

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 689**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2005 E 05812533 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1809282**

54 Título: **Compuestos de tiadiazol y métodos de uso**

30 Prioridad:

18.10.2004 US 619010 P

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

11.04.2013

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
Patent Operations M/S 28-2-C, One Amgen Center
Drive
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**ZENG, QINGPING;
YAO, GUOMIN;
WOHLHIETER, GEORGE, ERICH;
VISWANADHAN, VELLARKAD, N.;
TASKER, ANDREW;
RIDER, JAMES, THOMAS;
MONENSCHHEIN, HOLGER;
DOMINGUEZ, CELIA y
BOURBEAU, MATTHEW, PAUL**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 400 689 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tiadiazol y métodos de uso

La invención se refiere a compuestos de tiadiazol útiles para tratar enfermedades mediadas por proteína cinasa B (PKB). La invención también se refiere al uso terapéutico de tales compuestos de tiadiazol y composiciones de los mismos en el tratamiento de estados patológicos asociados con crecimiento celular anómalo, cáncer, inflamación y trastornos metabólicos.

Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye ab1, AKT, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK3 α , GSK3 β , Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, MK2, MSK1, p38, PDGFR, PIK, PKB, PKA, PRAK, PRK2, PKC, PYK2, P70S6, ROCK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

AKT (también conocida como proteína cinasa B (PKB) o Rac-PK-beta), y los productos de su familia genética, se han identificado como una serina/treonina proteína cinasa. Testa *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 10983-10985; Lawlor *et al*, J. Cell Sci., 2001, 114, 2903-2910; Duan, Circ. Res., 2000, 86, 15-23. Actualmente, se conocen tres isoformas de PKB, PKB α (AKT1), PKB β (AKT2) y PKB γ (AKT3). Cheng, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 9267-9271; Brodbeck, *et al*, J. Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136. PKB media muchos efectos de IGF-1 y otros factores de crecimiento sobre el crecimiento tumoral y la inhibición de la apoptosis. Nicholson, *et al*, Cell. Signal, 2002, 14, 381-395. PKB desempeña un papel importante en la proliferación celular, la apoptosis y la respuesta a la insulina. Por estos motivos, la modulación de PKB es de interés en el tratamiento de tumorigénesis, proliferación celular anómala y diabetes.

La estructura molecular de las PKB comprende un sitio regulador próximo al extremo carboxilo terminal del polipéptido, un dominio catalítico con un bucle de activación que tiene una treonina y un dominio de homología a pleckstrina amino-terminal. El dominio de homología a pleckstrina permite el anclaje de la enzima a la membrana celular a través de la interacción con fosfolípidos, que desencadena la activación de las PKB. El papel del dominio de homología a pleckstrina requiere la fosforilación de fosfatidilinositol en la posición D-3 por medio de fosfatidilinositol 3-cinasa PI3K, una proteína con dominio SH2 que se asocia con receptores tirosina cinasa activados, particularmente IGF-1R. En particular, fosfoinositol-3-cinasa, cuando se activa mediante receptor tirosina cinasa, cataliza la síntesis de fosfoinositol-3,4-difosfato y fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato. El dominio de homología a pleckstrina se une a 3-fosfoinositidos, que se sintetizan mediante PI3K tras estimulación mediante factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1). Kulik *et al*, Mol. Cell. Biol, 1997, 17, 1595-1606; Hemmings, Science, 1997, 275, 628-630; Datta, *et al*. Genes Dev., 1999, 13, 2905-2927. La unión de lípidos al dominio de homología a pleckstrina promueve la translocación de PKB a la membrana plasmática. Se produce activación adicional de PKB mediante fosforilación por otra proteína cinasa, PDK1 en Thr308, Thr309 y Thr305 para las isoformas de PKB 1, 2 y 3, respectivamente. Una tercera etapa de activación está catalizada por una cinasa que fosforila Ser473, Ser474 o Ser472 en las colas C-terminales de PKB/AKT-1, 2 y 3 respectivamente. Se ha identificado que la actividad Ser473 cinasa está asociada con la membrana plasmática y no se debe a la actividad cinasa de PKB y PDK1. Hill *et al*, Current Biology, 2002, 12, 1251-1255; Hresko *et al*, J. Biol. Chem., 2003, 278, 21615-21622. El procedimiento produce la forma totalmente activada de PKB.

La activación de PKB también puede producirse inhibiendo la fosfatasa específica de D-3 fosfoinosítido, PTEN, que es una fosfatasa FYVE finger asociada a la membrana comúnmente inactivada en muchos cánceres, incluyendo el cáncer de próstata. Besson, *et al*, Eur. J. Biochem., 1999, 263, 605-611; Li, *et al*, Cancer Res., 1997, 57, 2124-2129.

El dominio catalítico de PKB es responsable de la fosforilación de serina o treonina en la proteína diana.

Una vez activada, PKB media varias funciones celulares incluyendo proliferación, crecimiento celular y promoción de la supervivencia. De manera intracoronaria, la transferencia del gen *akt* mediada por adenovirus en el corazón limita el tamaño del infarto tras lesión por isquemia-reperfusión *in vivo*. Miao *et al*, J. Mol. Cell. Cardiol, 2000, 32, 2397-2402. Se ha notificado que la función antiapoptótica de PKB está mediada por su capacidad para fosforilar moléculas reguladoras de la apoptosis incluyendo BAD, caspasa 9, IKK- y factor de transcripción Forkhead, FKHL1. Datta *et al*, en 2905. La señalización por PKB también está implicada en la regulación fisiológica del tamaño de los órganos (Verdu, *et al*, Nat. Cell Biol, 1999, 1, 500-506), la homeostasis de la glucosa (Czech, *et al*, J. Biol. Chem., 1999, 274, 1865-1868), el tono vasomotor (Luo, *et al* J. Clin. Invest. 1999, 106, 493-499) y la angiogénesis (Kureishi, *et al*, Nat. Med., 2000, 6, 1004-1010).

Aparecen manifestaciones de regulación de PKB alterada tanto en lesión como enfermedad, siendo el papel más importante en cáncer. La actividad cinasa de PKB se activa de manera constitutiva en tumores con mutación de PTEN, mutación de PI3 cinasa y sobreexpresión, y sobreexpresión de receptores tirosina cinasa. PKB también es un mediador de funciones celulares normales en respuesta a señalización por factores de crecimiento. Se encontró que

la expresión del gen de AKT estaba amplificada en el 15% de los casos de carcinoma de ovario humano. Cheng, *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 9267-9271. También se ha encontrado que AKT se sobreexpresaba en el 12% de los cánceres pancreáticos. Cheng, *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1996, 93, 3636-3641. En particular, AKT-2 se sobreexpresaba en el 12% de los carcinomas de ovario y en el 50% de los tumores no diferenciados, lo que sugiere que PKB puede estar asociada con la agresividad del tumor. Bellacosa, *et al*, Int. J. Cancer, 1995, 64, 280-285. PKB también es un mediador de funciones celulares normales. Khwaja, Nature, 1999, 401, 33-34; Yuan, *et al*, Oncogene, 2000, 19, 2324-2330; Namikawa, *et al*, J Neurosci., 2000, 20, 2875-2886.

La dilucidación del papel de PKB en el aumento del crecimiento y la inhibición de la apoptosis es complicada debido a los muchos sustratos proteicos de PKB, incluyendo BAD, Forkhead (familia FOXO), GSK3, tuberina (TSC2), p27 Kip1, p70S6k, proteína cinasa C-, Forkhead en rhabdomyosarcoma, Raf, proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc, glucógeno sintasa cinasa-3, mTOR y el receptor de andrógenos. Lin, *et al*, Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A., 2001, 98, 7200-7205; Blume-Jensen, *et al*, Nature 2001, 411, 355-365; Vivanco, *et al*, Nat. Rev. Cancer, 2002, 2, 489-501.

Las diversas PKB varían en su abundancia en diferentes tipos de células de mamíferos. Por ejemplo, PKB β son especialmente abundantes en tejidos de alta respuesta a la insulina, incluyendo la grasa parda.

La modulación de PKB por moléculas pequeñas puede conseguirse identificando compuestos que se unen a y activan o inhiben una o más PKB. Cao *et al.*, en la publicación estadounidense n.º 2004/0122016, publicada el 24 de junio de 2004, dan a conocer determinados derivados de tiofeno y análogos de tiofeno como inhibidores de proteína cinasas. En particular, la descripción aborda composiciones eficaces como inhibidores de proteína serina/reonina cinasa formadora de superhélice asociada a Rho (ROCK), cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), glucógeno sintasa cinasa (GSK) y miembros de la subfamilia AGC de proteína cinasas. *Idem* en 4. La subfamilia AGC de cinasas incluye proteína cinasa A (PKA), PDK, p70^{S6K}-1, p70^{S6K}-2 y PKB. *Idem*.

Se ha notificado que la triciribina inhibe el crecimiento celular en células que sobreexpresan PKB β , células transformadas, y era eficaz a una concentración de 50 nM. Yang *et al*, Cancer Res., 2004, 64, 4394-4399.

En otro trabajo, la patente estadounidense n.º 3,904,756, expedida el 9 de septiembre de 1975, da a conocer nitroimidazoliltiadiazoles y oxadiazoles sustituidos como agentes antibacterianos y compuestos que promueven el crecimiento. La patente no aborda la modulación de PKB.

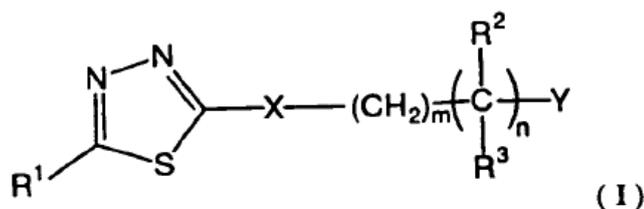
La patente estadounidense n.º 5,086,053, expedida el 4 de febrero de 1992, da a conocer determinados derivados de 1,3,4-tiadiazol, un método de obtenerlos y composiciones farmacéuticas que los contienen. Los agentes se describen como agonistas colinérgicos muscarínicos. *Idem* en col. 2, 11. 6-7. La patente '053, sin embargo, no da a conocer moduladores de PKB.

Se sintetizaron derivados de 1,3,4-oxa(tia)diazolopirimidin-5-onas y compuestos relacionados. Yadav *et al.*, Synthesis, 2003, 1, 63-66. Se sintetizaron varios derivados de tiazolopiridopirimidinas y tiazolo-tiadiazolopirimidinas por Singh y colaboradores, y se sometieron a prueba para determinar su actividad antifúngica. Singh *et al.*, Indian J. Chem., 1994, 33B, 350-354. Se han sintetizado derivados de 2-amino-1,3,4-tiadiazol y compuestos relacionados, y se sometieron a prueba para determinar su actividad anestésica. Mazzone *et al.*, Il Farmaco, 1993, 48, 1207-1224. Se sintetizaron algunos derivados de tiadiazoles y se sometieron a prueba para determinar su actividad antimicrobiana. Pachhamia *et al*, J. Inst. Chemists (India), 1989, 61, 54-56. Además, se ha notificado la síntesis de derivados de acetamida de 1,3,4-tiadiazoles, y compuestos relacionados. Shah *et al*, J. Indian Chem. Soc, 1982, LIX, 678-680. Ninguna de las referencias anteriores da a conocer la modulación de PKB.

Se han notificado efectos antitumorales de algún/algunos derivado(s) de 1,3,4-tiadiazol. Platonova, Akad Med Nauk, URSS 2, 167, tal como se cita en Shah *et al*. en 678.

Esta invención abarca compuestos novedosos útiles para tratar cáncer.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I



en la que:

Y es -N(R⁴)R⁵;

X es -N(R⁶);

R¹ es heteroarilo;

R², R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H;

R³ es -(CR⁷R⁸)_t(arilo) o -(CR⁷R⁸)_t(heteroarilo);

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de -H y alquilo C₁-C₃;

5 en la que n es 1; m es 1; y t es 1;

en la que cada uno del arilo y heteroarilo anteriores está sustituido opcional e independientemente con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halo o hidroxilo; o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 en la que el término "arilo" significa un anillo carbocíclico o sistema de anillos que contiene de 5 a 14 átomos de anillo en el que al menos 1 anillo es aromático,

el término "heteroarilo" significa un grupo arilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de carbono del anillo está sustituido por un heteroátomo, y

15 el término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo saturado o insaturado que forma al menos un anillo que tiene desde 3 hasta 20 átomos de carbono de anillo.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

En otra realización, la invención comprende un compuesto de fórmula I seleccionado de

(S)-3-(3-fluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-3-(3,4-difluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

20 (S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(2-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(4-etilfenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

25 N-((S)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

(S)-3-(4-metoxi-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-3-(2-cloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-o-tolil-propano-1,2-diamina;

(S)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propano-1,2-diamina;

30 (S)-3-(4-fluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-3-(4-cloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-m-tolil-propano-1,2-diamina;

N-((S)-2-amino-3-(3-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

35 N-((S)-2-amino-3-(4-isopropilfenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-p-tolilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-isopropilfenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5 N-((S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 10 N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 15 N-((S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-m-tolilpropil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 20 N-((S)-2-amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina; y
- N-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

25 En otro aspecto, la invención comprende una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En una realización, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I se seleccionan de trifluoroacetato de amonio y cloruro de amonio.

En otro aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I.

30 Una realización dada a conocer en la memoria descriptiva comprende tratar el crecimiento celular anómalo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesita. El crecimiento celular anómalo puede ser un crecimiento benigno o un crecimiento maligno. En particular, el crecimiento celular anómalo puede ser un carcinoma, sarcoma, linfoma o leucemia. En una realización de este método, el crecimiento celular anómalo es un cáncer, incluyendo, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la columna vertebral, glioma del tallo cerebral, adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. El método dado a conocer en la memoria descriptiva comprende tratar un paciente que tiene cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer del esófago, cáncer de riñón, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer de estómago, colangiocarcinoma, mesotelioma o cáncer de próstata.

45

En otra realización, la memoria descriptiva da a conocer un método para tratar o prevenir cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I y un excipiente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la memoria descriptiva da a conocer un método para tratar o prevenir cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y al menos un agente terapéutico adicional.

Cuando se usan los siguientes términos en esta memoria descriptiva, se usan tal como se definen a continuación:

Los términos “que comprende” y “que incluye” se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitativo.

10 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “alquilo” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal saturado que tiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono, preferiblemente 1-10 átomos de carbono y lo más preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo y -n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “alqueno” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal insaturado que tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferiblemente, un alqueno tiene de 2 a 10 átomos de carbono y lo más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los alquenos de cadena lineal a modo de ejemplo incluyen -but-3-eno, -hex-4-eno y -oct-1-eno. Los alquenos de cadena ramificada a modo de ejemplo incluyen -2-metil-but-2-eno, -1-metil-hex-4-eno, y -4-etil-oct-1-eno.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término “alquino” significa un grupo alquilo en el que uno o más enlaces sencillos carbono-carbono se reemplazan por un número equivalente de triples enlaces carbono-carbono. Un grupo alquino debe comprender al menos dos átomos de carbono.

30 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “haloalquilo” significa un grupo alquilo en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado por un átomo de halógeno. Un átomo de halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alcoxilo” significa una estructura de fórmula -O-alquilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “arilo” significa un sistema de anillos o anillo carbocíclico que contiene desde 5 hasta 14 átomos de anillo en el que al menos un anillo es aromático. Los átomos de anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen grupos mono, bi o tricíclicos así como restos carbocíclicos benzo-condensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Preferiblemente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, toliilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno, fenantreno y naftilo. Un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido.

40 El término “heteroarilo” significa un grupo arilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de carbono del anillo está sustituido por un heteroátomo. Heteroátomos a modo de ejemplo son N, O, S y Si. Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido.

45 El término “cicloalquilo” significa un hidrocarburo saturado o insaturado que forma al menos un anillo, que tiene desde 3 hasta 20 átomos de carbono de anillo, preferiblemente desde 3 hasta 10 átomos de carbono de anillo. Los anillos en un grupo cicloalquilo no son aromáticos.

50 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra de manera general anteriormente, o tal como se muestra a modo de ejemplo por clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión “sustituido opcionalmente” se usa de manera intercambiable con la expresión “sustituido o no sustituido.” En general, el término “sustituido”, tanto si va seguido por el término “opcionalmente” o no, se refiere al reemplazamiento de radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente específico. A menos que se indique lo contrario, un grupo sustituido opcionalmente puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien el mismo o bien diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

El término “PKB” se refiere a proteína cinasa B, también conocida como AKT.

El término “tratar” se refiere a:

(i) prevenir que se produzca una enfermedad, un trastorno o un estado en un mamífero que puede estar predispuesto a la enfermedad, el trastorno y/o el estado, pero que aún no se le ha diagnosticado que la tiene;

5 (ii) inhibir la enfermedad, el trastorno o el estado, es decir, detener su desarrollo; y

(iii) aliviar la enfermedad, el trastorno o el estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, el trastorno y/o el estado, o uno o más de sus síntomas.

10 El término “prevenir” se refiere a la capacidad de un compuesto o composición de la invención para prevenir una enfermedad identificada en el presente documento en mamíferos a los que se les diagnostica que tienen la enfermedad o que corren el riesgo de desarrollar tal enfermedad. El término también abarca prevenir la evolución adicional de la enfermedad en mamíferos que ya están padeciendo o tienen síntomas de tal enfermedad.

El término “mamífero” se refiere a animales no humanos o seres humanos.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” o “sujeto” significa un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc.) o un mamífero, incluyendo mamíferos y animales transgénicos y quiméricos. En el tratamiento o la prevención de un cáncer, el término “paciente” o “sujeto” significa preferiblemente un mono o un ser humano, lo más preferiblemente un ser humano. En una realización específica, el paciente o sujeto está afectado por un cáncer.

20 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula I de la invención, o profármaco del mismo, suficiente para proporcionar un beneficio en el tratamiento o la prevención de un estado o una enfermedad tal como cáncer, para retrasar o minimizar los síntomas asociados con el estado o la enfermedad, o para curar o mejorar la enfermedad o la causa de la misma. En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico *in vivo*. Usado conjuntamente con una cantidad de un compuesto de la invención, el término abarca preferiblemente una cantidad no tóxica que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o potencia la eficacia terapéutica de o las sinergias con otro agente terapéutico.

25 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro principio activo suficiente para dar como resultado la prevención de un estado o una enfermedad tal como cáncer, o la recidiva o metástasis del cáncer. Una cantidad profilácticamente eficaz puede referirse a una cantidad suficiente para prevenir la enfermedad inicial o la recidiva o propagación de la enfermedad. El término abarca preferiblemente una cantidad no tóxica que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de o las sinergias con otro agente profiláctico o terapéutico.

30 Tal como se usa en el presente documento, “en combinación” se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico simultánea o secuencialmente. Los agentes pueden seleccionarse y administrarse de tal manera que sus respectivos efectos son aditivos o sinérgicos.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Si el compuesto de fórmula I es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico. Si el compuesto de fórmula I es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto se producen como racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de este tipo de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

5 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término “ópticamente puro” o “estereoméricamente puro” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

10 Los compuestos de la invención pueden presentar el fenómeno de tautomerismo. Aunque la fórmula I no puede representar expresamente todas las formas tautoméricas posibles, ha de entenderse que la fórmula I pretende representar cualquier forma tautomérica del compuesto representado, y no han de limitarse meramente a una forma de compuesto específica representada por los dibujos de la fórmula.

15 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar o prevenir estados patológicos mediados por PKB, tales como cáncer.

20 La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I de la invención, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la prevención o tratamiento agudo o crónico de una enfermedad o estado tal como crecimiento celular anómalo o cáncer, variará con la naturaleza y gravedad de la enfermedad y la vía por la que se administra el principio activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de dosis, también variarán según el crecimiento celular anómalo que va a tratarse, la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados con la debida consideración de tales factores.

25 La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I de la invención o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en la prevención tratamiento agudo o crónico de un cáncer o estado variará con la naturaleza y agresividad del estado y la vía por la que se administra el principio activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de dosis, también variarán según el estado que va a tratarse, la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados con la debida consideración de tales factores. En una realización, la dosis administrada depende del compuesto específico que va a usarse, y el peso y estado del paciente. En general, la dosis al día está en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg. Para el tratamiento de seres humanos que tienen un cáncer, se administran de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g al día en de aproximadamente una a cuatro divisiones al día, preferiblemente de 10 mg a 12 g al día, más preferiblemente desde 40 mg a 500 mg al día. En una realización, se administran desde 40 mg hasta 500 mg al día de los compuestos de la invención en de aproximadamente una a cuatro divisiones al día. Adicionalmente, la dosis diaria recomendada puede administrarse en ciclos como agentes únicos o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una realización, la dosis diaria se administra en una dosis única o en dosis divididas equitativamente. En una realización relacionada, la dosis diaria recomendada puede administrarse una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse para proporcionar una distribución sistémica del compuesto en el paciente. En una realización relacionada, los compuestos de la invención se administran para producir un efecto sistémico en el organismo.

35 En otra realización, los compuestos de la invención se administran directamente al sitio afectado por el estado, como, por ejemplo, un cáncer de piel o de esófago accesible.

40 En otra realización, los compuestos de la invención se administran mediante administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica, los compuestos de la invención se administran mediante administración mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica adicional, los compuestos de la invención se administran mediante administración oral. En una realización específica alternativa, los compuestos de la invención no se administran mediante administración oral.

45 Pueden aplicarse diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes estados, tal como conocerán fácilmente los expertos habituales en la técnica. De manera similar, también se abarcan cantidades suficientes para tratar o prevenir tales estados, pero insuficientes para provocar, o suficientes para reducir, los efectos adversos

asociados con terapias convencionales por las cantidades de dosificación y los programas de frecuencia de dosis descritos anteriormente.

5 Los métodos específicos dados a conocer en la memoria descriptiva comprenden además la administración de un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico distinto de un compuesto de la invención). En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los agentes terapéuticos incluyen antibióticos, agentes antieméticos, antidepresivos, y agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, otros agentes anticancerígenos, agentes inmunomoduladores, interferones alfa, interferones β , agentes alquilantes, hormonas o citocinas. En una realización preferida, la invención abarca la administración de un agente terapéutico adicional que
10 demuestra actividad anticancerígena.

15 Los compuestos de la invención y los otros agentes terapéuticos pueden actuar de manera aditiva o, preferiblemente, de manera sinérgica. En una realización preferida, una composición que comprende un compuesto de la invención se administra simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o en una composición diferente a la que comprende los compuestos de la invención. En otra realización, se administra un compuesto de la invención antes de o posteriormente a la administración de otro agente terapéutico. En una realización separada, se administra un compuesto de la invención a un paciente que no se ha sometido previamente o no está sometiéndose actualmente a tratamiento con otro agente terapéutico.

En una realización, los métodos de la invención comprenden la administración de uno o más compuestos de fórmula I de la invención sin un agente terapéutico adicional.

20 También se abarcan por la invención composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias únicas que comprenden un compuesto de fórmula I de la invención, o una sal, hidrato, metabolito o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Formas farmacéuticas individuales de la invención pueden ser adecuadas para la administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. Las composiciones
25 farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención también comprenden normalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. También se contemplan formas farmacéuticas estériles.

30 En una realización alternativa, la composición farmacéutica abarcada por esta realización incluye un compuesto de fórmula I de la invención, o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los enumerados anteriormente en la sección 4.2.2.

35 La composición, la forma y el tipo de formas farmacéuticas de la invención variarán normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de una enfermedad o una enfermedad relacionada puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos que comprende que una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los principios activos que comprende que una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estos y otros modos en los que las formas farmacéuticas específicas abarcadas por esta invención variarán de unas a otras resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA 2000. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen: comprimidos; comprimidos oblongos;
40 cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blandas; cachets; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; vendas; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, inhaladores o pulverizadores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires;
45 formas farmacéuticas líquidas particularmente adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

50 Como las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como la vía por la que van a administrarse a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la invención comprenden compuestos de fórmula I de la invención, o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos que comprenden de 0,1 mg a 1500 mg por unidad para proporcionar dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg al día.

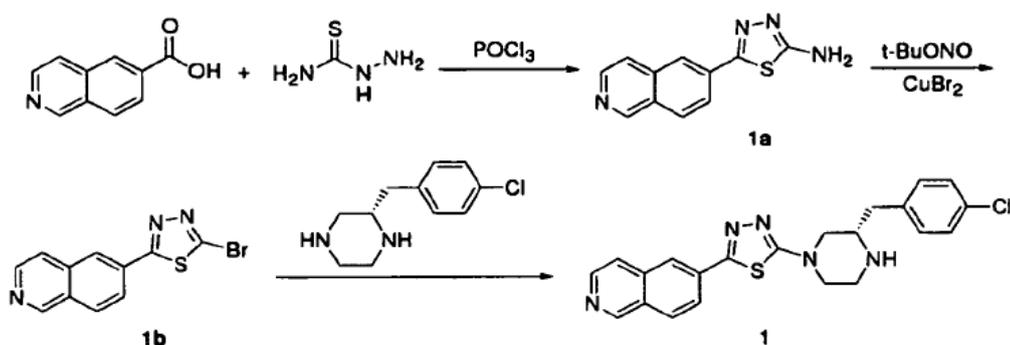
Se prepararon los compuestos con fórmula I según los siguientes esquemas sintéticos y ejemplos individuales detallados en los mismos. Se nombraron los compuestos usando Chemdraw Ultra, v.8.07.

55 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se obtuvieron disolventes anhidros tales como DMF, THF, CH_2Cl_2 y tolueno de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice de Aldrich Chemical

Company (200-400 de malla, 60A) o columna preempaquetada Biotage. La cromatografía en capa fina (CCF) se realizó con placas de CCF de gel Analtech (250 m μ). La CCF preparativa se realizó con placas de gel de sílice de Analtech (1000-2000 m μ). La HPLC preparativa se realizó en un sistema de HPLC de Beckmann o Waters con TFA al 0,1%/H₂O y TFA al 0,1%/CH₃CN como fase móvil. La velocidad de flujo fue de 20 ml/min. y se usó el método de gradiente. Los espectros de ¹H-RMN se determinaron con espectrómetros de FT-RMN superconductores que funcionaban a 400 MHz o con un instrumento Varian de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm a campo más bajo a partir del patrón interno tetrametilsilano. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN consecuentes con sus estructuras asignadas. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro de masas por electrospray Perkin Elmer-SCIEX API 165 (positivo y/o negativo) o un instrumento de CL-EM HP 1100 MSD con ionización por electrospray y detección de cuadrupolo. Todas las partes son en peso y las temperaturas están en grados centígrados a menos que se indique lo contrario.

Se usan las siguientes abreviaturas: AcOH o HOAc (ácido acético), Ac₂O (anhídrido acético), Al₂O₃ (alúmina), AIBN (2,2'-azobisisobutironitrilo), Ar (argón), AgSO₄ (sulfato de plata), ATP (trifosfato de adenosina), 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano), BH₃ (borano), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), Boc (terc-butiloxicarbonilo), Boc₂O (anhídrido de Boc), BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico), Br₂ (bromo), BSA (albúmina sérica bovina), t-BuOH (terc-butanol), CAN (nitrato de amonio y cerio (IV)), CH₃CN o AcCN (acetonitrilo), CH₂Cl₂ (diclorometano), CH₃I o MeI (yodometano o yoduro de metilo), CCl₄ (tetracloruro de carbono), CCl₃ (cloroformo), CO₂ (dióxido de carbono), Cs₂CO₃ (carbonato de cesio), DIEA (diisopropiletilamina), CuI (yoduro de cobre), DCE (1,2-dicloroetano), DEA (dietilamina), DEAD (azodicarboxilato de dietilo), DIEA (diisopropiletilamina), dppf (1,1-difenilfosfinoferroceno), DMAP (4-(dimetilamino)piridina), DMAC (N,N-dimetilacetamida), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DTT (ditiotreitolo), EDC o EDAC, (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), EGTA (etilenglicol-bis(β -aminoetil éter)), N,N,N',N' (ácido tetraacético), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), Et₂O (dietil éter), Fe (hierro), g (gramo), h (hora), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'(tetrametiluronio)), H₂ (hidrógeno), H₂O (agua), HCl (ácido clorhídrico), H₂SO₄ (ácido sulfúrico), H₂NNH₂ (hidrazina), HC(OEt)₃ (ortoformiato de trietilo), HCHO o H₂CO (formaldehído), HCOOH (ácido fórmico), HCO₂Na (formiato de sodio), HOAc, AcOH (ácido acético), HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBT (hidroxibenzotriazol), ipOH, i-PrOH (isopropanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), KHMDs (hexametilsilazano de potasio), KNO₃ (nitrato de potasio), KOAc (acetato de potasio), KOH (hidróxido de potasio), LAH o LiAlH₄ (hidruro de aluminio y litio), LDA (diisopropilamido de litio), LiCl (cloruro de litio), LiHMDS (hexametildisilazida de litio), LiOH (hidróxido de litio), LiN(TMS)₂ (bis(trimetilsilil)amido de litio), MeOH (metanol), MgCl₂ (cloruro de magnesio), NgSO₄ (sulfato de magnesio), mg (miligramo), min. (minuto), ml (mililitro), MnCl₂ (cloruro de manganeso), NBS (N-bromosuccinimida), NMO (N-óxido de 4-metilmorfolina), NMP (N-metilpirrolidona), Na₂SO₄ (sulfato de sodio), Na₂S₂O₅ (metabisulfito de sodio), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), Na₂CO₃ (carbonato de sodio), NaCl (cloruro de sodio), NaH (hidruro de sodio), NaI (yoduro de sodio), NaOH (hidróxido de sodio), NaOMe (metóxido de sodio), NaOtBu (terc-butóxido de sodio), NaCNBH₃ (cianoborohidruro de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NaNO₂ (nitrato de sodio), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro de sodio), NH₄Cl (cloruro de amonio), N₂ (nitrógeno), Pd/C (paladio sobre carbono), PdCl₂, (PPh₃)₂ (cloruro de paladio-bis(trifenilfosfina)), Pd₂(dba)₃ (dibencilidenacetona de paladio), PdCl₂(dppf) (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, cloruro de paladio), Pd(PPh₃)₄ (tetrakis-trifenilfosfina de paladio), Pd(OH)₂ (hidróxido de paladio), Pd(OAc)₂ (acetato de paladio), PMB (para-metoxibencilo), POCl₃ (oxicloruro de fósforo), PPh₃ (trifenilfosfina), PtO₂ (óxido de platino), TA (temperatura ambiente), SiO₂ (sílice), SOCl₂ (cloruro de tionilo), TBAI (yoduro de tetrabutilamonio), TBTU (tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)N,N,N,N'(tetrametiluronio)), TEA (triethylamina), Tf₂NPh (N-feniltrifluorometanosulfonimida), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahydrofurano), TPAP (per-rutenato de tetrapropilamonio), Tris-HCl (sal de clorhidrato de Tris(hidroximetil)aminometano) y Zn (zinc).

Esquema 1 (referencia)



5-Isoquinolin-6-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (1a): Se mezclaron ácido isoquinolin-6-carboxílico (15,4 g, 89 mmol) y tiosemicarbazida (12,2 g, 133 mmol), disponibles comercialmente, en 150 ml de oxicloruro de fósforo. Se calentó la mezcla a 80°C durante 60 horas. Tras eliminar el exceso de oxicloruro de fósforo por medio de evaporación rotatoria a presión reducida, se mezcló el residuo restante con agua helada y se aumentó el pH hasta pH 12 con KOH. Tras filtración y lavado con agua, se obtuvo un sólido amorfo de color amarillo 1a como producto bruto (17 g, r

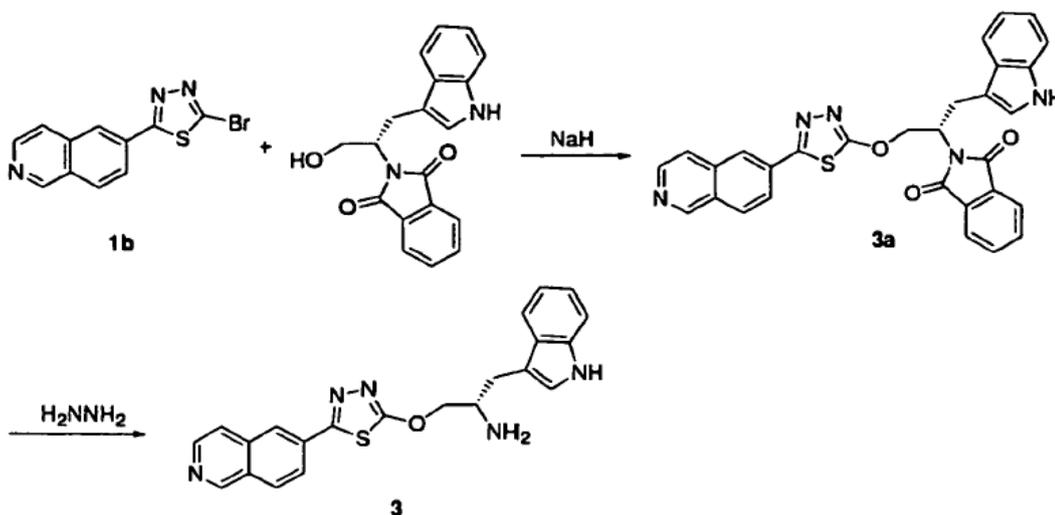
(rendimiento) = 85%). Se usó directamente para la siguiente etapa. Se obtuvo una muestra pura del producto sometiendo el producto bruto a una cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente del 1-5% de disolución de NH₃ metanol 2 M en diclorometano como eluyente. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,73 (s, 2H), 8,02 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,66 (d, J = 6 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H). EM (API-ES) m/z (%): 229 (100%, M⁺+1).

6-(5-Bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-isoquinolina (1b): Se calentaron nitrito de terc-butilo (1,95 g, 18,9 mmol) y bromuro de cobre(II) (3,38 g, 15,1 mmol) en 50 ml de acetonitrilo hasta 60°C en un matraz de fondo redondo. Se suspendió finamente 5-isoquinolin-6-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (1a) en 100 ml de acetonitrilo. Se añadió la suspensión gota a gota en el matraz de fondo redondo calentado y se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta 30 ml a presión reducida y se mezcló con 100 ml de disolución acuosa de HBr al 20%. Se dejó reposar la mezcla resultante en un congelador (-20°C) durante 12 horas. Tras la filtración, se lavó la torta de filtrado con disolución acuosa de HBr al 10%, luego con agua, se secó por medio de vacío, se obtuvo un sólido de color verdoso (3,7 g, r = 79%) como la sal de HBr del producto deseado. EM (API-ES) m/z (%): 292 (100%, M⁺+1), 294 (100%, M⁺+3). Se usó directamente el producto bruto para la siguiente etapa.

Ejemplo 1 (referencia): 6-(5-((S)-3-(4-Clorobencil)-piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-isoquinolina (1). Se mezclaron el compuesto 1b (0,31 g, 0,83 mmol), S-2-(4-cloro-bencil)-piperazina (0,23 g, 1,10 mmol), diisopropiltilamina (0,58 ml, 3,33 mmol) y 1,5 ml de N-metilpirrolidinona en un vial de calentamiento en microondas de 2 ml. Se calentó la mezcla en microondas a 180°C durante 40 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Tras eliminar el acetato de etilo, se sometió el producto bruto a una cromatografía en columna de gel de sílice y a una cromatografía HPLC produciendo un sólido amorfo de color amarillo como producto puro (0,16 g, r = 46%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,67 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,86 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H); EM (API-ES) m/z (%): 422 (100%, M⁺+1).

Ejemplo 2: N-((S)-2-Amino-3-fenilpropil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2). Se sintetizó el compuesto de manera similar al ejemplo 1 y se purificó mediante HPLC de fase inversa como una sal de TFA: ¹H-RMN (400 MHz, Metanol-d₄): δ 3,08 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 8,50-8,60 (m, 5H), 9,75 (s, 1H), EM (API-ES) m/z (%): 363 (100%, M⁺+1); EMAR (ESI): calculado para C₂₀H₁₉N₅S [M+1]: 362,1439; hallado: 362,1424.

Esquema 2 (referencia)

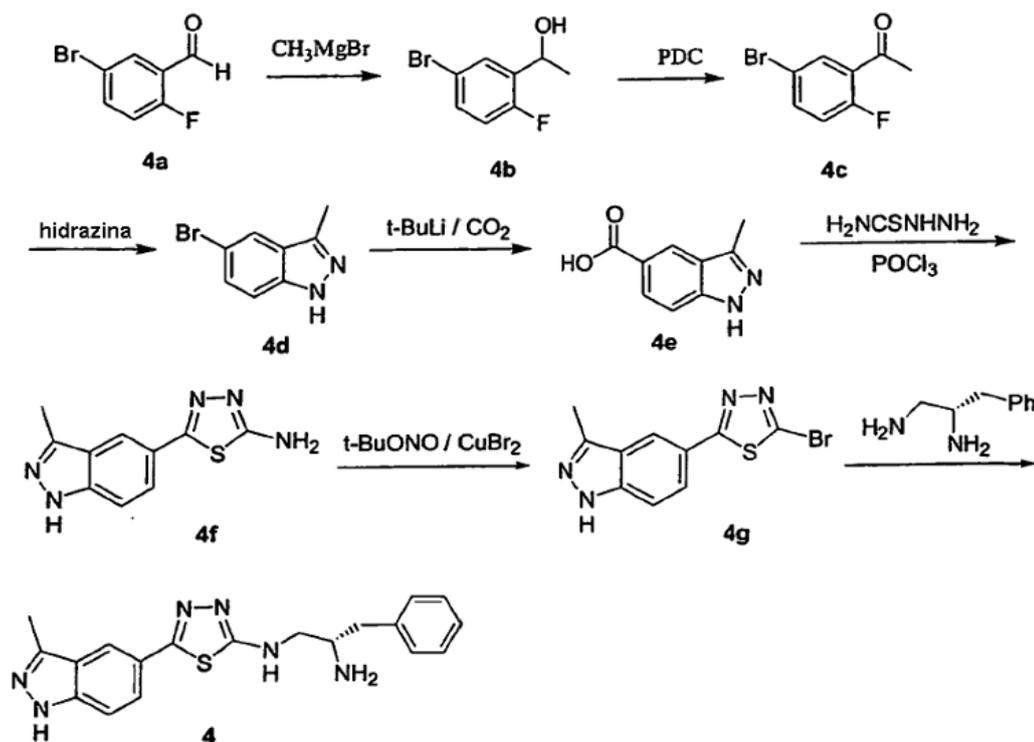


Ejemplo 3 (referencia): (2S)-1-(1H-Indol-3-il)-3-(5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)propan-2-amina (3): Se mezcló (S)-2-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)isoindolin-1,3-diona (150 mg, 0,47 mmol) e hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (37,6 mg, 0,94 mmol) en 2 ml de N-metilpirrolidinona. Tras agitar durante diez minutos, se añadió el compuesto 1b suspendido en 2 ml de N-metilpirrolidinona y se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante una hora. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Se lavó la fase de acetato de etilo con más cloruro de amonio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el acetato de etilo, se sometió el residuo restante a una separación mediante cromatografía en columna de gel de sílice produciendo el producto intermedio 2-((S)-3-(1H-indol-3-il)-1-(5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)propan-2-il)isoindolin-1,3-diona (3a). Se disolvió el compuesto 3a en 4 ml de alcohol etílico, 0,5 ml de agua y 0,5 ml de monohidrato de hidrazina en un tubo de calentamiento en microondas. Se calentó el tubo a 100°C en microondas durante cinco minutos. Tras eliminar todo el disolvente, se sometió el residuo a una separación mediante HPLC de fase inversa C18 produciendo (2S)-1-(1H-indol-3-il)-3-(5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-

iloxi)propan-2-amina (3) (2,4 mg) como una sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4): δ 3,08 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); EM (API-ES) m/z (%): 402 (95%, $M^+ + 1$), 424 (100%, $M + \text{Na}^+$); EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ [$M + 1$]: 402,1388; hallado: 402,1394.

5

Esquema 3



10

5-Bromo-2-fluoro-fenil-etanol (4b): Se cargó 4a (150,0 g, 739 mmol) disponible comercialmente en un matraz de fondo redondo de 2 litros. Se sumergió la mezcla de reacción en el matraz en un baño de agua helada. Se añadió bromuro de metilmagnesio (270 ml, 812 mmol) gota a gota por medio de un embudo de adición. Se agitó continuamente la mezcla de reacción durante una hora más tras la adición. Tras completarse la reacción, se vertió lentamente la mezcla en 500 ml de agua helada más 250 ml de cloruro de amonio saturado. Se extrajo la disolución acuosa resultante con éter (800 ml x 2) en un embudo de decantación. Se lavó la fase de éter combinada con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio el producto (4b) (150 g, rendimiento = 93%). Se usó el producto directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-etanol (4c): Se cargó el compuesto 4b (50,0 g, 228 mmol) junto con 300 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de 2 litros. Se añadieron tanto dicromato de piridinio triturado (171,0 g, 456 mmol) como tamices moleculares en polvo (10 g) en el matraz. Se agitó la mezcla de reacción heterogénea durante 16 horas a 20°C . Se filtró la mezcla de reacción resultante a través de Celite y se lavó con éter (500 ml x 3). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida. Se eluyó el producto bruto a través de un lecho de gel de sílice corto (3 pulgadas de longitud) con EtOAc al 10% en hexano. Se usó el producto resultante (42,0 g, rendimiento = 84%) para la siguiente etapa.

20

25

5-Bromo-3-metil-1H-indazol (4d): Se cargaron el compuesto (4c) (66,0 g, 304 mmol) y 350 ml de hidrazina anhidra en un matraz de fondo redondo de 1 litro. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción resultante a 117°C durante 5 horas. Tras dejar enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se evaporó el exceso de hidrazina a presión reducida produciendo un sólido de color blanco. Se vertieron 400 ml de agua en el sólido resultante y se retiró el agua por filtración. Se lavó el sólido con 400 ml de agua dos veces. Para eliminar la cantidad traza de hidrazina, se llevó el sólido de color blanco a 600 ml de EtOAc y se lavó con 300 ml de agua dos veces y disolución saturada de salmuera. Entonces se secó la fase de EtOAc sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio el producto deseado como un sólido amorfo de color blanco (60,0 g, rendimiento = 94%). Se usó el producto directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

Ácido 3-metil-1H-indazol-S-carboxílico (4e): Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro interno y un motor de agitación superior con 600 ml de THF y se enfrió hasta -78°C . Se añadió $t\text{-BuLi}$ (1,7 M en THF, 200 ml, 0,340 mol) al matraz y se agitó la mezcla durante 15 min. Entonces se añadió 5-bromo-3-metil-1H-indazol (4d) (22,4 g, 0,106 mol) en 200 ml de THF gota a gota por medio de un embudo de adición. Se monitorizó estrechamente la velocidad de adición para garantizar que la temperatura interna permaneciera por debajo

de -70°C. Se agitó la disolución de color naranja resultante durante 30 min., momento en el que se burbujeó CO₂ a través de la mezcla. Se observó un precipitado de color blanco.

Tras 20 min., se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la temperatura hasta temperatura ambiente (ta), y agitar durante 30 min. adicionales. Entonces se añadió agua, inicialmente 40 ml seguido por 200 ml adicionales. Se concentró parcialmente la mezcla bifásica a presión reducida, eliminando ~75% de la parte orgánica original. Entonces se transfirió la disolución bifásica a un embudo de adición y se extrajo la fase orgánica con 100 ml de NaOH 2 M. Entonces se lavaron los extractos acuosos combinados con éter y entonces se acidificaron hasta pH = 2,0 con HCl conc. Empezó a formarse un precipitado y se enfrió la mezcla hasta 0°C para completar la precipitación. Se filtró el sólido resultante, se lavó con HCl 1 M y se secó a presión reducida a 160°C sobre pentóxido de fósforo, proporcionando ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (4e) (18,1 g, rendimiento del 96%) como un sólido de color rosa/beis. ¹H-RMN 400 Mhz (d⁴ MeOH) 2,61 (3 H, s), 3,33 (2 H, s), 7,52 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 8,05 (1 H, t, J = 5,2 Hz), 8,50 (1 H, s). EM (API-ES) m/z (%): 177 (100%, M⁺+H).

Se usan dos métodos para preparar 5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (4f). El método 1 usa un procedimiento similar a la preparación de 1a.

Método 2: A un matraz de fondo redondo equipado con un motor de agitación superior se le añadieron 80 g de poli(ácido fosfórico). Se calentó el matraz hasta 90°C y se añadió lentamente una mezcla finamente molida de ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico 4e (8,0 g, 45,5 mmol) y tiosemicarbazida (4,1 g, 45,4 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. Se agitó la mezcla resultante durante 24 h. En este momento, se añadieron 200 ml de agua helada a la disolución y se ajustó el pH de la mezcla resultante hasta 7,0 usando KOH sólido. Se formó un precipitado en el proceso. Se aisló el precipitado mediante filtración, se lavó secuencialmente con agua y éter, y se secó a presión reducida, proporcionando 5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (4f) (5,50 g, rendimiento del 53%) como un sólido de color tostado. ¹H-RMN 400 MHz (d⁶ DMSO), 2,54 (3 H, s), 3,17 (1 H, s), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,83 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, s). EM (API-ES) m/z (%): 232 (100%, M⁺+H).

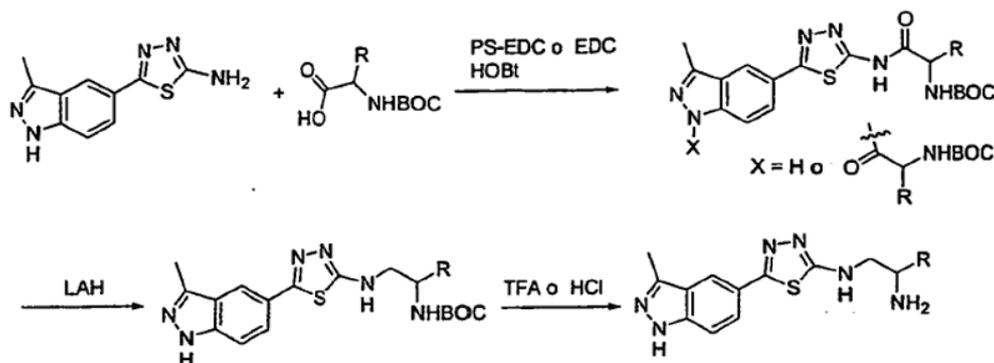
5-(5-Bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metil-1H-indazol (4g): Se añadió una suspensión de 5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (4f) (1,10 g, 4,76 mmol) en 20 ml acetonitrilo a una mezcla de nitrito de terc-butilo (0,74 g, 7,14 mmol) y bromuro de cobre(II) (1,27 g, 5,71 mmol) que se precalentó hasta 60°C. Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas. Tras eliminar todo el disolvente por medio de evaporación a presión reducida, se repartió el residuo restante entre acetato de etilo y salmuera saturada. Se lavó la disolución de acetato de etilo con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un sólido de color naranja tras eliminar el disolvente como producto bruto (1,10 g). Se usó directamente para la siguiente etapa. EM (API-ES) m/z (%): 295 (100%, M⁺+1), 297 (97%, M⁺+3).

Ejemplo 4: S-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina (4): Se sintetizó el ejemplo 4 de manera similar al ejemplo 1 usando 4g y S-3-fenil-propano-1,2-diamina como materiales de partida. Se purificó mediante un procedimiento de HPLC de fase inversa como una sal de TFA: ¹H-RMN (400 MHz, Metanol-d₄): δ 2,60 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H); EM (API-ES) m/z (%): 365 (100%, M⁺+1), 751 (60%, 2M+Na⁺); EMAR (ESI): calculado para C₁₉H₂₁N₆S [M+1]: 365,1543; hallado: 365,1542.

Ejemplo 5: S-3-(1H-Indol-3-il)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (5): Se sintetizó el ejemplo 5 de manera similar al ejemplo 1 usando 4g y S-3-(1H-indol-3-il)-propano-1,2-diamina como materiales de partida. Se purificó mediante un procedimiento de HPLC de fase inversa como una sal de TFA: ¹H-RMN (400 MHz, Metanol-d₄): δ 2,62 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,42(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H); EM (API-ES) m/z (%): 404 (100%, M⁺+1), 829 (30%, 2M+Na⁺); EMAR (ESI): calculado para C₂₁H₂₂N₇S [M+H]: 404,1652; hallado: 404,1651.

Los ejemplos 6-69 se sintetizaron usando los siguientes procedimientos generales mostrados en el esquema 4:

Esquema 4

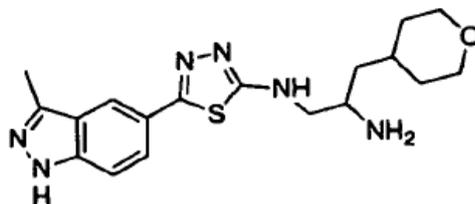


5 Procedimiento general para la reacción de formación del enlace amida de aminotiadiazol: Se disolvieron 150 mg de aminotiadiazol (0,65 mmol, 1 equiv.) en 6 ml de DMF y PS-EDC (1083 mg, 1,95 mmol, 3 equiv.), se añadieron HOBt (263 mg, 1,95 mmol, 3 equiv.) y el ácido correspondiente (1,95 mmol, 3 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la resina 3 veces con 20 ml de DMF (cada una) y se evaporaron las fases de DMF combinadas. Se sometió el aceite de color amarillo bruto a la siguiente etapa de reducción sin purificación adicional.

10 Procedimiento general para la reducción de amida inducida por hidruro de aluminio y litio (LAH): Se disolvió el producto bruto de la etapa previa en 5 ml de THF y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 6 ml de LAH (1 M en THF) y se retiró el baño de enfriamiento. Se continuó la agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de THF seco y se vertió la mezcla de reacción a una mezcla en agitación de 10 g de Na₂SO₄ 10xH₂O en 50 ml de THF. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. y se filtró la mezcla de reacción. Tras lavar (3 veces con 80 ml de CH₂Cl₂ cada una) y secar las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se evaporó la mezcla. Se purificó parcialmente el producto bruto en 2 CCF preparativas, conduciendo al producto intermedio reducido con una pureza promedio de entre el 75-85%. Se usó este material sin purificación adicional en la etapa de desprotección de BOC final.

20 Procedimiento general para la desprotección de BOC inducida por TFA: Se disolvió el material semipuro de la reacción previa en 10 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 3 ml de TFA a temp. ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se añadieron 50 ml de tolueno. Se evaporó la mezcla de reacción y se redisolvió en 2 ml de metanol. Se aumentó el pH de la mezcla con NaOH_(ac) 5 M (3-10 gotas de una pipeta Pasteur) y se cargó sobre una placa de CCF preparativa para fines de purificación (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) conduciendo a las aminas libres. Para obtener las correspondientes sales de HCl de los compuestos, se acidificaron las disoluciones de lavado de gel de sílice de la CCF preparativa con 1 ml de HCl (1 M en et₂O) antes de la evaporación. Se obtuvieron las correspondientes sales de TFA en caso de requerirse una etapa de purificación en una HPLC preparativa (tampón de TFA).

25 Ejemplo 6: Trifluoroacetato de 2-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-etil-amonio (6). EM (API-ES) m/z (%): 373 (100%, M⁺+1), 374 (25%, M⁺+2), 395 (10%, M⁺+23), 767 (33%, 2M⁺+23).



30 Ejemplo 7 (referencia): Trifluoroacetato de (S)-{1-bencil-2-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-metil-amonio (7). EM (API-ES) m/z (%): 379 (100%, M⁺+1), 380 (25%, M⁺+2), 401 (10%, M⁺+23), 779 (25%, 2M⁺+23).

Ejemplo 8 (referencia): Cloruro de (R)-1-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-2-fenil-etil-amonio (8). EM (API-ES) m/z (%): 365 (100%, M⁺+1), 366 (25%, M⁺+2), 387 (33%, M⁺+23), 751 (85%, 2M⁺+23).

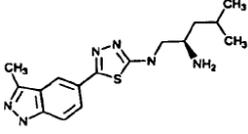
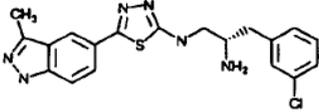
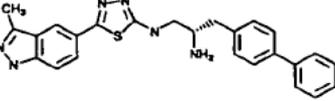
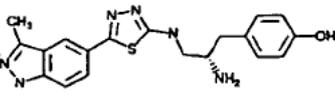
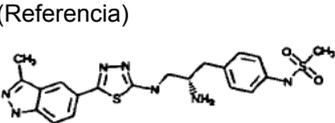
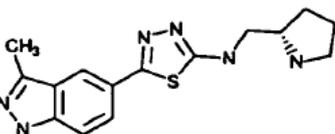
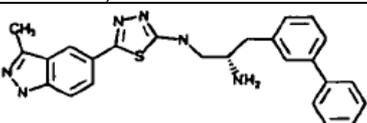
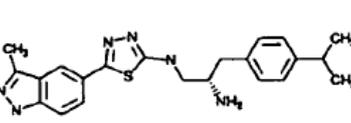
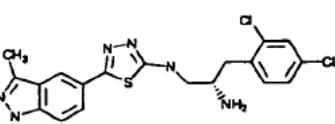
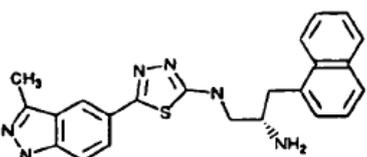
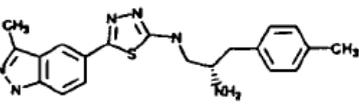
35 Ejemplo 9 (referencia): (2-Metilamino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (9). EM (API-ES) m/z (%): 405 (100%, M⁺+1), 427 (15%, M⁺+23), 831 (75%, 2M⁺+23).

Ejemplo 10 (referencia): (2-Metilamino-indan-2-ilmetil)-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (10). EM (API-ES) m/z (%): 391 (100%, M⁺+1), 413 (10%, M⁺+23), 803 (75%, 2M⁺+23).

- Ejemplo 11 (referencia): (S)-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetil)-amina (11). EM (API-ES) m/z (%): 391 (100%, $M^+ + 1$), 413 (7%, $M^+ + 23$), 803 (15%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 12 (referencia): N^2 -[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-etan-1,2-diamina (12). EM (API-ES) m/z (%): 405 (100%, $M^+ + 1$), 427 (30%, $M^+ + 23$), 831 (95%, $2M^+ + 23$).
- 5 Ejemplo 13 (referencia): (2-Amino-indan-2-ilmetil)-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (13). EM (API-ES) m/z (%): 377 (85%, $M^+ + 1$), 399 (15%, $M^+ + 23$), 775,2 (100%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 14 (referencia): (2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (14). EM (API-ES) m/z (%): 391 (100%, $M^+ + 1$), 413 (10%, $M^+ + 23$), 803 (20% $2M^+ + 23$).
- 10 Ejemplo 15: (S)-3-(3-Fluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (15). EM (API-ES) m/z (%): 383 (100%, $M^+ + 1$), 405 (8%, $M^+ + 23$), 787 (55%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 16: (S)-3-(3,4-Difluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (16). EM (API-ES) m/z (%): 401 (100%, $M^+ + 1$), 423 (8%, $M^+ + 23$), 823 (65%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 17: (S)- N^1 -[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-piridin-2-il-propano-1,2-diamina (17). EM (API-ES) m/z (%): 366 (100%, $M^+ + 1$), 388 (35%, $M^+ + 23$), 753 (40%, $2M^+ + 23$).
- 15 Ejemplo 18: (S)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (18). EM (API-ES) m/z (%): 433 (100%, $M^+ + 1$), 435 (65%, $M^+ + 3$), 887 (15%, $2M^+ + 23$), 889 (20% $2M^+ + 25$).
- Ejemplo 19 (referencia): Trifluoroacetato de (S)-1-(1H-Indol-2-ilmetil)-3-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propil-amonio (19). EM (API-ES) m/z (%): 418 (100%, $M^+ + 1$), 440 (30%, $M^+ + 23$), 857 (50%, $2M^+ + 23$).
- 20 Ejemplo 20 (referencia): Trifluoroacetato de (2-hidroxi-3-fenil-propil)-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amonio (20). EM (API-ES) m/z (%): 366 (100%, $M^+ + 1$), 388 (20%, $M^+ + 23$).
- Ejemplo 21 (referencia): Trifluoroacetato de (2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amonio (21). EM (API-ES) m/z (%): 382 (100%, $M^+ + 1$), 404 (18%, $M^+ + 23$).
- Ejemplo 22 (referencia): Cloruro de (1S,2S)-1-[[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-metil]-2-fenil-propil-amonio (22). EM (API-ES) m/z (%): 379 (100%, $M^+ + 1$), 401 (40%, $M^+ + 23$), 779 (80%, $2M^+ + 23$).
- 25 Ejemplo 23: Cloruro de (S)-2-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-1-(4-trifluorometil-bencil)-etil-amonio (23). EM (API-ES) m/z (%): 433 (100%, $M^+ + 1$), 455 (20%, $M^+ + 23$), 887 (55%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 24: Trifluoroacetato de (S)-2-(2-bromo-fenil)-1-[[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-metil]-etil-amonio (24). EM (API-ES) m/z (%): 443 (95%, $M^+ + 1$), 445 (100%, $M^+ + 3$).
- 30 Ejemplo 25: Trifluoroacetato de (S)-2-(4-etil-fenil)-1-[[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-metil]-etil-amonio (25). EM (API-ES) m/z (%): 393 (100%, $M^+ + 1$), 415 (15%, $M^+ + 23$), 807 (45%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 26: Cloruro de (S)-1-(3,5-difluoro-bencil)-2-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil-amonio (26). EM (API-ES) m/z (%): 401 (100%, $M^+ + 1$), 423 (15%, $M^+ + 23$), 823 (75%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 27: Cloruro de (S)-1-(2-metoxi-bencil)-2-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil-amonio (27). EM (API-ES) m/z (%): 395 (100%, $M^+ + 1$), 417 (25%, $M^+ + 23$), 811 (50%, $2M^+ + 23$).
- 35 Ejemplo 28: Trifluoroacetato de (S)-1-[[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-metil]-2-(2-pirimidin-2-il-fenil)-etil-amonio (28). EM (API-ES) m/z (%): 443 (100%, $M^+ + 1$), 465 (15%, $M^+ + 23$).
- Ejemplo 29: Cloruro de (S)-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil-amonio (29). EM (API-ES) m/z (%): 425 (100%, $M^+ + 1$), 849 (10%, $2M^+ + 1$), 871 (8%, $2M^+ + 23$).
- 40 Ejemplo 30 (referencia): Cloruro de (S)-2-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-1-fenil-etil-amonio (30). EM (API-ES) m/z (%): 351 (100%, $M^+ + 1$), 373 (5%, $M^+ + 23$), 723 (25%, $2M^+ + 23$).
- Ejemplo 31: (S)-3-(4-Metoxi-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (31). EMAR (ESI): calc. para $C_{20}H_{23}N_6OS$ [$M^+ + H$], 395,16486; hallado 395,16511.
- Ejemplo 32 (referencia): (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-4-fenil-butano-1,2-diamina (32). EMAR (ESI): calc. para $C_{20}H_{23}N_6S$ [$M^+ + H$], 379,17041; hallado: 379,16994.
- 45 Ejemplo 33 (referencia): (S)-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolin-3-ilmetil)-amina (33). EMAR (ESI): calc. para $C_{22}H_{22}N_7S$ [$M^+ + H$], 416,16519, hallado: 416,16537.

- Ejemplo 34: (S)-3-(2-Fluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (34). EMAR (ESI): calc. para $C_{19}H_{20}FN_6S$ [$M^+ + H$], 383,14487; hallado 383,14511.
- Ejemplo 35: (S)-3-(2-Cloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (35). EMAR (ESI): calc. para $C_{19}H_{20}ClN_6S$ [$M^+ + H$], 399,11532; hallado 399,11554.
- 5 Ejemplo 36: (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-o-tolil-propano-1,2-diamina (36). EMAR (ESI): calc. para $C_{20}H_{23}N_6S$ [$M^+ + H$], 379,16994; hallado 379,17011.
- Ejemplo 37: (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propano-1,2-diamina (37). EMAR (ESI): calc. para $C_{20}H_{20}F_3N_6S$ [$M^+ + H$], 433,14168; hallado 433,14208.
- 10 Ejemplo 38: (R)-3-(2-Cloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (38). EMAR (ESI): calc. para $C_{19}H_{20}ClN_6S$ [$M^+ + H$], 399,11532; hallado 399,11575.
- Ejemplo 39: (S)-3-(4-Fluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (39). EMAR (ESI): calc. para $C_{19}H_{20}FN_6S$ [$M^+ + H$], 383,14487; hallado 383,14465.
- Ejemplo 40: (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-piridin-3-il-propano-1,2-diamina (40). EMAR (ESI): calc. para $C_{18}H_{20}N_7S$ [$M^+ + H$], 366,14954 hallado 366,14995.
- 15 Ejemplo 41 (referencia): (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3,3-difenil-propano-1,2-diamina (41). EMAR (ESI): calc. para $C_{25}H_{25}N_6S$ [$M^+ + H$], 441,18559; hallado 441,18616.
- Ejemplo 42: (S)-3-(4-Cloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (42). EMAR (ESI): calc. para $C_{19}H_{20}ClN_6S$ [$M^+ + H$], 399,11532; hallado 399,11578.
- 20 Ejemplo 43: (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-m-tolil-propano-1,2-diamina (43). EMTF teórica (M+H) 379,16994, hallado 379,16979.
- Ejemplo 44: (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-tiofen-2-il-propano-1,2-diamina (44). EMTF teórica (M+H) 371,11071, hallado 371,11044.
- Ejemplo 45: (S)-N-[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propano-1,2-diamina (45). EMTF teórica (M+H) 433,14168, hallado 433,14131.
- 25 Ejemplo 46 (referencia): 5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-N-(((2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (46). EMTF teórica (M+H) 391,16994, hallado 391,17039.
- Ejemplo 47: (S)-3-(3-Metoxi-fenil)-N1-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina (47). EMTF teórica (M+H) 395,16486, hallado 395,16545.
- 30 Ejemplo 48 (referencia): 5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-N-(((2S,4S)-4-fenilpirrolidin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (48). EMTF teórica (M+H) 391,16994, hallado 391,17009.
- Ejemplo 49 (referencia): N-((S)-2-Amino-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (49). EMTF teórica (M+H) 391,16994, hallado 391,17051.
- Ejemplo 50 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de (2S)-4-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-1-fenilbutano-2-amonio (50). EM (API-ES) m/z (%): 379,2 (100%, $M^+ + 1$), 380,1 (25%, $M^+ + 2$), 381,3 (10%, $M^+ + 3$).
- 35 Ejemplo 51: N-((S)-2-Amino-3-(4-etoxifenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (51). EMCL (M+H) 409,2 calc. para $C_{21}H_{25}N_6OS$ 409,18.
- Ejemplo 52: N-((S)-2-Amino-3-(1H-imidazol-5-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (52). EM (API-ES) m/z (%): 355 (100%, $M^+ + H$).
- 40 Ejemplo 53: N-((S)-2-amino-3-(3-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (53). EM (API-ES) m/z (%): 444 (100%, $M^+ + H$).
- Ejemplo 54 (referencia): N-((S)-2-Amino-4-(4-metoxifenil)butil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (54). EM (API-ES) m/z (%): 409 (100%, $M^+ + H$).

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Fórmula molecular	(M+H) Teórica	EMTF medida (M+H)
---------	------------	--------	-------------------	---------------	-------------------

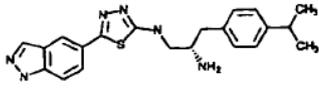
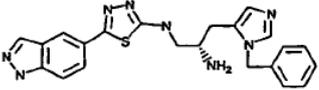
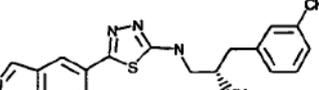
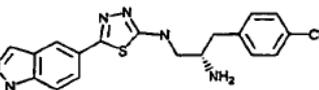
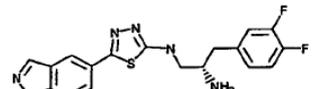
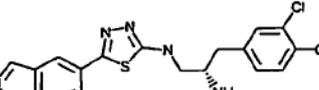
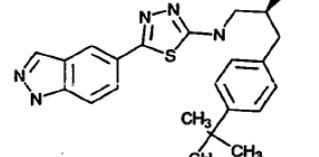
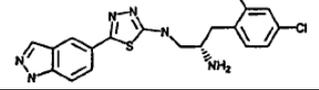
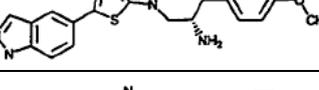
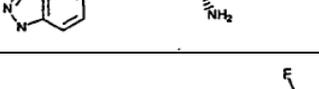
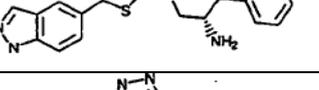
55	 (Referencia)	N-((R)-2-Amino-3-(4-terc-butilfenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{16}H_{22}N_6S$	331,16990	331,17024
56		N-((S)-2-Amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{19}H_{19}ClN_6S$	399,11532	399,11569
57		N-((S)-2-Amino-3-((4-fenil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{25}H_{24}N_6S$	441,18559	441,18568
58		4-((S)-2-Amino-3-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)fenol	$C_{19}H_{20}N_6OS$	381,14921	381,14943
59	 (Referencia)	N-(4-((S)-2-Amino-3-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)fenil)-metanosulfonamida	$C_{20}H_{23}N_7O_2S_2$	458,14274	458,14300
60	 (Referencia)	5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-N-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{15}H_{18}N_6S$	315,13864	315,13863
61		N-((S)-2-Amino-3-((3-fenil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{25}H_{24}N_6S$	441,18559	441,18513
62		N-((S)-2-Amino-3-(4-isopropilfenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{22}H_{26}N_6S$	407,20124	407,20095
63		N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{19}H_{18}Cl_2N_6S$	433,07635	433,07657
64		N-((S)-2-Amino-3-(naftalen-1-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{23}H_{22}N_6S$	415,16994	415,16976
65		N-((S)-2-Amino-3-p-tolil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	$C_{20}H_{22}N_6S$	379,16944	379,17001

66		N-((S)-2-Amino-3-(4-terc-butilfenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ S	421,21689	421,21648
67		N-((S)-2-Amino-3-(naftalen-2-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ S	415,16994	415,17026
68		N-((S)-2-Amino-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₁ H ₂₀ N ₆ S ₂	421,12636	421,12660

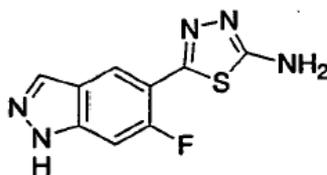
Ejemplo 69: Se sintetizó 5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina de manera similar a la de 4f tal como se muestra en el esquema 3 con 5-bromo-2-fluorobenzaldehído disponible comercialmente como material de partida en tres etapas. EM (API-ES) m/z (%): 218 (100%, M⁺+1).

5 Se sintetizaron los ejemplos 70-87 de manera similar a la mostrada en el esquema 4 usando el ejemplo 69 (5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina) como material de partida.

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Fórmula molecular	(M+H) Teórica	(M+H) medida
70		N-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₆ S	385,09967	385,09996
71		N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₆ S	419,12603	419,12604
72		N-((S)-2-Amino-3-(naftalen-1-il)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ S	401,15429	401,15391
73	(Referencia) 	N-((S)-2-Amino-4-fenilbutil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S	365,14702	365 EM (API-ES)
74		N-((S)-2-Amino-3-(naftalen-2-il)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ S	400,14702	401 EM (API-ES)
75		N-((S)-2-Amino-3-(2-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₆ S	385,09967	385,09932

76		N-((S)-2-Amino-3-(4-isopropilfenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ S	393,18559	393,18528
77		N-((S)-2-Amino-3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₂ H ₂₂ N ₈ S	431,17609	431,17653
78		N-((S)-2-Amino-3-m-tolilpropil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S	365,15429	365,15435
79		N-((S)-2-Amino-3-p-tolilpropil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S	365,15429	365,15458
80		N-((S)-2-Amino-3-(3,4-difluorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₆ S	387,11980	387,11959
81		N-((S)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ S	419,06070	419,06058
82		N-((S)-2-Amino-3-(4-terc-butilfenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ S	407,20124	407,20120
83		N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ S	419,06070	419,06111
84		N-((S)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S	381,14921	381,14908
85		N-((S)-2-Amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₆ S	429,04915	429,04956
86		N-((S)-2-Amino-3-(3-trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₆ S	419,12603	419,12659
87		N-((R)-2-Amino-3-(2-bromofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₆ S	429,04915	429,04952

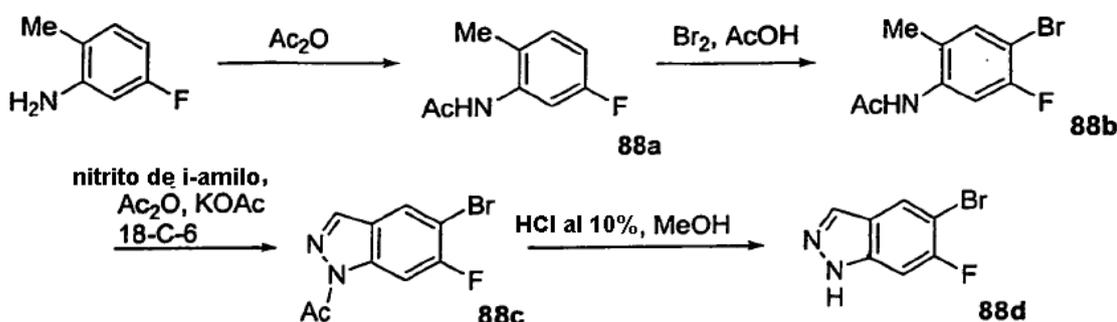
Ejemplo 88: 5-(6-Fluoro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (88):



Se preparó este compuesto de manera similar a la mostrada en el esquema 3, usando 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (88d), que se trató con t-butil-litio y dióxido de carbono produciendo ácido 6-fluoro-1H-indazol-5-carboxílico. A su vez se trató este compuesto con tiosemicarbazida y poli(ácido fosfórico) formando 5-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 236 (100%, M⁺+1).

Los procedimientos para preparar los productos intermedios del ejemplo 88 se muestran a continuación en el esquema 5.

Esquema 5



Se disolvió el material de partida, 5-fluoro-2-metilbencenamina (12,37 g, 99 mmol), en tolueno (120 ml) y se añadió anhídrido acético (12,5 ml, 113 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 1 h. Se eliminaron todos los disolventes a vacío y se disolvió el sólido resultante (88a) en ácido acético (70 ml) y entonces se añadió bromo (4,82 ml, 94 mmol) gota a gota. Se dejó agitar la disolución oscura a temperatura ambiente durante 12 h, tiempo durante el que se formó un precipitado de color tostado.

Se trituró el precipitado y se llevó a agua (50 ml), se filtró y se lavó con agua (50 ml) dando N-(4-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)acetamida (88b) con un rendimiento del 94%. Se suspendió la acetamida (88b) (10 g, 41 mmol) en cloroformo (90 ml) y se añadieron secuencialmente anhídrido acético (11,5 ml, 122 mmol), acetato de potasio (KOAc, 8,0 g, 81 mmol), 18-corona-6 (0,54 g, 2 mmol) y nitrito de i-amilo (12,3 ml, 92 mmol). Se calentó la mezcla a 65°C durante 24 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con bicarbonato de sodio (Na₂CO₃ sat., 70 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se cargó directamente sobre gel de sílice. La cromatografía en columna (EtOAc al 0-20% en hexanos) dio 1-(5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-1-il)etanona (89c) con un rendimiento del 55%.

Se suspendió el indazol resultante en HCl al 10% (70 ml) y se añadió metanol (aproximadamente 20 ml). Se calentó la suspensión a reflujo hasta que era transparente (aproximadamente 1 h), momento en el que se enfrió y se aumentó el pH mediante la adición de hidróxido de sodio (NaOH, 5 N) lo que provocó que precipitara un sólido de color blanquecino. Se filtró la disolución y se secó el sólido resultante a vacío dando el producto deseado (88d) con un rendimiento del 84%. EMCL (M+H) 215,1 calc. para C₇H₅BrFN₂ 214,96. ¹H-RMN (400 MHz) MeOD: 8,06 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,8 Hz, 1H).

Se prepararon los ejemplos 89-93 usando un procedimiento similar al mostrado en el esquema 4 usando 88 como material de partida.

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Fórmula molecular	(M+H) Teórica	(M+H) medida
89		N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ FN ₆ S	437,05128	437,05061

90		N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₁₆ F ₄ N ₆ S	437,11660	437,11588
91		N-((S)-2-Amino-3-fenilpropil)-5-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₇ N ₆ S	369,12922	369,12949
92		N-((S)-2-Amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₈ H ₁₆ BrFN ₆ S	447,03973	447,03906
93		N-((S)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₁₉ FN ₆ OS	399	399 EM (API-ES)

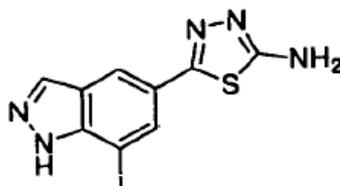
Ejemplo 94: 5-(6-Metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (94). Se preparó este compuesto de manera similar a la mostrada en el esquema 3, usando 5-bromo-6-metil-1H-indazol como material de partida, que se preparó de manera similar a la de 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol. Se trató el material de partida con t-butil-litio y dióxido de carbono dando ácido 6-metil-1H-indazol-5-carboxílico, que a su vez se trató con tiosemicarbazida y poliácido fosfórico para formar 94.

5

Se prepararon los ejemplos 95-100 usando un procedimiento similar al mostrado en el esquema 4 usando 94 como material de partida.

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Fórmula molecular	(M+H) Teórica	(M+H) medida
95		N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ S	433,07635	433,07639
96		N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₆ S	433,14168	433,14151
97		N-((S)-2-Amino-4-metilpentil)-5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ S	331,16994	331,16946
	(Referencia)				
98		N-((S)-2-Amino-3-(tiofen-2-il)propil)-5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ S ₂	371,11071	371,11037
99		N-((S)-2-Amino-3-fenilpropil)-5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S	365,15429	365,15384
100		N-((S)-2-Amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₆ S	443,06480	443,06411

Ejemplo 101: N-((S)-2-Amino-3-metil-3-fenilbutil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (101). Se preparó este compuesto de manera similar a la mostrada en el esquema 4. EM (API-ES) m/z (%): 393 (100%, M⁺+H).



Ejemplo 102: 5-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (102). Se preparó este compuesto de manera similar a la preparación del ejemplo 88 usando 4-bromo-2,5-dimetilanilina disponible comercialmente como material de partida. Tras una etapa de acilación, se trató N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)acetamida con nitrito de isoamilo, y luego HCl acuoso al 10% produciendo 5-bromo-7-metil-1H-indazol. Se trató 5-bromo-7-metil-1H-indazol con t-butil-litio y dióxido de carbono produciendo ácido 6-metil-1H-indazol-5-carboxílico, que a su vez se trató con tiosemicarbazida y poli(ácido fosfórico) formando 5-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 232 (100%, M⁺+1).

Se prepararon los ejemplos 103-105 de manera similar al procedimiento mostrado en el esquema 4 usando 102 como material de partida.

Ejemplo 103: N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (103). EMTF teórica (M+H) 433,14168, hallado 433,14158.

Ejemplo 104: N-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (104). EMTF teórica (M+H) 399,11532, hallado 399,11591.

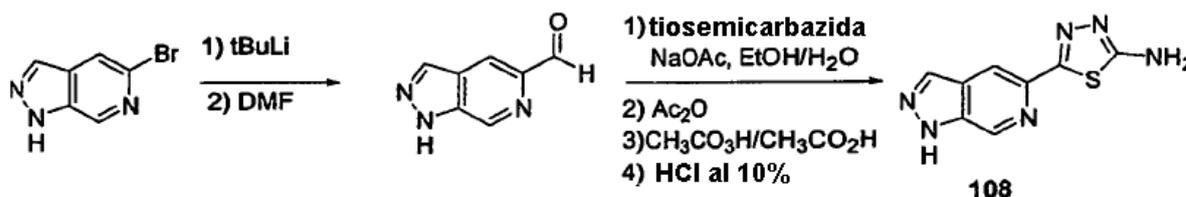
Ejemplo 105: N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (105). EMTF teórica (M+H) 433,07635, hallado 433,07629.

Ejemplo 106: 5-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: Se preparó este compuesto de manera similar a 102 usando 4-bromo-2-cloro-6-metilbencenammina disponible comercialmente como material de partida. EM (API-ES) m/z (%): 232 (100%, M⁺+1).

Ejemplo 107: N-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se preparó este compuesto de manera similar a la mostrada en el esquema 4 usando 106 como material de partida. EMTF teórica (M+H) 419,06070, hallado 419,06044.

Ejemplo 108: 5-(1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Este ejemplo se prepara tal como se muestra en el esquema 6.

Esquema 6



Se preparó 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de manera similar a la mostrada en el esquema 5 usando 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina disponible comercialmente como material de partida. Tras una etapa de acilación, se trató N-(6-bromo-4-metilpiridin-3-il)acetamida con nitrito de isoamilo, luego HCl acuoso al 10% produciendo 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

Se añadió t-BuLi (27 ml, 1,7 M en pentano) a 100 ml de THF a -78°C. Se añadió 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (3,0 g, 15 mmol) gota a gota a la disolución en 50 ml de THF por medio de un embudo de adición. Se agitó la mezcla resultante durante 1 h, momento en el que se añadió DMF (6,0 ml, 76 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó 2 h. Entonces se extinguió la reacción cuidadosamente con NH₄Cl ac. y se diluyó con EtOAc. Se repartió la mezcla bifásica resultante en un embudo de decantación. Se extrajo la porción acuosa tres veces con EtOAc, y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (de CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 7,5%/CH₂Cl₂), proporcionó el 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carbaldehído (1,1 g, rendimiento del 50%) deseado como un sólido de color blanco. H¹-RMN (MeOD, 400 MHz) tautómero ceto: 10,17 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H); tautómero enol: 9,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 5,73 (s, 1H). EM (API-ES) m/z (%): 147 (100%, M⁺+1).

Se llevaron NaOAc (0,44 g) y tiosemicarbazida (1,1 g) a 30 ml de EtOH y se calentaron hasta reflujo. Se añadió agua hasta que la mezcla se volvió homogénea. Se retiró el baño de calentamiento y se añadió 1H-pirazolo[3,4-

c]piridina-5-carbaldehído (1,1 g, 7,5 mmol) en una porción. Se devolvió la mezcla de reacción al reflujo y se agitó durante 3 h. A medida que avanzaba la reacción, empezó a formarse un precipitado. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se recogió el precipitado mediante filtración, entonces se lavó con MeOH y Et₂O y se secó a alto vacío, proporcionando 1,4 g de producto bruto que se llevó directamente a la siguiente etapa.

- 5 Se llevó el producto de la reacción previa a 15 ml de Ac₂O y se calentó hasta reflujo durante 30 min. La concentración a presión reducida proporcionó un sólido pegajoso. Se llevó el sólido pegajoso a 17 ml de ácido acético. Se añadió ácido per-acético (4,2 ml, 25% en peso en ácido acético), y se calentó la mezcla hasta 65°C. Tras 90 min, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con H₂O y Et₂O, y se secó a alto vacío. Se llevó el precipitado seco a 30 ml de HCl al 10% y se calentó hasta reflujo para disolverlo completamente. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temp. ambiente y se ajustó el pH de la disolución a 7,0 con NaOH ac. al 20%. Se formó un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó a alto vacío, proporcionando la 5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina 108 (0,88 g, rendimiento del 72%) deseada como un sólido de color blanco en gran parte insoluble. EM (API-ES) m/z (%): 219 (100%, M⁺+1).
- 15 Se prepararon los ejemplos 109-111 de manera similar a la mostrada en el esquema 4 usando 108 como material de partida.

Ejemplo 109: N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 420,05595, hallado 420,05603.

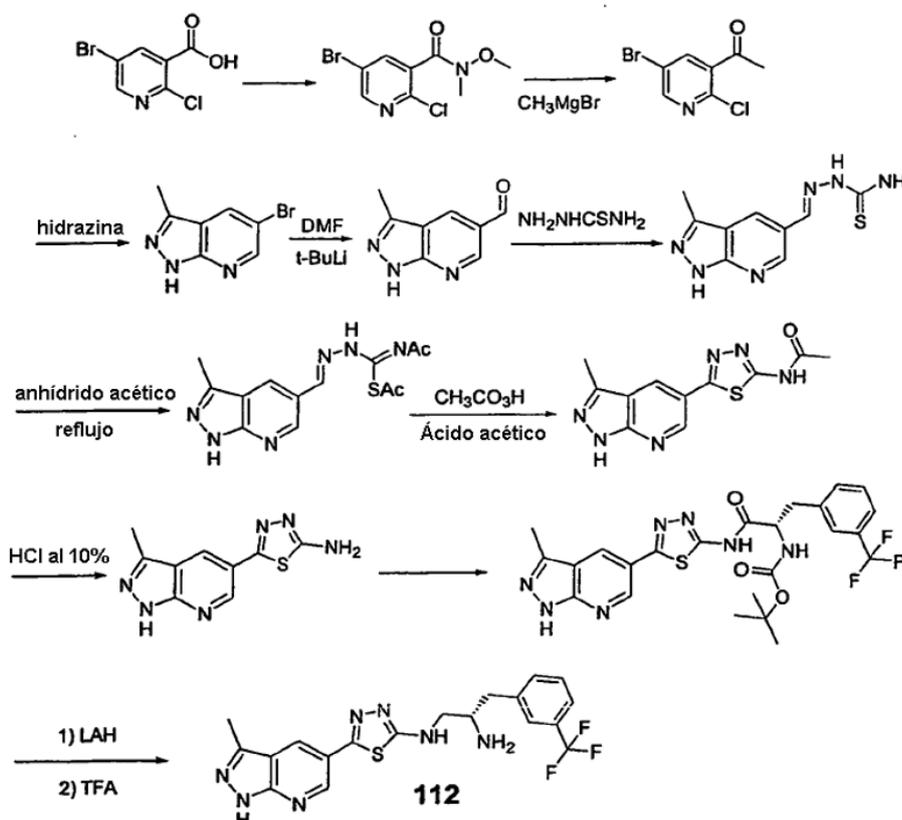
- 20 Ejemplo 110: N-((S)-2-Amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 430 (100%, M⁺+1), 432 (96%, M⁺+3).

Ejemplo 111: N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 420 (100%, M⁺+1).

Ejemplo 112: N-((S)-2-Amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se preparó este compuesto según el procedimiento mostrado en el esquema 7.

25

Esquema 7



- 30 5-Bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida: Se disolvió ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (1a) (15,0 g, 63,44 mmol) disponible comercialmente en 50 ml de DMF y se añadió N,N'-carbonildiimidazol (11,30 g, 69,78 mmol) en porciones. Se agitó la disolución resultante durante 10 min. y entonces se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. Tras una hora, se eliminó la DMF por medio de evaporación rotatoria a presión reducida y se

diluyó el residuo resultante con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo mediante diclorometano en un embudo de decantación. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio el producto en un rendimiento cuantitativo. Se usó el producto directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 1-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona: Se cargó el material de partida 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (5,0 g, 17,89 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se enfrió el matraz hasta -78°C . Se añadió bromuro de metilmagnesio (96,5 ml, 19,68 mmol) en 5 ml de THF gota a gota por medio de un embudo de adición. Se dejó agitar la mezcla resultante durante 3 horas a -78°C . Tras eliminar el disolvente THF por medio de evaporación rotatoria a presión reducida, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Tras eliminar el acetato de etilo, se sometió el producto bruto resultante a una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20% en hexano. Se usó el producto resultante (2,28 g, $r = 54,3\%$) para la siguiente etapa.

10 5-Bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina: Se cargó el material de partida 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona (5,8 g, 24,7 mmol) y 100 ml de hidrazina anhidra en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminar el exceso de hidrazina por medio de evaporación rotatoria a presión reducida, se diluyó el residuo restante con agua destilada y apareció un sólido. Tras filtrar el agua, se llevó el sólido resultante a acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo mediante acetato de etilo dos veces. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eluyó el producto bruto a través de una columna corta de gel de sílice (3 pulgadas de longitud) con acetato de etilo como un sólido de color blanco (4,0 g, $r = 77\%$).

15 3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído: Se cargaron 80 ml de THF anhidro en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se enfrió hasta -78°C . Se añadió t-BuLi (1,70 M en THF, 17,6 ml, 30 mmol) al matraz por medio de una jeringuilla. Tras agitar durante 5 min., se añadió 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,12 g, 10 mmol) gota a gota por medio de una jeringa. Tras 30 min., se añadió DMF (3,65 g, 50 mmol) en 20 ml de THF gota a gota y se agitó la mezcla durante la noche. Se extinguió la reacción mediante cloruro de amonio acuoso saturado. Tras evaporar el exceso de THF, se extrajo la mezcla de reacción mediante acetato de etilo dos veces. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera una vez y se secó sobre sulfato de sodio. Se sometió a cromatografía el producto bruto con acetato de etilo al 50% en hexano proporcionando el producto deseado (0,23 g, $r = 20,5\%$).

20 1-((3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metileno)tiosemicarbazida: Se cargaron acetato de sodio (166 mg, 2,02 mmol), tiosemicarbazida (333 mg, 3,66 mmol), 100 ml de etanol y 2 ml de agua destilada en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se calentó la suspensión resultante hasta 80°C hasta que se volvió una disolución transparente. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió la mezcla resultante en un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (333 mg, 2,1 mmol). Tras la adición, se calentó la mezcla resultante hasta 80°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y precipitó un sólido. Se separó el sólido por filtración y se lavó con éter (50 ml). Se usó el producto (500 mg, $r = 95\%$) directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

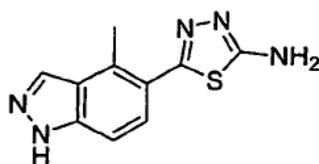
25 1-Acetil-3-((E)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metileno)isotiourea: Se mezcló el material de partida 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metileno)tiosemicarbazida (500 mg, 2,0 mmol) y anhídrido acético (20 ml) y se calentó hasta 80°C durante 1 hora. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se precipitó el sólido de color amarillo y se separó por filtración. Se lavó el sólido de color amarillo con éter (50 ml). Se obtuvo el producto en rendimiento cuantitativo y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 N-(5-(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida: Se llevó el material de partida 1-acetil-3-((E)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metileno)isotiourea (5 g) (80 mg, 0,22 mmol) a 5 ml de ácido acético y 1,2 ml de ácido peracético en un matraz de fondo redondo. Se calentó la mezcla hasta 60°C . Tras 15 min., se precipitó el producto. Se separó el sólido por filtración y se lavó con éter (50 ml). El rendimiento para esta reacción fue cuantitativo y se usó el producto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 5-(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: Se mezcló el material de partida N-(5-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (60 mg, 0,18 mmol) y 20 ml de disolución de HCl al 10% en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se calentó la mezcla resultante durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción y se neutralizó mediante disolución de hidróxido de sodio al 20% hasta que la disolución se volvió básica. Se repartió la disolución entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera y se secó mediante sulfato de sodio. Se usó el producto resultante (50 mg, $r = 90\%$) para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Finalmente, se transformó 5-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina en 112 de manera similar al procedimiento mostrado en el esquema 4.

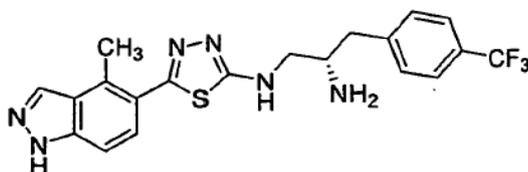
55 Ejemplo 113: 5-(4-Metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.



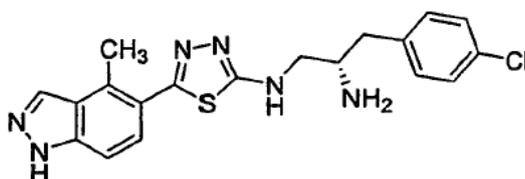
- 5 Se preparó este compuesto de manera similar a la preparación de 88 usando 4-bromo-2,3-dimetilanilina disponible comercialmente como material de partida. Tras una etapa de acilación, se trató N-(4-bromo-2,3-dimetilfenil)acetamida con nitrito de isoamilo, luego HCl acuoso al 10% produciendo 5-bromo-4-metil-1H-indazol. Se trató 5-bromo-4-metil-1H-indazol con t-butil-litio y dióxido de carbono produciendo ácido 4-metil-1H-indazol-5-carboxílico, que a su vez se trató con tiosemicarbazida y poli(ácido fosfórico) formando 5-(4-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 232 (100%, M⁺+1).

Se prepararon los ejemplos 114-116 usando un procedimiento similar al mostrado en el esquema 4 usando 113 como material de partida.

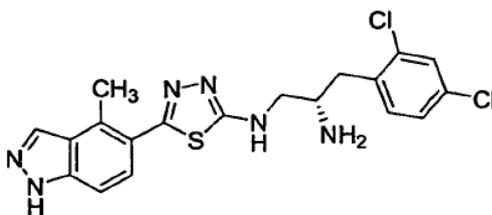
- 10 Ejemplo 114: N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(4-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 433,1416, hallado 433,1415.



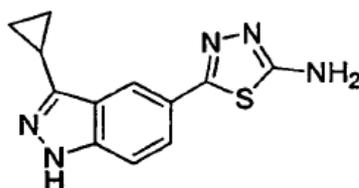
Ejemplo 115: N-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(4-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 399,11532, hallado 399,11524.



- 15 Ejemplo 116: N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(4-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 433,07635, hallado 433,07693.



- 20 Ejemplo 117: 5-(3-Ciclopropil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se preparó este compuesto de manera similar al procedimiento mostrado en el esquema 3. La primera etapa usó bromuro de ciclopropilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio. EM (API-ES) m/z (%): 258 (100%, M⁺+1).

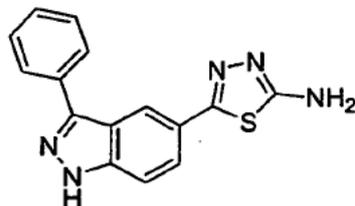


Se prepararon los ejemplos 118-120 de manera similar a la mostrada en el esquema 4 usando 117 como material de partida.

- 25 Ejemplo 118: N-((S)-2-Amino-3-fenilpropil)-5-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 381 (100%, M⁺+H).

Ejemplo 119: N-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 425 (100%, M⁺+H).

Ejemplo 120: N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 422 (100%, M⁺+H).



5

Ejemplo 121: 5-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se preparó este compuesto de manera similar a la mostrada en el esquema 3, excepto porque la primera etapa usó bromuro de fenilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio. EM (API-ES) m/z (%): 294 (100%, M⁺+1).

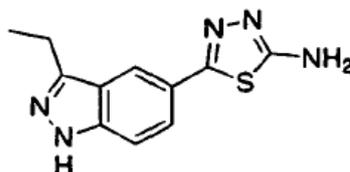
Se prepararon los ejemplos 122-124 de manera similar a la mostrada en el esquema 4 usando 117 como material de partida.

Ejemplo 122 (referencia): N-((S)-2-Amino-4-metilpentil)-5-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 393,1856, hallado 393,1853.

Ejemplo 123: N-((S)-2-Amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 495,1573, hallado 495,1575.

15 **Ejemplo 124:** N-((S)-2-Amino-3-fenilpropil)-5-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 427,1699, hallado 427,1696.

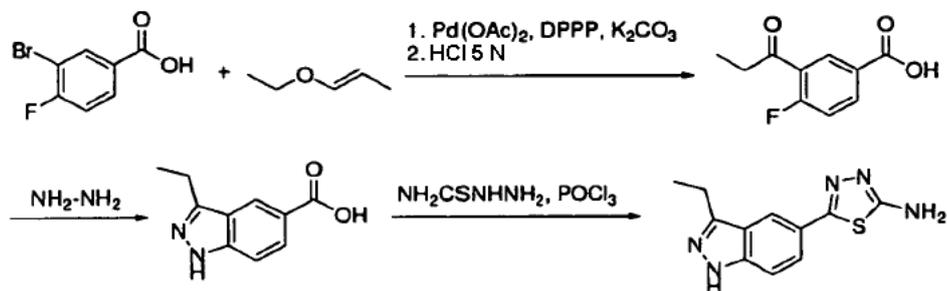
Ejemplo 125: 5-(3-Etil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.



La síntesis de 125 se ilustra en el esquema 8.

20

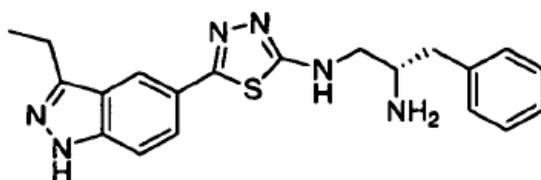
Esquema 8



25

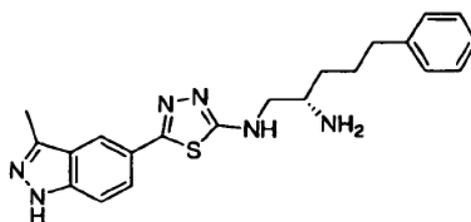
Se sintetizó ácido 4-fluoro-3-propionilbenzoico tratando el ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico disponible comercialmente con 1-etoxiprop-1-eno (6 equivalentes), acetato de paladio (0,03 equivalentes), 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano (0,06 equivalentes) y carbonato de potasio (1,2 equivalentes) en DMF y agua en microondas a 130°C durante 3 horas siguiendo con un tratamiento con ácido. Se obtuvo ácido 3-etil-1H-indazol-5-carboxílico tratando ácido 4-fluoro-3-propionilbenzoico con hidrazina en microondas a 160°C durante media hora. Se preparó 5-(3-etil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina de manera similar a la mostrada en el esquema 3 con POCl₃ y tiosemicarbazida. EM (API-ES) m/z (%): 246 (100%, M⁺+1).

30 **Ejemplo 126:** N-((S)-2-Amino-3-fenilpropil)-5-(3-etil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se preparó este compuesto de manera similar al procedimiento mostrado en el esquema 4, excepto porque se usó 125 como material de partida. EM (API-ES) m/z (%): 379 (100%, M⁺+1).

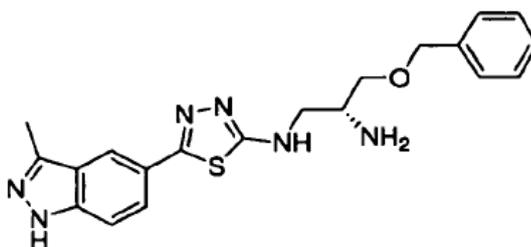


Se sintetizaron los ejemplos 127-128 de manera similar a la mostrada en el esquema 4.

Ejemplo 127 (referencia): N-((S)-2-Amino-5-fenilpentil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 393 (100%, $M^+ + 1$).

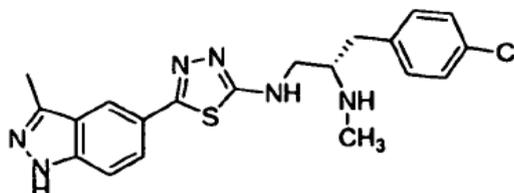


5 Ejemplo 128 (referencia): N-((R)-2-Amino-3-(benciloxi)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 395 (100%, $M^+ + 1$).



10 Se prepararon los ejemplos 129-134 según un procedimiento general que usó LAH para reducir el enlace amida y el grupo Boc al mismo tiempo a 60°C en lugar de a 0°C, tal como se muestra en el esquema 4. Se disolvió el producto bruto (1 mmol) de la formación del enlace amida tal como se muestra en el esquema 4 en 5 ml de THF y se añadieron 6 ml de LAH (1 M en THF). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado hasta 60°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente después de eso. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de THF y se vertió en una mezcla de 10 g de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ en 30 ml de THF y se siguió agitando durante 20 min. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó el producto de reacción en CCF-prep. (MeOH al 12% en CH_2Cl_2).

15 Ejemplo 129 (referencia): N-((S)-3-(4-Clorofenil)-2-(metilamino)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 413 (100%, $M^+ + 1$), 415 (45%, $M^+ + 3$), 414 (30%, $M^+ + 2$).



20 Ejemplo 130 (referencia): 5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-N-((S)-2-(metilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 447 (100%, $M^+ + 1$), 448 (20%, $M^+ + 2$).

Ejemplo 131 (referencia): 5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-N-((S)-2-(metilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 447 (100%, $M^+ + 1$), 448 (20%, $M^+ + 2$).

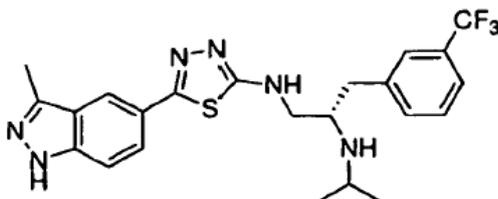
25 Ejemplo 132 (referencia): N-((S)-3-(2,4-Diclorofenil)-2-(metilamino)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 433,0764, hallado 433,0760.

Ejemplo 133 (referencia): N-((S)-3-(4-Clorofenil)-2-(metilamino)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 399,1153, hallado 399,1150.

Ejemplo 134 (referencia): 5-(1H-Indazol-5-il)-N-((S)-2-(metilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H) 433,1417, hallado 433,1411.

Se prepararon los ejemplos 135-144 usando 37 como material de partida por medio de un procedimiento de alquilación reductora. Se disolvió (S)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)propano-1,2-diamina (15 mg) en 0,1 ml de MeOH y se añadieron 5 gotas (de una pipeta Pasteur) de AcOH. Se añadieron 6 equivalentes del compuesto de carbonilo y se siguió agitando durante 30 min. Se añadieron 3 equiv. de Na(OAc)₃BH y se siguió agitando durante la noche. Se cargó la mezcla de reacción sin purificación adicional o bien en una placa de CCF-prep. o bien en HPLC-prep. para fines de purificación.

Ejemplo 135 (referencia): Cloruro de N-isopropil-1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propano-2-amino. EM (API-ES) m/z (%): 475 (100%, M⁺+1), 497 (5%, M⁺+23).



Ejemplo 136 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-N-propilpropano-1-amino: EM (API-ES) m/z (%): 517 (100%, M⁺+1).

Ejemplo 137 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)heptan-1-amino. EM (API-ES) m/z (%): 531 (100%, M⁺+1), 532 (30%, M⁺+2).

Ejemplo 138 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-heptil-N-(1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)heptan-1-amino. EM (API-ES) m/z (%): 629 (100%, M⁺+1), 630 (30%, M⁺+2).

Ejemplo 139 (referencia): Cloruro de N-(1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)ciclohexanaminio. EM (API-ES) m/z (%): 515 (100%, M⁺+1), 516 (30%, M⁺+2).

Ejemplo 140 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-hidroxibencil)-1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-amino. EM (API-ES) m/z (%): 539 (100%, M⁺+1), 561 (10%, 2M⁺+23).

Ejemplo 141 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-metoxibencil)-1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-amino. EM (API-ES) m/z (%): 553 (100%, M⁺+1).

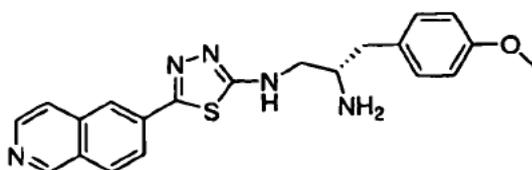
Ejemplo 142 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(ciclohexilmetil)-1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-amino. EM (API-ES) m/z (%): 529 (100%, M⁺+1), 530 (30%, M⁺+2).

Ejemplo 143 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(3-(trifluorometil)bencil)-1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-amino. EM (API-ES) m/z (%): 591 (100%, M⁺+1) 592 (30%, M⁺+2).

Ejemplo 144 (referencia): 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(furan-2-ilmetil)-1-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-amino. EM (API-ES) m/z (%): 513 (100%, M⁺+1).

Se prepararon los ejemplos 145-155 de manera similar a los compuestos mostrados en el esquema 4 excepto porque se usó 5-isoquinolin-6-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (véase el esquema 1) como material de partida. Se obtuvieron estos compuestos tras acoplarse 5-isoquinolin-6-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina con los correspondientes amino ácidos protegidos con Boc, entonces siguió un procedimiento de reducción con LAH con una etapa de tratamiento con ácido para eliminar el grupo Boc.

Ejemplo 145: N-((S)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 392,15396 hallado 392,15448.



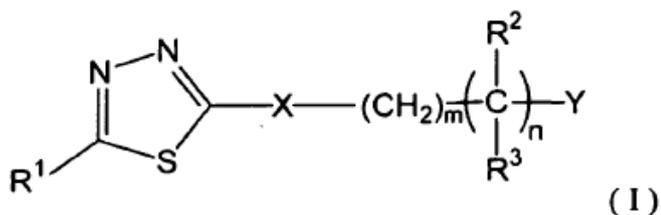
Ejemplo 146: N-((S)-2-Amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (MH-H⁺) 430,13078 hallado 430,13139.

- Ejemplo 147: N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 430,13078 hallado 430,13048.
- Ejemplo 148: N-((S)-2-Amino-3-(3-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 392,15396 hallado 392,15439.
- 5 Ejemplo 149: N-((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 430,06545 hallado 430,06551.
- Ejemplo 150: N-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 396,10442 hallado 396,10486.
- 10 Ejemplo 151: N-((S)-2-Amino-3-(3,5-difluorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: EMTF teórica (M+H⁺) 398,12455 hallado 398,12463.
- Ejemplo 152: N-((S)-2-Amino-3-m-tolilpropil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: EMTF teórica (M+H⁺) 376,15904 hallado 376,15917.
- Ejemplo 153: N-((S)-2-Amino-3-(3-fluorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 380,13397 hallado 380,13423.
- 15 Ejemplo 154: N-((S)-2-Amino-3-p-tolilpropil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 376,15904 hallado 376,15970.
- Ejemplo 155: N-((R)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 430,13078 hallado 430,13096.
- 20 Se sintetizaron los ejemplos 156-162 de manera similar a los compuestos mostrados en el esquema 4, excepto porque se usó 69, 5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como material de partida.
- Ejemplo 156: N-((S)-2-Amino-3-(4-fluorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 369,12922 hallado 369,12939.
- Ejemplo 157 (referencia): N-((S)-2-Amino-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 377,15429 hallado 377,15422.
- 25 Ejemplo 158: N-((S)-2-Amino-3-(piridin-2-il)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 352,13389 hallado 352,13446.
- Ejemplo 159 (referencia): 5-(1H-Indazol-5-il)-N-(((2S,4S)-4-fenilpirrolidin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 377,15429 hallado 377,15448.
- 30 Ejemplo 160: 4-((S)-3-(5-(1H-Indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-aminopropil)-2-clorofenol. EMTF teórica (M+H⁺) 401,09460 hallado 401,09510.
- Ejemplo 161: 3-((S)-3-(5-(1H-Indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-aminopropil)-1H-indol-6-ol. EMTF teórica (M+H⁺) 406,14450 hallado 406,14507.
- Ejemplo 162: N-((S)-2-Amino-3-(piridin-4-il)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 352,13389 hallado 352,13465.
- 35 Ejemplo 163 (referencia): N-(((2S,4R)-4-(Benciloxi)pirrolidin-2-il)metil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 407,1 (100%, M⁺+1).
- Se prepararon los ejemplos 164-168 de manera similar a los ejemplos 145-155.
- Ejemplo 164 (referencia): N-(((2S,4R)-4-(Benciloxi)pirrolidin-2-il)metil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 418,2 (100%, M⁺+1).
- 40 Ejemplo 165 (referencia): 5-(Isoquinolin-6-il)-N-(((3S,4R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 456,1 (100%, M⁺+1).
- Ejemplo 166 (referencia): N-(((1R,2S)-1-Amino-2-fenilciclopropil)metil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 374,1 (100%, M⁺+1).
- 45 Ejemplo 167: N-((S)-2-Amino-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-triadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 448,1 (100%, M⁺+1).
- Ejemplo 168 (referencia): N-((S)-1-(5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida. EM (API-ES) m/z (%): 488,14 (100%, M⁺+1).

- 5 Ejemplo 169: N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se sintetizó este compuesto de manera similar a la mostrada en el esquema 4 usando 5-(1,6-naftiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como material de partida, que se preparó a partir de ácido 1,6-naftiridin-2-carboxílico disponible comercialmente de manera similar al procedimiento mostrado en el esquema 1. EM (API-ES) m/z (%): 431,1 (100%, M⁺+1).
- Se sintetizaron los ejemplos 170-173 de manera similar a los compuestos mostrados en el esquema 4.
- Ejemplo 170 (referencia): N-((S)-2-Amino-2-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 391,16994 hallado 391,17051.
- 10 Ejemplo 171 (referencia): 5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-N-((3-fenilpiperidin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EMTF teórica (M+H⁺) 405,18559 hallado 405,18614.
- Ejemplo 172: N-((S)-2-Amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 431 (100%, M⁺+1).
- Ejemplo 173: N-((S)-2-Amino-3-(tiofen-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 371 (100%, M⁺+1).
- 15 Se sintetizaron los ejemplos 174-176 de manera similar a los ejemplos 145-155.
- Ejemplo 174 (referencia): 5-(Isoquinolin-6-il)-N-(2-(metilamino)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 400,1 (100%, M⁺+1).
- Ejemplo 175 (referencia): N-(2-((4-(Trifluorometil)bencil)(metil)amino)etil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 444,2 (100%, M⁺+1).
- 20 Ejemplo 176: N-((2S,3S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 444 (100%, M⁺+1).
- Se sintetizaron los ejemplos 177-178 de manera similar a la mostrada en el esquema 4 usando 69 5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como material de partida.
- 25 Ejemplo 177: N-((2S,3S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 433 (100%, M⁺+1).
- Ejemplo 178: N-((2S,3R)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. EM (API-ES) m/z (%): 433 (100%, M⁺+1).
- 30 Ejemplo 179: 5-(3-Metilisoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se preparó este compuesto de manera similar a los compuestos mostrados en el esquema 1, excepto porque se usó ácido 3-metilisoquinolin-6-carboxílico como material de partida. EM (API-ES) m/z (%): 243 (100%, M⁺+1).
- Ejemplo 180: N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metilisoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se preparó este compuesto de manera similar a los compuestos mostrados en el esquema 4, excepto porque se usó 179 como material de partida. EM (API-ES) m/z (%): 444 (100%, M⁺+1).
- 5.1 Pruebas de ensayo de PKB
- 35 El ensayo de cinasa para evaluar la actividad de PKB comprende enzimas PKB activas, un sustrato específico de PKB y ATP marcado con P³³. Se usaron dos formas de enzimas PKB α , la PKB α de longitud completa y un dominio cinasa de PKB α con el dominio pleckstrina deleciónado (aminoácidos 1-117). Ambas enzimas PKB eran a partir de disoluciones de Upstate Cell Signaling (n.º de cat. 14-276 y 14-341). El sustrato de PKB usado es un péptido sintético (ARKRERTYSFGHHA) tal como se describe en Obata *et al.*, J.Biol. Chem. 275, 36108-36115. Se capturó el
- 40 sustrato fosforilado mediante una placa de filtro de membrana de fosfocelulosa (MILLIPORE) y se midió mediante un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (Perkin Elmer). Los compuestos de los ejemplos 1-180 mostraron actividad cinasa de PKB α con valores de CI₅₀ inferiores a 10 μ M.
- Se sometió a ensayo la actividad de PKB en una línea de células de tumor de mama humanas nulas para PTEN MDA-MB-468. Se midieron el estado de fosforilación del sustrato de PKB FKHL1, GSK3a/b y tuberina mediante
- 45 inmunoensayos utilizando anticuerpos fosfoespecíficos (Cell signaling technology). Los compuestos de los ejemplos 1-180 mostraron actividad cinasa de PKB con valores de CI₅₀ inferiores a 10 μ M.
- Se midió el efecto de inhibición de PKB sobre la viabilidad celular en una gama de líneas de células tumorales humanas incluyendo pero sin limitarse a MDA-MB-468, MDA-MB-231, U87-MG, LN-229, PC3, DU145. Se trataron
- 50 las células en medios de crecimiento regular durante 72 horas y se midió la viabilidad celular mediante Alamar Blue (Biosource).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en la que:

5 Y es -N(R⁴)R⁵;

X es -N(R⁶);

R¹ es heteroarilo;

R², R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H;

R³ es -(CR⁷R⁸)_x(arilo) o -(CR⁷R⁸)_x(heteroarilo);

10 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de -H y alquilo C₁-C₃;

en la que n es 1; m es 1; y t es 1;

en la que cada uno del arilo y heteroarilo anteriores está sustituido opcional e independientemente con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halo o hidroxilo; o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 en la que el término "arilo" significa un anillo carbocíclico o sistema de anillos que contiene de 5 a 14 átomos de anillo en el que al menos 1 anillo es aromático,

el término "heteroarilo" significa un grupo arilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de carbono del anillo está sustituido por un heteroátomo, y

20 el término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo saturado o insaturado que forma al menos un anillo que tiene desde 3 hasta 20 átomos de carbono de anillo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

(S)-3-(3-fluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-3-(3,4-difluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

25 (S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(2-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(4-etilfenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

N-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

30 N-((S)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

(S)-3-(4-metoxi-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-3-(2-cloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

(S)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-o-tolil-propano-1,2-diamina;

(S)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propano-1,2-diamina;

35 (S)-3-(4-fluoro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;

- (S)-3-(4-cloro-fenil)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-propano-1,2-diamina;
- (S)-N-[5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-m-tolil-propano-1,2-diamina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 5 N-((S)-2-amino-3-(4-isopropilfenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-p-tolilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 10 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-isopropilfenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 15 N-((S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 20 N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 25 N-((S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-m-tolilpropil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 30 N-((S)-2-amino-3-(4-bromofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- N-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina; y
- N-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.
3. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.
- 35 4. Composición según la reivindicación 3, que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
5. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de cáncer.
6. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar cáncer.