A12		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida-1-óxido	2,76	445,33
A13		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piridincarboxamida-1-óxido	2,76	445,35



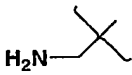
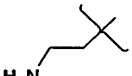
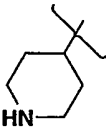
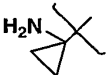
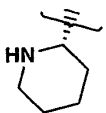
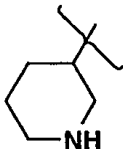
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A14		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,41	429,35
A15		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-piridincarboxamida	2,68	429,35
A16		tetrahidro- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-furancarboxamida	2,64	429,39
A17		5-metil- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-isoxazolcarboxamida	3,12	422,41
A18		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida	3,19	436,31
A19		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridin-acetamida	2,55	443,35

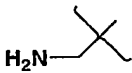
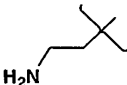
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A20		1-metil- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piperidincarboxamida	2,56	449,41
A21		1-metil- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piperidincarboxamida	2,57	449,41
A22		1-ciano- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanocarboxamida	3,11	417,37
A23		5-metil- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-isoxazolcarboxamida	3,24	433,35
A24		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-5-oxo-, (2 <i>S</i> )-2- pirrolidincarboxamida	2,74	435,38
A25		3-metoxi- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-propanamida	2,95	410,41

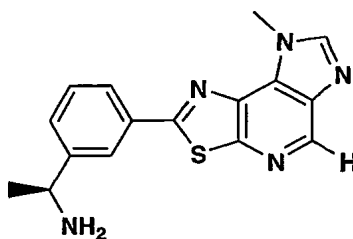
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A26		2-amino- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	3,37	481,35*
A27		3-amino- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-propanamida	3,44	495,35*
A28		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piperidin-carboxamida	3,53	535,36*
A29		1-amino- <i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanocarboxamida	3,53	507,38*
A30		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-, (2 <i>S</i> )-2-piperidincarboxamida	3,66	535,37*
A31		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piperidincarboxamida	3,64	535,37*

(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A32		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-morfolincarboxamida	3,56	153,36*
A33		<i>N</i> -[1-metil-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-morfolincarboxamida	3,41	599,30*

\*la masa representa material protegido con Boc

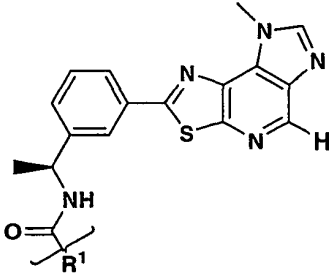
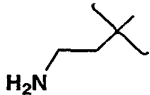

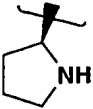
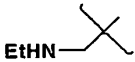
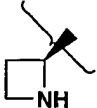
**Ejemplo A34****A34**

- 5 Se calentó una solución de **A-1** (0,90 g, 2,6 mmol), Pd/C (10%, 0,30 g) y formiato de amonio (0,60 g) en alcohol isopropílico (500 ml) hasta 65°C. Tras 1,5 horas, se añadió más formiato de amonio (0,20 g) y se siguió calentando durante una hora más. Se añadió otra porción de formiato de amonio (0,20 g) y se siguió calentando durante una hora más. Se añadieron Pd/C (10%, 0,20 g) y formiato de amonio (0,40 g) y se siguió calentando durante 72 horas. Se añadió otra porción de Pd/C (10%, 0,05 g) y formiato de amonio (0,10 g) y se siguió calentando durante 5 horas. Se filtró la reacción a través de un filtro membranoso y se lavó con metanol caliente. Se suspendió el sólido en dioxano, y se añadió HCl 4N/dioxano. Tras agitar a temperatura ambiente durante una noche, se recogió el producto y se secó al vacío, proporcionando **A34** (0,727 g, sal HCl) en forma de un sólido blanco. Tiempo de retención de la CLAR = 2,34 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%) Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): 310,3 *m/z* [M+H]<sup>+</sup>.

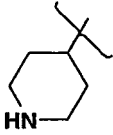
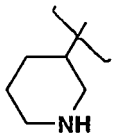
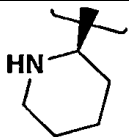
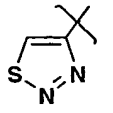
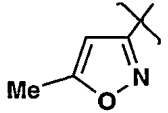
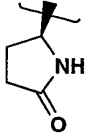
**15 Ejemplos A35-A140**

Los compuestos de la Tabla A2 se prepararon de una manera similar a los descritos en la Tabla A1, partiendo de amina A34 y el ácido carboxílico apropiado.


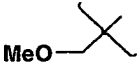
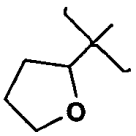
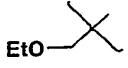
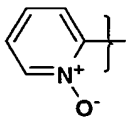
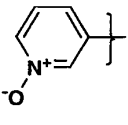
Tabla A2

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
				
A35		3-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-propanamida	2,29	381,13
A36		2-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,21	367,10
A37		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil)-(2 <i>S</i> )-2-pirolidincarboxamida	2,29	407,14
A38		2-(etilamino)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,27	395,13
A39		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil)-(2 <i>S</i> )-2-azetidincarboxamida	2,54	393,13

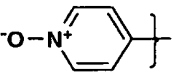
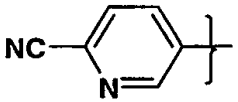
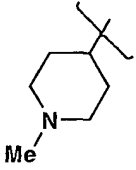
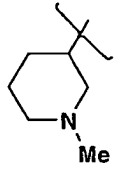
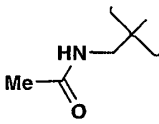

(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A40		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piperidincarboxamida	2,34	421,15
A41		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piperidincarboxamida	2,39	421,14
A42		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-(2 <i>S</i> )-2-piperidincarboxamida,	2,33	421,15
A43		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida	3,02	422,02
A44		5-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-isoxazolcarboxamida	3,10	419,09
A45		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-5-oxo-(2 <i>S</i> )-2-pirrolidincarboxamida	2,55	421,09

(Continuación)

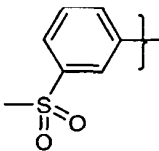
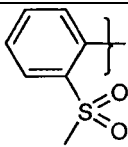
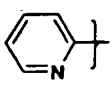
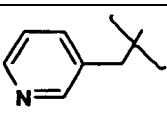
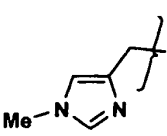
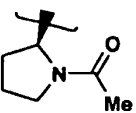
Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A46		1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanocarboxamida	3,04	392,13
A47		2-metoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,79	382,09
A48		tetrahidro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-furancarboxamida	2,88	408,10
A49		2-etoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,98	396,11
A50		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-piridincarboxamida, 1-óxido	3,00	431,08
A51		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida, 1-óxido	2,65	431,09

(Continuación)

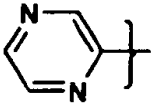
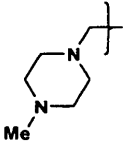
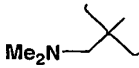
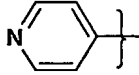
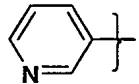

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A52		,N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piridincarboxamida, 1-óxido	2,65	431,07
A53		6-ciano-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,06	440,09
A54	Et-	N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-propanamida	2,79	336,12
A55		1-metil-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piperidincarboxamida	2,32	435,12
A56		1-metil-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piperidincarboxamida	2,33	435,15
A57		2-(acetilamino)-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,53	409,13
A58		N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanocarboxamida	2,87	378,12




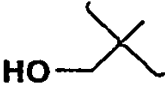
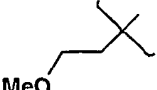
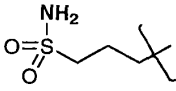
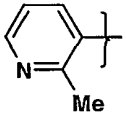
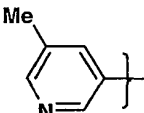
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A59		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-(metilsulfonyl)-benzamida	2,98	492,33
A60		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-(metilsulfonyl)-benzamida	2,89	492,30
A61		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-piridincarboxamida	3,27	415,43
A62		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridinacetamida	2,43	429,41
A63		1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol-4-acetamida	2,41	432,41
A64		1-acetil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-, (2 <i>S</i> )-2-pirrolidincarboxamida	2,75	449,41

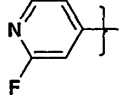
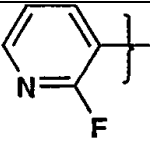
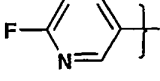
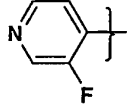
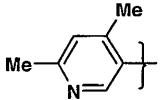
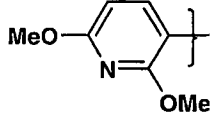
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A65		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-pirazincarboxamida	3,04	416,40
A66		4-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1-piperazinacetamida	2,36	450,46
A67		2-(dimetilamino)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,35	395,48
A68		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piridincarboxamida	2,58	415,41
A69		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,64	415,41
A70		1-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanocarboxamida	2,79	394,41

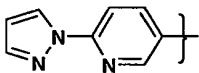
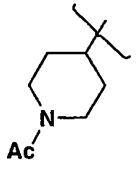
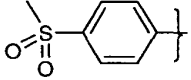
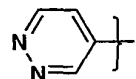
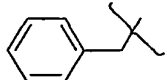

(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A71		1-ciano- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropan-carboxamida	3,01	403,41
A72		2-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,63	368,44
A73		3-metoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-propanamida	2,80	396,43
A74		4-(aminosulfonyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-butanamida	2,60	459,35
A75		2-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,51	429,41
A76		5-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,68	429,41

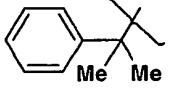
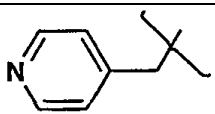
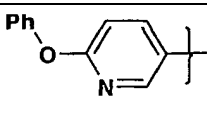
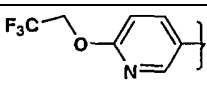
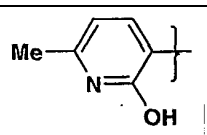
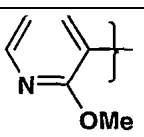
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A77		2-fluoro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piridincarboxamida	3,16	433,40
A78		2-fluoro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,00	433,38
A79		6-fluoro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,13	433,38
A80		3-fluoro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piridincarboxamida	2,98	433,38
A81		4,6-dimetil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,55	443,41
A82		2,6-dimetoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,73	475,41

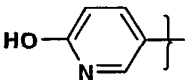
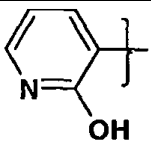
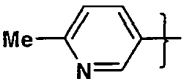
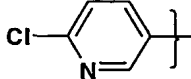
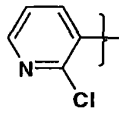
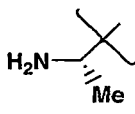
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A83		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-3-piridincarboxamida	3,44	481,40
A84		1-acetil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piperidincarboxamida	2,79	463,41
A85		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-(metilsulfonyl)-benzamida	2,97	492,32
A86		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piridazincarboxamida	2,81	416,40
A87		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-bencenoacetamida	3,25	428,43
A88		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclobutanocarboxamida	3,10	392,48

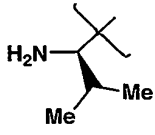
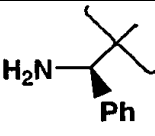
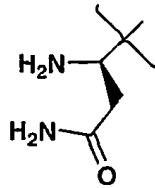
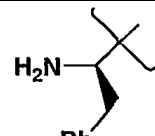
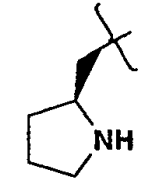
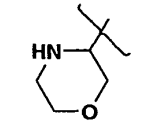
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A89		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-alfa,alfa-dimetil-bencenoacetamida	3,56	456,43
A90		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piridinacetamida	2,42	429,40
A91		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-6-fenoxi-3-piridincarboxamida	3,56	507,37
A92		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridin-carboxamida	3,63	513,33
A93		2-hidroxi-6-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,14	445,39
A94		2-metoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,33	445,40

(Continuación)

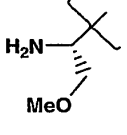
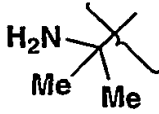
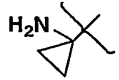
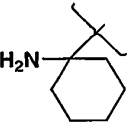
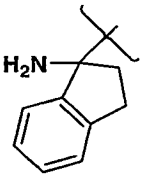
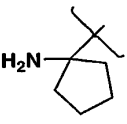
Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A95		6-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,80	431,36
A96		2-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,03	431,41
A97		6-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,55	429,41
A98		6-cloro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	3,23	449,34
A99		2-cloro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,95	449,35
A100		2-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-, (2 <i>S</i> )-propanamida	2,35	381,41

(Continuación)

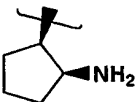
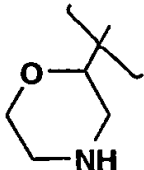
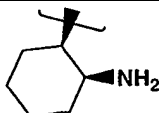
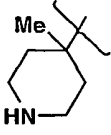
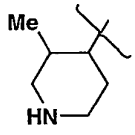
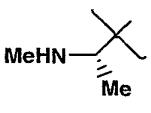
Ej.	R <sup>1</sup>	<u>Nombre</u>	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A101		2-amino-3-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-(2 <i>R</i> )-butanamida	2,61	409,41
A102		alfa-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-, (alfa <i>R</i> )-bencenoacetamida	2,76	443,35
A103		<i>N</i> -1-~[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]- <i>D</i> -aspartamida,	2,27	424,35
A104		alfa-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-, (alfa <i>R</i> )-bencenopropanamida	2,95	457,35
A105		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-(2 <i>S</i> )-2-pirrolidinacetamida,	2,41	421,41
A106		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-morfolincarboxamida	2,36	423,35



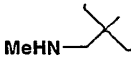
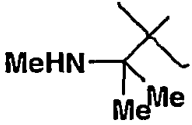

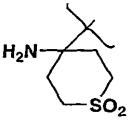
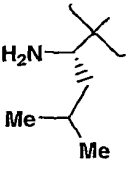
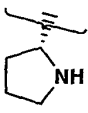
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	<u>Nombre</u>	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A107		2-amino-3-metoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-(2 <i>S</i> )-propanamida	2,38	411,41
A108		2-amino-2-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-propanamida	2,33	395,41
A109		1-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanocarboxamida	2,33	393,41
A110		1-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclohexanocarboxamida	2,51	435,41
A111		1-amino-2,3-dihidro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -indeno-1-carboxamida	4,26	469,35
A112		1-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopentanocarboxamida	2,42	421,41

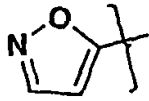

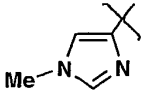
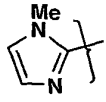
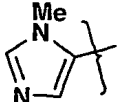
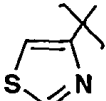
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A113		2-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-, (1 <i>R</i> ), 2 <i>S</i> )-ciclopentanocarboxamida	2,45	421,41
A114		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2-morfolincarboxamida	2,39	423,35
A115		2-amino- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-, (1 <i>R</i> ), 2 <i>S</i> )-ciclohexanocarboxamida	2,53	435,39
A116		4-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piperidincarboxamida	2,44	435,38
A117		3-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-piperidincarboxamida	2,51	435,38
A118		2-(metilamino)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-(2 <i>S</i> )-propanamida,	2,37	395,41

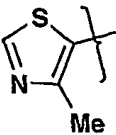
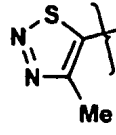
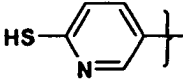
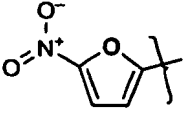
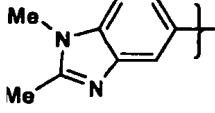
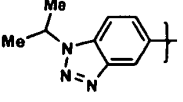
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A119		2-(metilamino)-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	2,31	381,41
A120		2-metil-2-(metilamino)-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-propanamida	2,34	409,40
A121		1-amino-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclobutanocarboxamida	2,39	407,41
A122		4-aminotetrahidro-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-1,1-dióxido-2H-tiopiran-4-carboxamida	2,34	485,26
A123		3-amino-5-metil-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-(3S)-hexanamida	2,73	437,41
A124		N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-(2R)-2-pirrolidincarboxamida	2,42	407,41

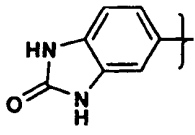
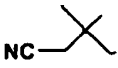
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A125		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-5-isoxazolcarboxamida	2,92	405,45
A126	Ph-	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-benzamida	3,18	414,44
A127		1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	3,15	417,47
A128		1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida	2,49	418,46
A129		1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxamida	2,68	418,43
A130		1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxamida	2,49	418,46
A131		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-tiazolcarboxamida	3,10	421,38

(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A132		4-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-5-tiazolcarboxamida	3,00	435,38
A133		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida	3,13	436,39
A134		6-mercapto- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridincarboxamida	2,91	447,38
A135		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-5-nitro-2-furancarboxamida	3,21	449,38
A136		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-5-benzofurancarboxamida	3,38	454,41
A137		1,2-dimetil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida	2,59	484,41
A138		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida	3,33	497,39

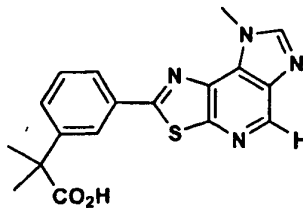
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A139		2,3-dihidro-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-2-oxo-1H-bencimidazol-5-carboxamida	2,89	470,39
A140		2-ciano-N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-acetamida	3,10	377,30

Referencia

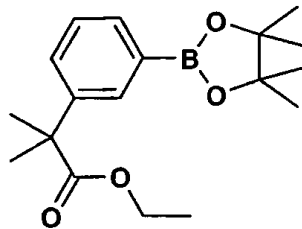
Ejemplo A141

5 Ácido alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacético



A141

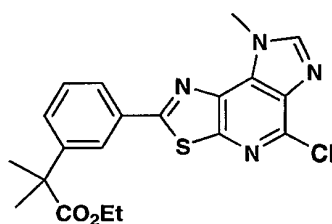
A141.1 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilpropanoato de etilo



A141.1

A141.1 se preparó a partir de A6.1b de una manera similar a la descrita para la preparación de A6.1.

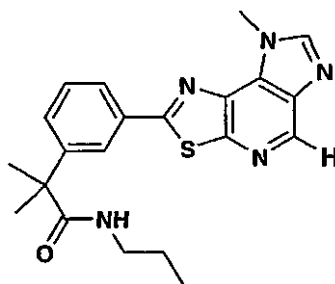
10 A141.2, Etiléster de ácido alfa,alfa-dimetil-3-(7-cloro-8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacético

**A141.2**

Se colocó una solución de **A1.8** (1,0 g, 3,14 mmol), **A141.1** (0,867 g, 2,86 mmol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,166 g, 0,14 mmol) y carbonato de potasio (ac. 2N, 3,6 ml) en DME (50 ml) en un recipiente a presión de paredes gruesas. Se purgó el recipiente con argón, se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite a 120°C durante 16 horas. Se evaporó el DME al vacío, y se dividió el residuo entre cloroformo y agua. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (metanol al 0-5%/diclorometano), proporcionando **A141.2** (0,436 g) en forma de un sólido de color blanco roto. Tiempo de retención de la CLAR: 4,18 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%) Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 415,2; 417,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**A141.3: Ácido alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacético**

Se calentó una solución de **A141.2** (0,4 g, 0,96 mmol), Pd/C (10%, 0,20 g) y formiato de amonio (0,60 g) en alcohol isopropílico (125 ml) hasta 65°C durante 4 horas. Se pasó la reacción a través de un filtro membranoso, se lavó con metanol y luego se evaporó hasta la sequedad. Se usó el producto de reducción crudo así obtenido (0,346 g) sin mayor purificación. Se disolvió el producto de éster crudo en THF (5 ml), metanol (10 ml) e hidróxido de sodio ac. (2N, 4 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C durante una noche. Se evaporaron los disolventes hasta casi la sequedad y se dividió el residuo entre agua (pH > 10) y acetato de etilo. Se evaporó la fase ac. para eliminar el acetato de etilo residual, y luego se acidificó hasta un pH ~3. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó al aire, dando **A141** (0,295 g) en forma de un sólido de color blanco roto. Tiempo de retención de la CLAR = 3,46 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%) Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): 353,2 *m/z* [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo A142****alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8H-imidazop[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-N-propilbencenoacetamida****A142**

Se calentó una solución de **A141** (0,0175 g, 0,05 mmol), *n*-propilamina (0,0082 ml, 0,099 mmol), EDCI (0,0143 g, 0,075 mmol), HOBt (0,0101 g, 0,075 mmol) en NMP (0,5 ml) hasta 65°C durante 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la solución con cloroformo. Se purificó la fase orgánica mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (metanol al 0-15%/diclorometano), proporcionando **A142** (0,0113 g) en forma de un sólido de color blanco roto. Tiempo de retención de la CLAR = 3,37 min. Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%). Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%- H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 394,2 [M+H]<sup>+</sup>.

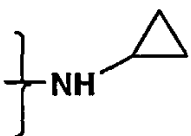
**Ejemplos A143-A159**

Los ejemplos **A143-A159** se prepararon partiendo de la amina **A141** y el precursor de amina apropiado, usando el siguiente procedimiento general. Los ejemplos descritos en la Tabla A3 se prepararon mediante una metodología de biblioteca de fases líquidas. A un pocillo individual situado en la posición 48 de reactor MiniBlock®, se añadieron 112 µl de una solución 0,50M de la amina apropiada en dimetilacetamida (DMA) (0,056 mmol, 1,7 equiv); 60 µl de una solución 0,93M de 1-hidroxibenzotriazol en DMA (0,056 mmol, 1,7 equiv); 46 mg de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida sobre

poliestireno (PS-DIC) (1,21 mmol/g, 1,7 equiv); y 330  $\mu$ l de 1,2-dicloroetano (DCE). Se agitó la reacción con un agitador orbital durante 10 min. Finalmente, se añadieron 300  $\mu$ l de una solución 0,11M de **A141** en DMA (0,033 mmol, 1,0 equiv) al pocillo del reactor y se agitó el reactor durante 14 h a T.A. Se filtró el producto crudo, se aclaró con más DMA, luego se purificó mediante CLAR-ES preparativa estándar (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA al 0,1%, gradiente MeOH al 35-90% durante 15 min, columna YMC ODS-A de 20 x 100 mm y 5  $\mu$ m) utilizando un fraccionamiento dirigido por la masa. Se reconstituyó la muestra purificada en MeOH:DCE (1:1), se transfirió a un microtubo de plástico de 2,5 ml tarado, se secó mediante evaporación centrífuga y se pesó. Se analizó el producto final mediante CLAR-EM, H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA al 0,1%, gradiente de MeOH al 10-90% durante 4 min, 4 ml/min, columna Premisphere Phenomenex® de 4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m. Se presentan el tiempo de retención y la masa observados.

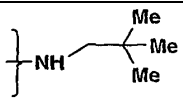
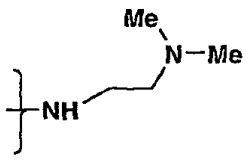
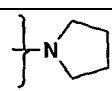
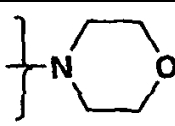
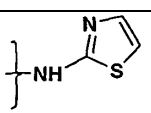
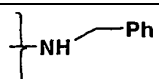
10

Tabla A3

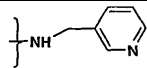
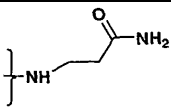
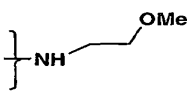
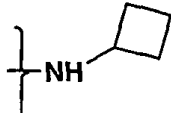
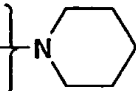
Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A143	-NHMe	N,alfa,alfa-trimetil-3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacetamida	2,93	366,48
A144	-NHEt	N-etil-alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacetamida	3,09	380,48
A145	-NH/Pr	alfa,alfa-dimetil-N-(1-metiletil)-3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacetamida	3,23	394,48
A146		N-ciclopropil-alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacetamida	3,11	392,48
A147	-NHN(Me) <sub>2</sub>	2,2-dimetilhidrazida de ácido alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacético	2,67	395,48



(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A148		<i>N</i> -(2,2-dimetilpropil)-alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)-bencenoacetamida	3,58	422,48
A149		<i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]-alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)-bencenoacetamida	2,58	423,48
A150	-N(Me) <sub>2</sub>	<i>N,N</i> ,alfa,alfa-tetrametil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)-bencenoacetamida,	3,17	380,48
A151		1-[2-metil-2-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]-1-oxopropil]-pirrolidina	3,38	406,48
A152		4-[2-metil-2-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]-1-oxopropil]-morfolina	3,12	422,46
A153		alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)- <i>N</i> -2-tiazolil-bencenoacetamida	3,42	435,39
A154		alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)- <i>N</i> -(fenilmetil)-bencenoacetamida	3,42	442,43

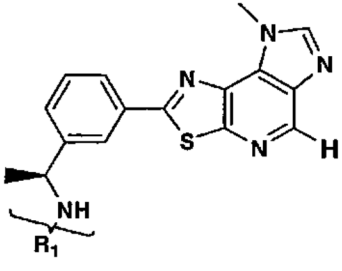
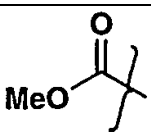
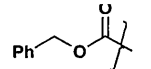
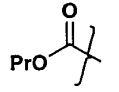
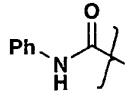
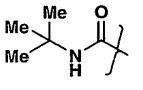
(Continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A155		alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)- <i>N</i> -(3-piridinilmetil)-bencenoacetamida	2,63	443,43
A156		<i>N</i> -(3-amino-3-oxopropil)-alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacetamida	2,80	423,41
A157		<i>N</i> -(2-metoxietil)-alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacetamida	3,06	410,48
A158		<i>N</i> -ciclobutil-alfa,alfa-dimetil-3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencenoacetamida	3,31	406,46
A159		1-[2-metil-2-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]-1-oxopropil]-piperidina	3,55	420,47

**Ejemplos A160-A181**

- 5 Los compuestos de la Tabla A4 se prepararon de una manera similar a los descritos en la Tabla A1, partiendo de la amina A34 y en lugar de un ácido carboxílico y PS-DIC, se usó el haloformiato apropiado para formar carbamatos, el sulfonilhaluro para formar sulfonamidas o isocianato para formar ureas.

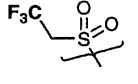
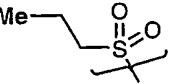
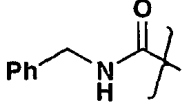
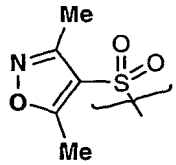
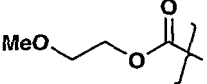
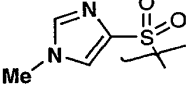
Tabla A4

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
				
A160		ácido [(1S)-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-carbámico, metiléster	2,94	368,47
A161		ácido [(1S)-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-carbámico, fenilmetiléster	3,51	444,42
A162		ácido [(1S)-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-carbámico, propiléster	3,32	396,48
A163		<i>N</i> -[(1S)-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]- <i>N</i> -fenil-urea	3,33	429,48
A164		<i>N</i> -(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> '-[(1S)-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-urea	3,23	409,52

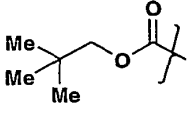
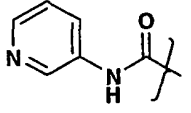
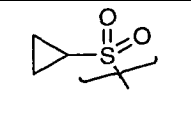
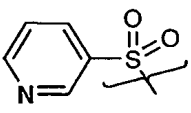
(continuación)

Ej.	R1	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A165		<i>N</i> -(1-metiletil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-urea	2,98	395,50
A166		<i>N</i> -etil- <i>N</i> '-[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-urea	2,82	381,48
A167		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]- <i>N</i> -propil-urea	3,02	395,50
A168		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-bencenosulfonamida	3,20	450,35
A169		1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-metanosulfonamida	3,53	442,35
A170		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-metanosulfonamida	2,71	388,44
A171		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-bencenometanosulfonamida	3,30	464,36

(continuación)

Ej.	R1	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A172		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida	3,07	456,33
A173		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1-propanosulfonamida	3,04	416,42
A174		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]- <i>N</i> -(fenilmetil)-urea	3,22	443,47
A175		- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida	3,08	469,35
A176		ácido [(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-carbámico, 2-metoxietiléster	2,95	412,48
A177		1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1- <i>H</i> -imidazol-4-sulfonamida	2,63	454,37

(continuación)

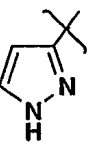
Ej.	R1	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A178		ácido [(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-carbámico, 2,2-dimetilpropiléster	3,63	424,48
A179		N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-N'-3-piridinil-urea	2,52	430,44
A180		N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-ciclopropanosulfonamida	2,93	414,43
A181		N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-3-piridinsulfonamida	2,85	451,36

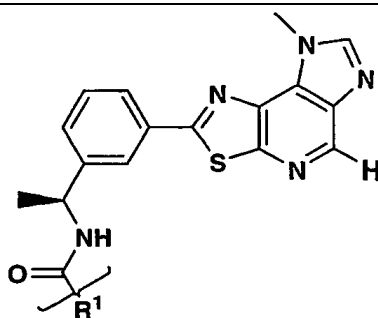
**Ejemplos A182-A195**

Los compuestos de la Tabla A5 se prepararon de una manera similar a los descritos en la Tabla A1, partiendo de amina A34 y el ácido carboxílico apropiado.



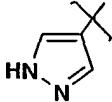

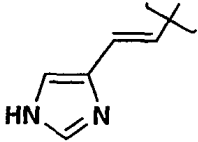
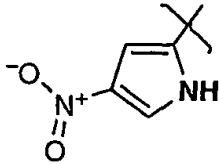
5

**Tabla A5**

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A182		N-[(1S)-1-[3-(8-metil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil]etil]-1H-pirazol-3-carboxamida	2,83	404,48



(continuación)

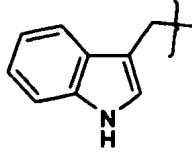
Ej.	R1	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A183		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxamida	2,54	404,51
A184		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	2,95	403,49
A185		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	2,76	404,47
A186		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida	2,41	404,48
A187		3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil], (2 <i>E</i> )-2-propenamida	2,49	430,44
A188		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-4-nitro-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	3,16	448,42

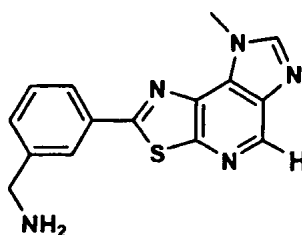
(continuación)

Ej.	R1	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A189		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il) fenil]etil]-5-nitro-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	3,12	449,38
A190		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il) fenil]etil]-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	2,95	449,41
A191		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il) fenil]etil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida	2,55	454,43
A192		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il) fenil]etil]-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida	3,17	453,44
A193		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il) fenil]etil]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida	3,02	455,40
A194		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il) fenil]etil]-1 <i>H</i> -imidazol-4-acetamida	2,34	418,48



(continuación)

Ej.	R1	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A195		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]etil]-1 <i>H</i> -indol-3-acetamida	3,20	467,42

**Ejemplo A196**3-(8-metil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-bencenometanamina**A196**

5

El ejemplo **A196** se preparó de una manera análoga al Ejemplo **A6**, a excepción de la utilización de ácido 3-(*N*-BOC-aminometil)fenilborónico comercialmente disponible en lugar de **A6.1**. Tiempo de retención de la CLAR: 2,28 min. Columna: Columna: Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min. B al 0%-B al 100%) Disolvente A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%, TFA al 0,1%. Disolvente B: MeOH al 90%- H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%. EM (EN): *m/z* 296,2 [M+H]<sup>+</sup>.

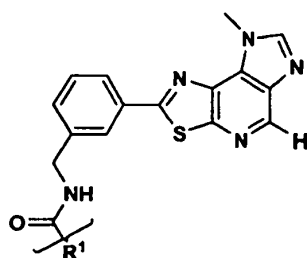
10

**Ejemplos A197-A1200**

Los compuestos de la Tabla A6 se prepararon de una manera similar a los descritos en la Tabla A1, partiendo de amina A196 y el ácido carboxílico apropiado.

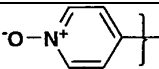
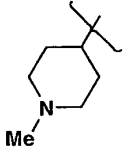
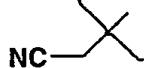
**Tabla A6**

Ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A197	CH <sub>3</sub> -	<i>N</i> -[[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]metil]-acetamida	3,07	338,28



15

(continuación)

Ej.	R1	Nombre	Tiempo de retención de CLAR (min)	EM publicada
A198		<i>N</i> -[[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]metil], 4-piridincarboxamida-1-óxido	3,07	417,29
A199		1-metil- <i>N</i> -[[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]metil]-4-piperidincarboxamida	2,69	421,37
A200		2-ciano- <i>N</i> -[[3-(8-metil-8 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>d</i> ]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]piridin-2-il)fenil]metil]-acetamida	3,04	363,29

**Utilidad**

5 Los compuestos de la invención son inhibidores de IKK. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones en las que sería beneficioso producir una disminución de la actividad de NF-κB. Dichas afecciones incluyen enfermedades o trastornos en los que se modulan los niveles de citocinas como consecuencia de la señalización intracelular a través de IKK y, en particular, las enfermedades que están asociadas con una sobreproducción de las citocinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF-α. Como se usan en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" engloban medidas de receptividad y/o profilaxis dirigidas al estado patológico y/o a sus síntomas, p. ej.,

10 medidas diseñadas para inhibir o retardar la aparición de la enfermedad o del trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o del estado patológico y/o aliviar, atenuar o curar la enfermedad y/o sus síntomas. Cuando, en la presente memoria, se hace referencia a la inhibición de "IKK", esto significa que se inhibe cualquiera o ambas IKK-2 e IKK-1.

15 En vista de su actividad como inhibidores de IKK, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos de destrucción ósea, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades virales y afecciones isquémicas por reperfusión.

Más concretamente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, artritis (p.ej., artritis reumatoide, artritis producida por la enfermedad de Lyme, osteoartritis, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriásica, artritis por gota y otras afecciones artríticas); glomerulonefritis, pancreatitis (aguda o crónica), diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, conjuntivitis, anemia aplásica, trombocitopenia, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis activa crónica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, caquexia (incluyendo caquexia posterior a una infección, cáncer o enfermedad cardíaca), enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,

20 formación de queloides, sarcoidosis pulmonar, miastenia grave, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, enfermedades caracterizadas por una infiltración de neutrófilos masiva, espondilitis anquilosante, gripe, malaria cerebral, silicosis, enfermedad de reabsorción ósea, fiebre, mialgias debidas a una infección, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, enfermedad neurodegenerativa provocada por un traumatismo y lesión cerebral traumática.

30 Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar reacciones del injerto contra el huésped agudas o crónicas (p.ej., aloinjerto de islotes pancreáticos), rechazo de transplantes agudo o crónico (p.ej., riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos cutáneos, homoinjertos cutáneos, heteroinjertos y/o células derivadas de dichos órganos) y afecciones cutáneas que incluyen, pero no se limitan a, formación de tejido cicatrizante, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, esclerodermia, escleraclermia y psoriasis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar alergias y afecciones

35

respiratorias, incluyendo asma, síndrome de distrés respiratorio agudo, fiebre de heno, rinitis alérgica y cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos también se pueden usar para tratar la resistencia esteroidea en asma y alergias.

5 Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la inflamación vinculada a enfermedades autoinmunes, incluyendo, pero no limitándose a, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave. Los compuestos de la invención se pueden usar para enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico, shigelosis e infección producida por *Helicobacter pylori*.

10 Los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades virales, incluyendo herpes simple de tipo 1 (VHS-1), herpes simple de tipo 2 (VHS-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA/CRS o malignidad y herpes.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles.

15 Además, los inhibidores de IKK de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina-endoperoxido-sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, otras afecciones que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen edema, analgesia y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor provocado por el cáncer o una cirugía, dolor dental y dolor por artritis. En vista de su actividad inhibidora de COX-2, los compuestos de la invención también se pueden usar para  
20 tratar el cáncer, incluyendo sin limitación, cáncer epitelial y adenocarcinoma.

Además, los ratones IKK (+/-) sometidos a una dieta rica en grasas tienen niveles de insulina reducidos y niveles de glucosa en sangre reducidos. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo II (también denominada diabetes no dependiente de la insulina).

25 Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la isquemia, incluyendo la isquemia provocada por oclusión vascular, infarto cerebral, apoplejía, enfermedades vasculares cerebrales (incluyendo accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio). Por consiguiente, los compuestos se pueden usar para tratar infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias, IM sin onda Q, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, presión sanguínea elevada, claudicación intermitente, isquemia silenciosa, hipertrofia cardíaca y enfermedad arterial oclusiva  
30 periférica (p.ej., enfermedad arterial periférica, isquemia crítica de la pierna, prevención de amputación y prevención de morbilidad cardiovascular, tal como IM, apoplejía o muerte).

Además, en vista de su actividad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar síntomas o consecuencias que aparecen como consecuencia de trombosis, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica y síntomas tromboticos o tromboembolicos, o consecuencias asociadas con y/o provocadas por una o más de las siguientes: apoplejía tromboembólica (incluyendo la provocada por fibrilación atrial o por trombo mural  
35 ventricular o aórtico), trombosis venosa (incluyendo trombosis de venas profundas), trombosis arterial, trombosis cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia (p.ej., Factor V Leiden y homocistinemia), síndromes de coagulación y coagulopatías (p.ej., coagulación intravascular diseminada), restenosis (p.ej., tras una lesión arterial inducida endógena o exógenamente), fibrilación atrial y alargamiento ventricular (incluyendo miopatía cardíaca  
40 dilatada e insuficiencia cardíaca). Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar los síntomas o las consecuencias de enfermedades y trastornos ateroscleróticos, tales como enfermedades vasculares ateroscleróticas, ruptura de placas ateroscleróticas, formación de placas ateroscleróticas, aterosclerosis por trasplante y aterosclerosis por remodelación vascular. Los compuestos de la invención también se pueden usar para  
45 tratar síntomas o consecuencias de afecciones tromboticas o tromboembolicas asociadas con el cáncer, la cirugía, la inflamación, la infección sistémica, superficies artificiales (tales como stents, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.), cardiología interactiva, tal como angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), inmovilidad, medicación (tal como anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal y heparina), gestación y pérdida fetal, y complicaciones diabéticas, incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para conservar el tejido, por ejemplo, para la conservación de tejido en relación con el trasplante de órganos y la intervención quirúrgica. Los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos en otros tejidos o músculos que estén asociados con afecciones isquémicas y/o para aumentar la resistencia o la estabilidad del tejido y de los músculos. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para tratar el daño de células musculares y la necrosis y/o aumentar el rendimiento de los atletas.

55 Otras enfermedades y trastornos que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen síndrome de intestino irritable, leucemia, trastornos del SNC vinculados a isquemia cerebral, tales como infarto cerebral, edema cerebral y similar, y enfermedades asociadas con la proliferación de células del músculo liso, células mesangiales y fibroblastos. Dichas enfermedades incluyen fibrosis renal, fibrosis hepática, hipertrofia prostática y fibrosis pulmonar.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones lentivirales, incluyendo, pero no limitándose a, virus de anemia infecciosa equina; o infecciones retrovirales, incluyendo virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina y virus de la inmunodeficiencia canina. Los compuestos de la invención también son eficaces en el tratamiento de enfermedades oncológicas, en el tratamiento del cáncer y tumores, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia, y en particular, cáncer de mama, cáncer de próstata y linfoma de Hodgkin.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de compuesto de fórmula I, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En concreto, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento de aquellos tumores sólidos o líquidos primarios o recurrentes que están asociados con IKK, especialmente, aquellos tumores que dependen significativamente de IKK para su crecimiento y propagación, incluyendo, por ejemplo, tumores hematopoyéticos, cánceres de vejiga, células escamosas, cabeza, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como de ovario), páncreas, mama, próstata, pulmón, vulva, piel, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático (tal como tiroides), estómago, laringe y pulmón.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo (pero no limitándose a) los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- tumores de la piel, incluyendo melanoma;
- tumores hematopoyéticos, incluyendo los de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkins, linfoma de no Hodgkins, linfoma de células vellosas y linfoma de Burkett;
- tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- tumores hematopoyéticos, incluyendo aquellos de linaje de células plasmáticas, tales como mieloma múltiple;
- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

Los compuestos de fórmula I pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es anómala en una variedad de enfermedades humanas. Los compuestos de fórmula I, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo, pero no limitándose a, aquellos tipos mencionados anteriormente en la presente memoria), infecciones virales (incluyendo, pero no limitándose a, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, Virus Sindbis y adenovirus), la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero no limitándose a, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de mediación autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero no limitándose a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular vertebral y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero no limitándose a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema músculo-esquelético (incluyendo, pero no limitándose a, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible al ácido acetilsalicílico, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor producido por el cáncer.

Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de actividad quinasa IKK, tales como melanomas y mieloma múltiple. Mediante la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de la presente invención, se reduce el desarrollo de tumores en un huésped mamífero.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente anticancerígeno o citotóxico. En una realización preferida, dicho agente anticancerígeno o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en linomida; inhibidores de la función integrina  $\alpha\beta3$ ; angioestatina; razoxina; tamoxifeno; toremifeno; raloxifeno; droloxifeno; yodoxifeno; acetato de megestrol; anastrozol; letrozol; borazol; exemestano; flutamida; nilutamida; bicalutamida; acetato de ciproterona; acetato de goserelina; luproliida; finasterida; inhibidores de la metaloproteinasas; inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo uroquinasa; anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento, tales como Avastin® y Erbitux®; inhibidores de la tirosina quinasa; inhibidores de la serina/treonina quinasa; metotrexato; 5-fluorouracilo; purina; análogos de la adenosina, arabinósido de citocina; doxorubicina; daunorubicina; epirubicina; idarubicina; mitomicina-C; dactinomycin; mitramicina; cisplatino; carboplatino; mostaza nitrogenada; melfalán; clorambucil; busulfán; ciclofosfamida;

nitrosoureas de ifosfamida; tiotepa; vincristina; Taxol®; Taxotere®; análogos de epotialona; análogos de discodermolida; análogos de eleuterobina; etopósido; tenipósido; amsacrina; topotecán y flavopiridoles.

En el campo de la oncología médica, la práctica normal consiste en usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica, el/los otro/s componente/s de dicho tratamiento conjunto, además del tratamiento antiproliferativo, antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido anteriormente en la presente memoria, puede/n ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede abordar tres categorías principales de agente terapéutico:

1: agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de VEGF o quinasas relacionadas (tales como FLT o KDR), linomida, anticuerpos que bloquean la angiogénesis, inhibidores de la función integrina avp3, angiostatina, razoxina;

2: agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromataasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, boraol, exemestano), antihormonas, antiprogéstógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprovida), inhibidores de testosterona 5 $\alpha$ -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa de tipo marimastat e inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo uroquinasa) e inhibidores de la función de los factores de crecimiento (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, y dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, tales como Avastin® y Erbitux®, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa);

3: fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos de tipo metotrexato, fluoropirimidinas de tipo 5-fluorouracil, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citocina); antibióticos antitumorales intercaladores (por ejemplo, antraciclina de tipo doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, tiotefán); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina y taxoides como Taxol®, Taxotere®, y agentes microtubulares más recientes, tales como análogos de epotilona, análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles).

La presente invención se dirige a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de dichas afecciones. Se pueden usar otros agentes terapéuticos, tales como los descritos en la presente memoria, en combinación con los compuestos de fórmula I. Dicho/s otro/s agente/s terapéutico/s se puede/n administrar antes de, simultáneamente a o tras la administración del/de los compuesto/s de la presente invención.

Cuando se usan las expresiones "afección asociada con IKK" o "enfermedad o trastorno asociado con IKK" en la presente memoria, se pretende englobar todas las afecciones identificadas anteriormente de la misma duración, así como cualquier otra afección que esté modulada por la actividad de la quinasa IKK.

La presente invención se dirige a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dichas afecciones. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden usar solos o combinados entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados, tales como fármacos antiinflamatorios, antibióticos, agentes antivirales, antioxidantes, agentes reductores del colesterol/lípidos, agentes antitumorales, incluyendo agentes antiproliferativos y agentes usados para tratar la isquemia.

Los ejemplos de otros agentes antiinflamatorios adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la invención incluyen aspirina, cromolina, nedocromil, teofilina, zileutón, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina e inhibidores de la lipoxigenasa; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tales como ibuprofeno y naproxina); inhibidores de TNF- $\alpha$  (tales como tenidap y rapamicina o sus derivados) o antagonistas de TNF- $\alpha$  (p.ej., infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores de citocinas (p.ej., inhibidores de la enzima convertidora del TNF-alfa [TACE], inhibidores de la enzima convertidora de la Interleucina-1 (ICE), antagonistas del receptor de la interleucina-1), prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de la ciclooxigenasa (i.e., inhibidores de COX-1 y/o COX-2, tales como Naproxen®, Celebrex® o Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig (LEA29Y), antagonistas del ligando CD40, inhibidores de IMPDH (tales como micofenolato [CellCept®] y VX-497), antagonistas de la integrina, antagonistas de la alfa-4-beta-7 integrina, inhibidores de la adhesión celular, antagonistas del interferón gamma, ICAM-1, inhibidores de la síntesis de la prostaglandina, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (p.ej., priliximab), otros inhibidores de proteínas activadas por el mitógeno p38, inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK), terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (p.ej., abridores Zelmac®, Zelnorm® y Maxi-K®, tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 6.184.231 B1), corticosteroides (tales como beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida, dexametasona, prednisona y dexametasona); esteroides desasociados; moduladores de receptores de quimiocinas (que incluyen los antagonistas de los receptores

CCR1, CCR2, CCR3, CCR4 y CXCR2); inhibidores de la fosfolipasa A2 secretora y citosólica, antagonistas de VLA4, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; e inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergalina (DSG).

5 Para tratar el dolor, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con aspirina, AINE o con agonistas del receptor 5-HT 1, tales como buspirona, sumitriptán, eletriptán o rizatriptán, o con opioides (p.ej., morfina, codeína, hidromorfona).

10 Los ejemplos de los agentes diabéticos adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la invención incluyen insulina (de origen porcino o humano recombinante, incluyendo insulinas de acción corta, tales como Humalog®, de acción normal, de acción intermedia, tales como NPH, insulinas de acción lenta y prolongada, tales como ultralente o glarginina (Lantus®)); sulfonilureas tales como gliburida y glipizida; secretores, tales como repaglinida y nateglinida; agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), tales como rosiglitazol y pioglitazona, y agonistas duales mixtos de PPAR alfa/gamma, tales como muriglitazar; biguanidas, tales como metformina e inhibidores de glucosidasa, tales como acarbosa y miglitol, agonistas de PPAR alfa, inhibidores de SGLT2, inhibidores de proteínas de unión a ácidos grasos (aP2), tales como los revelados en el n.º de serie estadounidense 09/519.079 presentado el 6 de marzo de 2000 y asignado al presente solicitante, péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), glucagón-fosforilasa e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DP4).

15 Los ejemplos de antibióticos adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la invención incluyen β-lactamas (p.ej., penicilinas, cefalosporinas y carbopenams); inhibidores de β-lactama y lactamasa (p.ej., augmentina); aminoglucósidos (p.ej., tobramizina y estreptomizina); macrólidos (p.ej., eritromicina y azitromicina); quinolonas (p.ej., cipro y tequina); péptidos y deoptopéptidos (p.ej., vancomicina, sinercid y daptomicina), antibióticos basados en metabolitos (p.ej., sulfonamidas y trimetoprim); sistemas de polarización (p.ej., tetraciclinas y rifampinas); inhibidores de la síntesis de proteínas (p.ej., zivox, clorofenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos de clase nitro (p.ej., nitrofuranos y nitroimidazoles).

20 Los ejemplos de agentes antivirales adecuados para su uso con los compuestos de la invención incluyen inhibidores basados en nucleósidos, inhibidores basados en proteasas e inhibidores de ensamblaje viral.

Los ejemplos de agentes anti-osteoporosis adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, PTH, fragmento de PTH, ralozifeno, calcitonina, antagonistas del ligando RANK, antagonistas del receptor sensible al calcio, inhibidores de TRAP, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) e inhibidores de AP-1.

30 Los ejemplos de antioxidantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la peroxidación de lípidos, tales como probucol, BO-653, vitamina A, vitamina E, AGI-1067 y ácido α-lipoico.

Otro uso más de los compuestos de la presente invención es en combinación con agonistas de receptores de la progesterona esteroidea o no esteroidea ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

35 Además, los compuestos se pueden usar con agentes que aumenten los niveles de AMPc o GMPc en células para obtener un beneficio terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener efectos ventajosos cuando se usan en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE1 (tales como los descritos en "Journal of Medicinal Chemistry", Vol. 40, pp. 2196-2210 [1997]), inhibidores de PDE2, inhibidores de PDE3 (tales como revizinona, pimobendán y olprinona), inhibidores de PDE4 (tales como rolipram, cilomilast o piclamilast), inhibidores de PDE7 u otros inhibidores de PDE, tales como dipiridamol, cilostazol, sildenafil, denbutilina, teofilina (1,2-dimetilxantina), ARIFLO™ (i.e., ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfilina, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485 y KW-4490.

40 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en combinación con estrategias y quimioterapias contra el cáncer, tales como el taxol y/o la cisplatino. Los compuestos se pueden usar en combinación con agentes antitumorales, tales como paclitaxel, adriamicina, epitolonas, cisplatino y carboplatino.

45 En vista de su utilidad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con agentes inhibidores de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa, incluyendo efrapentina, oligomicina, autovertina B, azida y los compuestos descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º de serie 60/339.108, presentada el 10 de diciembre de 2001 y asignada al presente solicitante; bloqueadores alfa- o beta-adrenérgicos (tales como propranolol, nadolol, carvedilol, y prazosín) o agonistas β-adrenérgicos (tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol y fenoterol); agentes antianginales tales como nitratos, por ejemplo, nitratos de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y nitrovasodilatadores; agentes antiarrítmicos incluyendo agentes de clase I (tales como propafenona); agentes de clase II (propranolol); agentes de clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (tales como diltiazem y verapamil); moduladores del canal del K<sup>+</sup> tales como inhibidores de I<sub>Ach</sub> e inhibidores de la subfamilia K<sub>v</sub>1 de abridores del canal del K<sup>+</sup> tales como inhibidores de I<sub>Kur</sub> (p.ej., los compuestos revelados en la solicitud estadounidense n.º de serie 09/729.731, presentada el 5 de diciembre de

2000); y moduladores de unión en hendidura tales como conexiones; agentes anticoagulantes o antitrombóticos, incluyendo aspirina, warfarina, ximelagtrán, heparinas de bajo peso molecular (tales como lovenox, enoxaparaina y dalteparina), agentes antiplaquetarios tales como bloqueadores de GPIIb/GPIIIa (p.ej., abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas del receptor de tromboxano (p.ej., ifetrobán), antagonistas de P2Y<sub>1</sub> y P2Y<sub>12</sub> (p.ej., clopidogrel, ticlopidina, CS-747 y combinaciones de aspirina/clopidogrel) e inhibidores del Factor Xa (p.ej., fondaparinux); y diuréticos tales como inhibidores del intercambio de sodio e hidrógeno, clortiazida, clorhidrotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzitiazida, ácido etacrínico, tricrinafén, clortalidona, furosemina, musolimina, bumetanida, triamtereno y amilorida.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con moduladores del perfil de lípidos y agentes antiateroscleróticos, incluyendo inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, itavastatina [Nissan/Kowa]), ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, atavastatina o visastatina), pravacol, inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares (tales como questran), niacina y combinaciones de niacina/estatina, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores del cotransportador ileal de Na<sup>+</sup>/ácidos biliares, inhibidores de ACAT1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores de la proteína transportadora de triglicéridos microsómicos (tales como los revelados en las patentes estadounidenses n.º 5.739135; 5.712.279 y 5.760.246), inhibidores de la absorción del colesterol (tales como Zetia®), inhibidores de las proteínas de transferencia de éster de colesterol (p.ej., CP-529414), agonistas de PPAR-delta, agonistas de PPAR-alfa, agonistas duales de PPAR-alfa/delta, agonistas de LXR-alfa, agonistas de LXR-beta, agonistas duales de LXR alfa/beta y moduladores de SCAP.

Se puede demostrar que la combinación de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos tiene efectos acumulativos y sinérgicos. La combinación puede ser ventajosa para aumentar la eficacia de la administración o disminuir la dosis con el fin de reducir posibles efectos secundarios.

Los otros agentes terapéuticos anteriormente citados, cuando se emplean con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en "Physicians' Desk Reference (PDR)", o según lo determinado de otro modo por cualquier experto en la técnica. En los procedimientos de la presente invención, dicho/s otro/s agente/s terapéutico/s se pueden administrar antes de, simultáneamente a o tras la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con a quinasa p38, incluyendo afecciones mediadas por TNF- $\alpha$ , IL-1 y/o IL-8, según lo descrito anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos según lo descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como con aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromatizantes, etc.) según técnicas tales como las conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier procedimiento adecuado para la afección que se vaya a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento en una zona específica o de la cantidad de fármaco que se vaya a administrar. En general, se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico para las afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar oralmente, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas, incluyendo jarabes; tópicamente, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal (p.ej., soluciones o suspensiones ac. o no ac. inyectables estériles); nasalmente, mediante pulverizado por inhalación; tópicamente, tal como en forma de una crema o una pomada; rectalmente, tal como en forma de supositorios; o liposomalmente. Se pueden administrar formulaciones de dosis unitaria que contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede realizar mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente, en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir carga, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes, tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata, que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden administrar oralmente mediante administración sublingual y/o bucal, p.ej., con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de rápida disolución, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/p ciclodextrinas. También se pueden incluir en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular,

tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para potenciar la adhesión a mucosas, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (p.ej., GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (p.ej., CARBOPOL 934®). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

5 Las composiciones ejemplares para una administración por inhalación o en aerosol nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes disolventes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

10 Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico u otros agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

15 Las composiciones ejemplares para una administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como mantequilla de cacao, gliceridoésteres sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente, pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

20 Cualquier experto en la técnica puede determinar la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que se puede administrar en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que es posible variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, lo más preferible, especies animales tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y simiares. Así pues, cuando se usa el término "paciente" en la presente memoria, pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente, especies de mamíferos, que están afectadas por la mediación de la actividad de la enzima IKK.

30 Los compuestos de la invención han sido probados, y se ha demostrado su actividad como inhibidores de IKK, IκB, NF-κB y/o TNF-α. Por ejemplo, se cultivó THP-1 (línea celular monocítica humana) obtenido de la ATCC en RPMI-1640 complementado con SBF al 10%, piruvato de sodio, HEPES, 5-mercaptoetanol, penicilina/estreptomicina. A una placa de 96 pocillos que contenía células THP-1 ( $1,4 \times 10^6$ /ml,  $2,5 \times 10^5$  células/pocillo) en 180 μl de RPMI-1640, se añadieron 10 μl de los compuestos de prueba en DMSO al 10%. Comúnmente, en el análisis se usaron concentraciones del compuesto de prueba de 0,1-100 μM. Tras una hora a 37°C, se añadieron 10 μl de 1.000 ng/ml de lipopolisacárido (LPS de *Salmonella typhosa*, Sigma) a cada pocillo. Tras 6 horas más a 37°C, se recogieron los sobrenadantes tras una centrifugación de 5 minutos de la placa para sedimentar las células. Luego se midió la cantidad de TNF-α de estos sobrenadantes usando un ELISA específico del TNF-α (PharMingen). Tras sustraer la cantidad de TNF-α de un control que no se había tratado con LPS, se calculó el porcentaje de inhibición frente a un control que sí se trató con LPS, pero al que no se añadió compuesto de prueba. Los compuestos de la presente invención son activos *in vivo* en el modelo de secreción de TNF-α inducido por LPS. Asimismo, se aplican los análisis conocidos en este campo para establecer la actividad de los compuestos como inhibidores de IKK, IκB y/o la ruta de NF-κB.

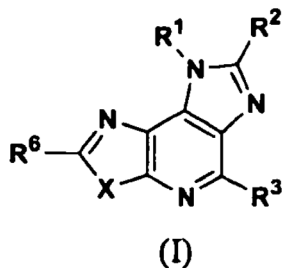
#### Análisis de secreción de TNF-α

45 Se demostró la capacidad de los compuestos para inhibir la producción y la secreción de TNF-α a partir de leucocitos usando bien PBMC (obtenido según lo descrito anteriormente) o la línea celular THP-1 como fuente de monocitos. Se diluyeron los compuestos en RPMI 1640 complementado con SBF al 10% y DMSO a una concentración final del 0,2%. Se preincubaron las células ( $2 \times 10^5$ /pocillo en placas de 96 pocillos de fondo en U) con compuestos durante 30 min a 37°C antes de la adición de lipopolisacárido (LPS) a una concentración final de 6,25 ng/ml en un volumen total de 200 μl. Tras 4 h a 37°C, se aspiraron cuidadosamente 50 μl de sobrenadante para la detección del TNF-α soluble. El TNF-α soluble se detectó mediante ELISA realizado mediante los sistemas R&D (Miniápolis, MN) según las instrucciones del fabricante.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo, en la que

X es S;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>.C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>.C<sub>3</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>.C<sub>3</sub>);

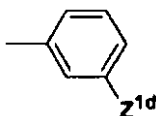
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo, ciano,

10 (b) alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterociclooxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más Z<sup>1a</sup>, Z<sup>2a</sup> and Z<sup>3a</sup>, o

(c) -OR<sup>10a</sup>, -SR<sup>10a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> es



que además puede estar sustituido con uno o más Z<sup>1d</sup>, Z<sup>2d</sup> y Z<sup>3d</sup>.

20 R<sup>10a</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, pudiendo estar cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más Z<sup>1d</sup>, Z<sup>2d</sup> y Z<sup>3d</sup>;

Z<sup>1d</sup> se selecciona entre alquilo sustituido con -U<sup>1</sup>-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-Y<sup>1</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)O-Y<sup>5</sup>, -U<sup>1</sup>-N(Y<sup>4</sup>)-C(O)O-Y<sup>5</sup>, -U<sup>1</sup>-C(O)-NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>;

25 Z<sup>1a</sup>, Z<sup>2a</sup>, Z<sup>3a</sup>, Z<sup>2d</sup> y Z<sup>3d</sup> son sustituyentes opcionales en cada aparición que se seleccionan independientemente entre -W<sup>1</sup>-V<sup>1</sup>; -W<sup>2</sup>-V<sup>2</sup>; -W<sup>3</sup>-V<sup>3</sup>; -W<sup>4</sup>-V<sup>4</sup>; -W<sup>5</sup>-V<sup>5</sup>;

en los que W<sup>1-5</sup> son independientemente:

(1) un enlace

30 (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalquenil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo; o

en los que V<sup>1-5</sup> son independientemente:

(1) H

35 (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalquenil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;

(3) -U<sup>1</sup>-O-Y<sup>5</sup>,

(4) -U<sup>1</sup>-S-Y<sup>5</sup>,

(5) -U<sup>1</sup>-C(O)<sub>t</sub>-H, -U<sup>1</sup>-C(O)<sub>t</sub>-Y<sup>5</sup> en el que t es 1 ó 2,

(6) -U<sup>1</sup>-SO<sub>3</sub>-H o -U<sup>1</sup>-S(O)<sub>t</sub>Y<sup>5</sup>;

40 (7) -U<sup>1</sup>-halo,

(8) -U<sup>1</sup>-ciano,

(9) -U<sup>1</sup>-nitro,

- 5 (10)  $-U^1-NY^2Y^3$ ,  
 (11)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ ,  
 (12)  $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$ ,  
 (13)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ ,  
 (14)  $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$ ,  
 (15)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ ,  
 (16)  $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ ,  
 (17)  $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$ ,  
 10 (18)  $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ ,  
 (19)  $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$ ,  
 (20)  $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$ ,  
 (21)  $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ ,  
 (22)  $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ ,  
 (23)  $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ ,  
 15 (24) oxo;  
 (25)  $-U^1-Y^5$ ;

$V^{1a}$  es independientemente hidrógeno, alquilo,  $-CN$ ,  $-C(O)Y^1$ ,  $-S(O)_2Y^5$ ,  $S(O)_2NY^2Y^3$ ;  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  e  $Y^5$

- 20 (1) son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, pudiendo estar cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más  $Z^4$ ,  $Z^5$  y  $Z^6$ ; o  
 (2)  $Y^2$  e  $Y^3$  pueden ser juntos alqueno o alquino, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, o  
 25 (4)  $Y^2$  e  $Y^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo  $-N=C Y^6 Y^7$ , en el que  $Y^6$  e  $Y^7$  son cada uno independientemente H o alquilo; y

$Z^4$ ,  $Z^5$  y  $Z^6$  son sustituyentes opcionales en cada aparición seleccionados independientemente entre:

- 1) H  
 (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;  
 30 (3)  $-U^1-O-Y^{5a}$ ,  
 (4)  $-U^1-S-Y^{5a}$ ,  
 35 (5)  $-U^1-C(O)_t-H$ ,  $-U^1-C(O)-Y^{5a}$  en el que t es 1 ó 2,  
 (6)  $-U^1-SO_3-H$  o  $-U^1-S(O)_t Y^{5a}$ ,  
 (7)  $-U^1$ -halo,  
 (8)  $-U^1$ -ciano,  
 (9)  $-U^1$ -nitro,  
 (10)  $-U^1-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 40 (11)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-Y^{1a}$ ,  
 (12)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-Y^{1a}$ ,  
 (13)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 (14)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 (15)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)O-Y^{5a}$ ,  
 45 (16)  $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-Y^{1a}$ ,  
 (17)  $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 (18)  $-U^1-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 (19)  $-U^1-OC(O)-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 (20)  $-U^1-S(O)_2-N(Y^{4a})-Y^{1a}$ ,  
 50 (21)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1a})-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 (22)  $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1a})-Y^{1a}$ ,  
 (23)  $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^{2a}Y^{3a}$ ,  
 (24) oxo;  
 (25)  $-U^1-Y^{5a}$ ;

55  $Y^{1a}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{4a}$  e  $Y^{5a}$

(1) son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;

$U^1$  es independientemente

- (1) un enlace simple,
- (2) alquileo,
- (3) alquencileno o
- (4) alquinileno;

- 5 en los que, a no ser que se defina lo contrario, el término "alquilo", como se usa en la presente memoria, por sí solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos. "alquencilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos que incluyen de uno a seis enlaces dobles en la cadena normal; "alquinilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarburo de
- 10 cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple de carbono a carbono. "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos;
- 15 "Heterocíclico", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono y en los que los grupos heterocíclicos monocíclicos contienen 3-13 miembros, los bicíclicos contienen 7-17 miembros y los sistemas de anillos tricíclicos contienen 10-20 miembros; en los que "arilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos
- 20 aromáticos homocíclicos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen 6 a 14 carbonos en la parte del anillo y pueden incluir opcionalmente de uno o tres anillos más fusionados; en los que "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 5 a 10 átomos, incluyendo 1 a 4 heteroátomos y anillos fusionados con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo.

- 25 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, prop-2-enilo, prop-1-enilo; y  $R^2$  es hidrógeno, metilo, trifluorometilo y fenilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_3$ );
- 30  $Z^{1a}$ ,  $Z^{2a}$ ,  $Z^{3a}$ ,  $Z^{2d}$  y  $Z^{3d}$  son sustituyentes opcionales, que en cada aparición, se seleccionan independientemente entre  $-W^1-V^1$ ;  $-W^2-V^2$ ;  $-W^3-V^3$ ;  $-W^4-V^4$ ;  $-W^5-V^5$ ; en los que  $W^{1-5}$  son independientemente

- (1) un enlace
  - (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquencilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquencilo, (cicloalquencil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo; o
- 35

en los que  $V^{1-5}$  son independientemente:

- (1) H
  - (2) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquencilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquencilo, (cicloalquencil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;
  - (3)  $-U^1-O-Y^5$ ,
  - (4)  $-U^1-S-Y^5$ ,
  - (5)  $-U^1-C(O)_t-H$ ,  $-U^1-C(O)_t-Y^5$  en el que  $t$  es 1 ó 2,
  - (6)  $-U^1-SO_3-H$  o  $-U^1-S(O)_t-Y^5$ ,
  - (7)  $-U^1$ -halo,
  - (8)  $-U^1$ -ciano,
  - (9)  $-U^1$ -nitro,
  - (10)  $-U^1-NY^2Y^3$ ,
  - (11)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ ,
  - (12)  $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$ ,
  - (13)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ ,
  - (14)  $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$ ,
  - (15)  $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ ,
  - (16)  $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ ,
  - (17)  $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$ ,
  - (18)  $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ ,
  - (19)  $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$ ,
  - (20)  $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$ ,
  - (21)  $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ ,
  - (22)  $-U-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ ,
  - (23)  $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ ;
  - (24) oxo;
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

(25)  $-U^1-Y^5$ ;

$V^{1a}$  es independientemente hidrógeno, alquilo,  $-CN$ ,  $-C(O)Y^1$ ,  $-S(O)_2Y^5$ ,  $S(O)_2NY^2Y^3$ ;  
 $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  e  $Y^5$

5 (1) son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, pudiendo estar cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con uno o más  $Z^4$ ,  $Z^5$  y  $Z^6$ ; o

(2)  $Y^2$  e  $Y^3$  pueden ser juntos alqueno o alquino, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, o

10 (4)  $Y^2$  e  $Y^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo  $-N=CY^6Y^7$ , en el que  $Y^6$  e  $Y^7$  son cada uno independientemente H o alquilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que

$Z^{2d}$  y  $Z^{3d}$  son sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre:

15 (a) ciano, halo,  $-OH$ ,  $-OY^5$ ,  $-U^1-NY^2Y^3$ ,  $-C(O)_tH$ ,  $-C(O)_tY^5$ ,  $-S(O)_tY^5$ ;  
 (b) alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más ciano, halo,  $-OH$ ,  $-OY^5$ ,  $-U^1-NY^2Y^3$ ,  $-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ ,  $-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ ,  $-C(O)-NY^2Y^3$ ,  $-C(O)_tH$ ,  $-C(O)_tY^5$ ,  $-S(O)_tY^5$ ,  $-U^1$ -heteroarilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que

$Z^{2d}$  y  $Z^{3d}$  son sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre:

20 (a) ciano, halo,  $-OH$ ,  $-OY^5$ ,  $-C(O)_tH$ ,  $-C(O)_tY^5$ ,  $-S(O)_tY^5$  o  
 (b) alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más ciano, halo,  $-OH$ ,  $-OY^5$ ,  $-U^1-NY^2Y^3$ ,  $-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ ,  $-C(O)-NY^2Y^3$ ,  $-C(O)_tH$ ,  $-C(O)_tY$ ,  $-S(O)_tY$ , o  $-U^1$ .

en los que:

$U^1$  es un enlace o un alqueno.

25 6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que

$R^1$  es alquilo; y  
 $R^2$  es hidrógeno.

7. Una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-6, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en terapia.

9. Un compuesto según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y psoriasis.

10. Un compuesto según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento del cáncer.