

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 583**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2017 PCT/EP2017/073916**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018 WO18055040**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2017 E 17772381 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3515910**

54 Título: **Derivados de 5-[2-(piridin-2-ilamino)-1,3-tiazol-5-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona y su uso como inhibidores dobles de fosfatidilinositol-3-cinasa delta y gamma**

30 Prioridad:

22.09.2016 US 201662398006 P

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

13.04.2021

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**PERRY, MATTHEW;
KARABELAS, KONSTANTINOS;
MOGEMARK, MICKAEL;
BOLD, PETER;
TYRCHAN, CHRISTIAN;
NIKITIDIS, ANTONIOS;
PETERSEN, JENS y
BÖRJESSON, ULF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 818 583 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-[2-(piridin-2-ilamino)-1,3-tiazol-5-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona y su uso como inhibidores dobles de fosfatidilinositol-3-cinasa delta y gamma

CAMPO TÉCNICO

5 El campo técnico se refiere a ciertos compuestos químicos nuevos (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de estos), que inhiben la actividad de fosfatidilinositol-3-cinasa delta (PI3K δ) y fosfatidilinositol-3-cinasa gamma (PI3K γ), a su utilidad en el tratamiento y/o la prevención de afecciones clínicas que incluyen enfermedades respiratorias, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), a su uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a procesos para preparar tales compuestos.

10 ANTECEDENTES

La familia de las fosfatidilinositol-3-cinasas (PI3K) son elementos de señalización centrales en una serie diversa de funciones celulares, que incluyen el crecimiento, la proliferación, migración y supervivencia. Las PI3K funcionan fosforilando la posición 3-hidroxilo en el anillo inositol de lípidos fosfoinositídicos, y se pueden dividir en tres clases basándose en la estructura del dominio, el tipo de sustrato lipídico sobre el que actúan y el modo de regulación [Biochim Biophys Acta, 1436 (1998), 127 - 150]. Las subunidades catalíticas de PI3K de la clase I se pueden subdividir además en la clase 1A (isoformas α , β , δ) y la clase IB (isoforma γ) basándose en su subunidad catalítica. Las PI3K de la clase IA forman heterodímeros con una subunidad reguladora (p85 α /p55 α /p50 α /p85 β o p55 γ). Mientras que las isoformas α y β de PI3K se expresan ubicuamente, la PI3K δ está muy restringida a las células mieloides y linfoides, y puede aparecer después de tirosina-cinasas receptoras, receptores de linfocitos T y B, receptores de tipo toll y moléculas coestimuladoras [Okkenhaug, Ann Rev Immunol, 31 (2013), 675–704]. La expresión de PI3K γ también está muy restringida a células inmunitarias (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y mastocitos), así como bajos niveles en el endotelio, las células musculares lisas de las vías respiratorias y el corazón [Curr Opin Cell Biol, 17 (2005), 141–149]. La PI3K γ es activada por receptores acoplados a proteína G (GPCR) a través de la asociación con ya sea adaptadores p101 o p84/p87, que potencian la activación por subunidades $\beta\gamma$ de proteínas de unión a GTP heterotriméricas [Curr Biol, 15 (2005), 566–570]. Las PI3K de la clase I convierten el 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PtdIns(4,5)P₂) para formar PtdIns(3,4,5)P₃ *in vivo* [Biochim Biophys Acta, 1179 (1993), 27–75 y Science, 296 (2002), 1655–1657]. El PtdIns(3,4,5)P₃ generado en la membrana plasmática sirve como sitio de acoplamiento para proteínas que contienen un dominio de homología con la pleckstrina (PH) tales como la proteína-cinasa B (PKB/Akt), que luego pueden influir en una amplia variedad de proteínas y conseguir de este modo muchas respuestas celulares diferentes [Cell, 129 (2007), 1261–1274]. Las cepas de ratones genomanipulados por inserción génica supresora de la actividad cinásica de PI3K δ y ratón genomanipulado por desactivación génica de PI3K γ son viables y fértiles, y se han estudiado en una amplia variedad de modelos preclínicos - identificando que la isoforma δ desempeña múltiples funciones en la inmunidad adaptativa y a la isoforma γ como un compás bioquímico para células migratorias, particularmente las del sistema inmunitario innato [Science, 287 (2000), 1049-1052 y Science, 297 (2002), 1031-1034]. El sistema inmunitario adaptativo depende de la presentación de antígeno por parte de células presentadoras profesionales (macrófagos, células dendríticas (CD) y linfocitos B) a linfocitos T en ganglios linfáticos que drenan el sitio de entrada/descubrimiento del antígeno. La señalización de PI3K δ es esencial para la estimulación de los linfocitos T, tal como se demostró en animales genomanipulados por inserción génica supresora de la actividad cinásica que muestran una señalización defectuosa a través del complejo antigénico y también moléculas coestimuladoras [EMBO J. 1999;18(5):1292-302]. Curiosamente, los seres humanos con mutaciones de PI3K δ activantes también se caracterizan por una inmunidad defectuosa, lo cual indica el delicado equilibrio de la señalización de PI3K δ necesario para respuestas funcionales eficaces [Clin Exp Immunol. 2016;183(2):221-9]. También se ha demostrado que la PI3K γ es esencial en el desarrollo específico para los pulmones de CD, así como en la trans migración eficaz a los ganglios linfáticos [Immunity 2015, 43, 674-689 y EMBO J. 2004, 23(17), 3505-15]. Una vez se ha producido la presentación a linfocitos T con la afinidad apropiada, se produce un proceso de expansión clónica y diferenciación en forma de subtipos diferentes. Las subpoblaciones de linfocitos T CD4 se pueden dividir en términos generales en Th1, Th2 y Th17 que ayudan a las respuestas de los linfocitos B y a reclutar granulocitos, o linfocitos T reg que atenúan la respuesta inmunitaria. Los inventores y otros investigadores demuestran que la PI3K δ es esencial para la producción de citocinas a partir de subpoblaciones de linfocitos T – una característica importante de la maduración de las subpoblaciones [Blood. 2010, 115;2203-2213]. La PI3K γ desempeña una función menos importante en el proceso de diferenciación de los linfocitos T, pero se ha demostrado que es necesaria para unas respuestas óptimas [Eur J Immunol. 2013, 43, 3183-3196]. Aunque la isoforma γ se ha descrito como esencial para la migración de linfocitos a sitios de inflamación a través de estímulos de quimiocinas/ GPCR, también se reconoce que la PI3K δ puede contribuir a través de la interacción con integrinas - evidencia respaldada por los descubrimientos de los inventores de una inhibición doble más eficaz del movimiento de linfocitos T CD4 [J Leuk Biol. 2008, 84;814-823]. La “ayuda” de los linfocitos T CD4 a linfocitos B para generar respuestas de producción de anticuerpos se ve perturbada en ausencia de PI3K δ , tanto en lo que respecta a una reducción de la producción de citocinas como a la señalización a través de CD40 coestimulador, aunque aparentemente en menor medida a través del propio receptor de linfocitos B [J Immunol. 2010. 185;4042-4052]. Curiosamente, una disminución de los linfocitos B de zona

marginal en roedores que carecen de PI3K δ puede conllevar a un control anómalo del cambio de clase y paradójicamente una mayor producción de IgE [J Immunol. 2012, 188;3700-3708].

La desregulación del sistema inmunitario adaptativo puede dar como resultado una inflamación crónica o autoinmunidad, en la que las subpoblaciones de linfocitos T reaccionan de forma inapropiada a un antígeno inocuo procedente del entorno (p. ej., alergia al polen de las gramíneas) o de origen "propio" (p. ej., artritis reumatoide). Existe evidencia de que PI3K γ impulsa el estímulo y la supervivencia de poblaciones de este tipo, particularmente en trastornos inflamatorios relacionados con el sistema nervioso central (SNC) tales como la esclerosis múltiple (EM) [PLoS One. 2012, 7(9)]. Sin embargo, se ha demostrado que PI3K δ constituye la esencia de respuestas de linfocitos T/B anómalas [Biochem Biophys Acta. 2015. 1851;882-897].

Las células de la respuesta inmunitaria innata, que incluyen neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y mastocitos, ofrecen la primera línea de defensa del hospedador contra patógenos invasores, no obstante su activación extendida/perpetua a través de linfocitos T regulados de forma incorrecta suele ser la responsable de la inflamación crónica distintiva en enfermedades pulmonares tales como el asma y la EPOC. Los que responden inicialmente al daño/infección son los neutrófilos, cuando los mediadores proinflamatorios y factores quimiotácticos los activan y atraen al sitio de daño, donde actúan para envolver a bacterias mediante fagocitosis y luego utilizan una poderosa serinoproteasa - elastasa neutrófila - para acabar con el patógeno. Sin embargo, la elastasa neutrófila también puede provocar problemas a su hospedador al degradar proteínas de la matriz extracelular y factores de coagulación, complemento e inmunoglobulínicos. Controlada normalmente por la α -antitripsina, la elastasa neutrófila elude la regulación en sitios inflamatorios para inducir más daño y liberar citocinas proinflamatorias, tales como IL-6 e IL-8. En numerosas enfermedades, que incluyen el enfisema hereditario, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, lesión por isquemia-reperusión y artritis reumatoide, se observa la afluencia/activación de neutrófilos. Tanto la señalización de PI3K δ como de la isoforma γ son importantes en la generación de especies reactivas del oxígeno dentro de los neutrófilos [Blood. 2005. 106, 1432-1440]. Aunque estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que PI3K γ es fundamental en la migración dirigida de neutrófilos a sitios de inflamación y su desgranulación y liberación de elastasa [Curr Top Microbiol Immunol. 2010, 346, 183-202]. Los eosinófilos también se derivan de la médula ósea y circulan en niveles bajos en la sangre en individuos sanos. La estimulación por IL-5, potencialmente de linfocitos T activados, células linfoides innatas (ILC2) u otros eosinófilos, aumentará los números de eosinófilos circulantes [FASEB J. 2006 Mar;20(3), 455-65 y Anderson et al. Allergy. 2016 DOI: 10.1111/all.12861]. Nuestros datos de células mononucleares de sangre periférica estimuladas o poblaciones de ILC enriquecidas sugieren que PI3K δ desempeña una función en la liberación de IL-5 a partir de ambas poblaciones. En enfermedades tales como la inflamación alérgica o la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GPEA), los eosinófilos abandonan la circulación y migran a tejidos, a menudo en respuesta al ligando quimioquínico eotaxina de GPCR. Las pruebas de la investigación basada en modelos en animales han sugerido que una deficiencia de PI3K γ alteraba la migración de eosinófilos tanto *in vitro* como *in vivo* [Immunology. 2009, 126(3), 413-22], demostrando otros datos complementarios un fenotipo protector de ratones genomanipulados por desactivación génica en un modelo OVA/alum de asma [J Leukoc Biol, 77 (2005), 800–810]. Los datos *in vitro* en humanos también muestran que PI3K γ desempeña una función en la quimiotaxis, adhesión y liberación de neurotoxina derivada de eosinófilo (NDE) en respuesta a la estimulación con eotaxina [Pulm Pharmacol Ther. Abril de 2014;27(2), 164-9].

Los macrófagos se encuentran en tejidos por todo el cuerpo y forman una de las primeras líneas de defensa contra el daño y los patógenos, y experimentan un aumento en enfermedades tales como la EPOC. Debido a que la adhesión y migración de monocitos dependientes de β 1- y β 2-integrina requiere PI3K δ , su inhibición debe alterar el aumento de la infiltración de monocitos que se observa en la EPOC [Microcirculation. 2006. 13:6, 439–456]. La expresión y la señalización de PI3K δ aumentan en los pulmones de pacientes con EPOC. La inhibición selectiva de PI3K δ restauró la sensibilidad a glucocorticoides *ex vivo* [J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5), 1146-53]. Los experimentos iniciales en ratones genomanipulados por desactivación génica de PI3K γ demostraron que los macrófagos derivados de animales mutantes no consiguieron producir PtdIns(3,4,5)P3 en respuesta a la estimulación con diversas sustancias quimiotácticas y que se inhibió su movimiento posterior [Science. 2000, 287(5455), 1040-6]. Los macrófagos se pueden dividir además en proinflamatorios (M1) y los macrófagos antiinflamatorios "activados de forma alternativa" (M2), que a menudo desempeñan funciones secuenciales en la inflamación y/o la reparación/remodelación, respectivamente. Las quimiocinas son los principales mediadores de la quimiotaxis en ambas subpoblaciones, aunque el patrón de expresión de GPCR que controla el movimiento de las células difiere. Las quimiocinas CCL19 o CCL21 indujeron la activación de tanto las cascadas MEK1-ERK1/2 como PI3K-AKT en macrófagos M1, pero no en M2, aunque la inhibición de pan-PI3K a través de la wortmanina fue capaz de bloquear la migración, presumiblemente por la ausencia de actividad de PI3K γ [J Leukoc Biol. 2015. 97(1), 61-9]. Además, una inclinación hacia macrófagos M2 activados fue sensible a la inhibición de PI3K δ cuando se modeló en sistemas murinos estimulados con IL-4 [Eur. J. Immunol. 2011. 41, 1742–1753]. Por último, los ratones genomanipulados por desactivación génica de PI3K γ muestran aterosclerosis suprimida por reducción de la proliferación de macrófagos (pero no la polarización ni la apoptosis) en lesiones [PLoS One. 22 de agosto de 2013;8(8):e72674].

Se han identificado dos tipos de mastocitos - de tipo T, que expresan solamente triptasa, y de tipo TC, que expresan tanto triptasa como quimasa. En los seres humanos, los mastocitos de tipo T se encuentran principalmente en el tejido alveolar y

la mucosa intestinal, mientras que los mastocitos de tipo TC predominan en la piel y la conjuntiva. La triptasa y la quimasa parecen ser importantes mediadores de enfermedades alérgicas, que participan en procesos de inflamación, broncoconstricción, secreción de mucosidad y remodelación tisular. La activación de mastocitos por parte de IgE y la supervivencia a través de estimulación con c-kit dependen de la señalización de PI3Kδ [Nature 2004. 431, 1007-1011]. Se ha demostrado que PI3Kγ desempeña una función crucial en tanto la localización/retención de mastocitos a sitios de inflamación [J Allergy Clin Immunol. 2013, 132(4), 959-68]. Es más, una desgranulación eficaz requiere una estimulación paracrina secundaria de adenosina a través de PI3Kγ, lo cual indica de este modo una asociación real entre las isoformas PI3Kδ y γ y para una patología mediada por mastocitos en enfermedades pulmonares tales como el asma [Immunity. Marzo de 2002;16(3), 441-51]. Aparte de los efectos sobre la inmunidad adaptativa o innata, existen nuevos datos que sugieren que las isoformas PI3Kγ y δ desempeñan funciones en la biología celular estructural de los pulmones. La expresión de PI3Kγ en las células musculares lisas de las vías respiratorias se ha relacionada con la desensibilización de receptores adrenérgicos β2 después del agonismo - un tratamiento común para la broncoconstricción en el asma. El mecanismo parece ser a través del secuestro del receptor internalizado en el retículo endoplásmico, por lo tanto la inhibición de PI3Kγ puede devolver alguna eficacia a los agonistas β2 que se ha perdido por el uso a largo plazo [PLoS One. 2015, 10(5), e0125803].

La fibrosis es un rasgo característico de la mayoría de las enfermedades pulmonares crónicas, aunque la ubicación y la gravedad pueden variar drásticamente. La transición fibroblasto-mesenquimal (FMT, por sus siglas en inglés), en la que los fibroblastos se diferencian en respuesta a TGFβ en forma de miofibroblastos, es crucial para este proceso patológico. Nuevos datos de secciones inmunohistoquímicas de fibrosis pulmonar idiopática mostraron un aumento de PI3Kγ, pero ningún cambio en las isoformas α, β o δ. Es más, la inhibición selectiva de PI3Kγ (a través de tratamiento con AS252424 o ARNip) podría reducir tanto la FMT como la proliferación de fibroblastos in vitro, lo cual sugiere por tanto que la isoforma γ desempeña una función potencial en la fibrosis del tejido pulmonar [Lab Invest. 2013, 93(5), 566-76].

Ambas isoformas PI3Kγ y δ se han identificado como mediadores de señalización importantes en el cáncer. El aumento de PI3Kγ se ha demostrado que es oncogénico en cánceres tales como la neoplasia intraepitelial pancreática y el carcinoma ductal [Clin Cancer Res. 2010, 16(20), 4928-37], y ha desempeñado funciones en tanto el crecimiento tumoral como la metástasis mostrados en modelos oncológicos en roedores [Oncogene. 2012, 31(18), 2350-61]. Se ha demostrado que PI3Kγ desempeña una función indirecta al favorecer un microentorno tumoral inmunosupresor que contribuye a que las células cancerosas evadan el sistema inmunitario - un proceso responsable de la recidiva frente a las terapias actuales con inhibidores del punto de control y antiangiogénicos. Las células supresoras derivadas de mieloides (CSDM) son fundamentales para dicha evasión inmunitaria, a través de mecanismos de señalización en los que aparece PI3Kγ no solamente después de los GPCR, sino también receptores citocínicos y factores de crecimiento [Cancer Cell. 2011, 19(6), 715-27 y Cell Rep. 2015, 11(4), 577-91]. Los resultados indican que la PI3Kγ que experimenta un aumento transporta la señal metastásica iniciada por los GPCR en las células de cáncer de mama, y sugieren que PI3Kγ puede ser una nueva diana terapéutica para el desarrollo de agentes antineoplásicos para prevenir la metástasis del cáncer de mama. [Biochem. Pharm. 2013, 85, 1454-1462]. Además, cuando la inmunidad de los T reg activos confiere un entorno oncógeno, unos hallazgos recientes sugieren una sensibilidad singular a la inhibición de PI3Kδ, y por tanto el potencial para la inhibición terapéutica en tumores en los que los T reg son dominantes [Nature. 2014. 510;407-411]. No obstante, también se reporta que PI3Kδ es esencial para la eliminación del tumor por parte de linfocitos T citotóxicos (LTC) [PLoS ONE. 2012. 7:e40852]. Los inventores y otros investigadores han demostrado que la migración de LTC es sensible a la inhibición de PI3Kγ, y por tanto puede afectar a la aniquilación de células que presentan antígeno procedente de su interior (p. ej., células infectadas por virus, cáncer) [J Immunol. 2008. 180;2081-2088].

Por consiguiente, la PI3Kδ de clase IA posterior a receptores de citocinas, factores de crecimiento, inmunoglobulinas, integrinas y complejos de receptores de antígeno, junto con la actividad de PI3Kγ de clase IB posterior a los GPCR, revelan funciones importantes para ambas isoformas ya sea de forma individual o conjunta, en una amplia variedad de células y respuestas inmunitarias. La inhibición doble de PI3Kγδ pulmonares puede tratar enfermedades multicelulares complejas caracterizadas por la activación de linfocitos T inmunitarios adaptativos de tejido pulmonar y la consecuente afluencia y activación de granulocitos, tal como ocurre en el asma, la EPOC y demás [Biochim Biophys Acta. Junio de 2015, 1851(6), 882-97].

J. Med. Chem. 2012, 55, 8559 - 8581 destaca la importancia de PI3Kδ y PI3Kγ como dianas en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, y resume los esfuerzos hacia el desarrollo de inhibidores de bajo peso molecular de PI3Kδ y PI3Kγ así como inhibidores dobles.

El documento WO2012052753 da a conocer 6-(2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-N,N-bis(2-metoxietil)hex-5-inamida como un inhibidor doble de PI3Kδ y PI3Kγ.

El documento WO2013052699 da a conocer compuestos capaces de inhibir selectivamente PI3Kδ y PI3Kγ.

Los documentos WO2013012915, WO2013012918, WO2013032591, WO2014124757, WO2015001491 y WO2015010641 dan a conocer compuestos capaces de inhibir selectivamente PI3Kδ y/o PI3Kγ.

El documento WO2015198289 da a conocer derivados de cromeno sustituidos como inhibidores dobles selectivos de PI3K δ y PI3K γ .

J. Med. Chem. 2015, 58, 7831 - 7399 da a conocer inhibidores selectivos de PI3K δ para el tratamiento de indicaciones respiratorias por inhalación.

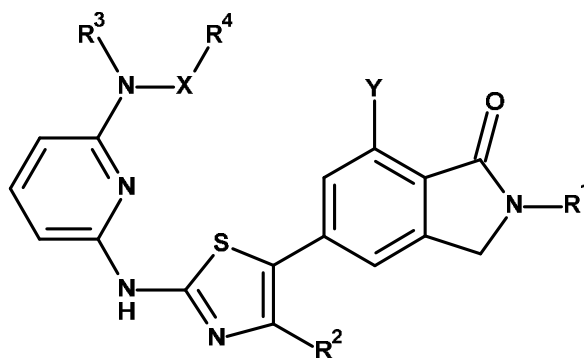
- 5 El documento WO2004078754 da a conocer derivados de 5-feniltiazol y su uso como inhibidores de PI3 cinasa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

Un objetivo es proporcionar nuevos inhibidores dobles de PI3K δ y PI3K γ útiles en terapia. Un objetivo adicional es proporcionar inhibidores dobles de PI3K δ y PI3K γ que presenten selectividad respecto a las isoformas α y β de la clase 1A de PI3K.

10 COMPENDIO

Se proporcionan compuestos que son inhibidores dobles de la fosfatidilinositol-3-cinasa delta (PI3K δ) y la fosfatidilinositol-3-cinasa gamma (PI3K γ), su uso como medicamentos, composiciones farmacéuticas que los contienen y rutas sintéticas para su producción.

De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

15

donde

X es C(O) o SO₂;

Y es SO₂NHR⁵ o SO₂R⁶;

20 R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄, donde dicho alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con ciclopropilo, 0, 1 o 2 CH₃ y 0, 1, 2 o 3 F;

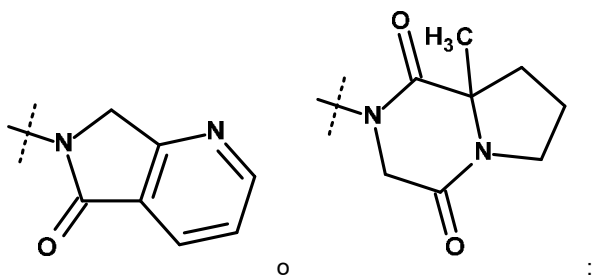
R² se selecciona de H o CH₃;

R³ se selecciona de H o alquilo C₁₋₃;

R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₃, donde dicho alquilo C₁₋₃ está sustituido opcionalmente con Oalquilo C₁₋₃; o

25 R³ y R⁴ junto con el átomo de N y X forman un anillo cicloheteroalquilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N u O, donde dicho anillo cicloheteroalquilo está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de CH₃, OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de N y X se seleccionan de



R^5 se selecciona de alquilo C_{1-3} u (oxetan-3-ilo);

R^6 se selecciona de alquilo C_{1-3} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de PI3K δ y PI3K γ . Por tanto, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar como medicamento, en particular para trastornos, enfermedad o afecciones que responden a la inhibición de PI3K δ y/o PI3K γ , y más específicamente enfermedades respiratorias (tales como EPOC y asma).

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), donde la estereoquímica no está definida, p. ej., un racemato o una mezcla de diastereómeros.

- 10 En otra realización se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), y un diluyente, excipiente y/o portador inerte farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para su uso en el tratamiento de una afección en la que la inhibición de PI3K δ y/o PI3K γ sería beneficiosa.

15

En una realización adicional se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para su uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero, particularmente un ser humano.

- 20 En una realización adicional se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para su uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento del asma en un mamífero, particularmente un ser humano.

En una realización adicional se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para su uso en terapia, especialmente en la prevención o el tratamiento de la EPOC en un mamífero, particularmente un ser humano.

- 25 En una realización adicional se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de una enfermedad respiratoria.

En una realización adicional se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención del asma.

- 30 En una realización adicional se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la EPOC.

En aún una realización adicional, la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) da como resultado una reducción en los niveles de actividad de PI3K δ y/o PI3K γ en un mamífero, particularmente un ser humano.

- 35 De acuerdo con otro aspecto se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), y los intermedios utilizados en su preparación.

Los compuestos de fórmula (I) ejemplificados en la presente tienen una CI50 de menos de 100 nmol/L para PI3Kδ y PI3Kγ en ensayos de actividad enzimática. Los compuestos de fórmula (I) también presentan perfiles farmacológicos prometedores al separar efectos deseados e indeseados *in vivo*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La **Figura 1** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 1**, forma B: 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona.
- La **Figura 2** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 1**, forma A: 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona.
- 10 La **Figura 3** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 10**: 5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona.
- La **Figura 4** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 14**: N-{6-[[5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoi)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il}-2-metoxi-N-metilacetamida.
- La **Figura 5** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 20**: 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida, Forma A.
- 15 La **Figura 6** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 20**: 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida, Forma B.
- La **Figura 7** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 31**: 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida.
- 20 La **Figura 8** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 32**: 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida.
- La **Figura 9** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el **Ejemplo 33**: 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 Esta descripción detallada y sus ejemplos específicos, aunque indiquen realizaciones, están destinados a fines meramente ilustrativos. Por lo tanto, no existe limitación alguna a las realizaciones ilustrativas descritas en esta memoria descriptiva. Además, se ha de apreciar que varios rasgos que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden combinar para formar una única realización. A la inversa, varios rasgos que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de estos.

30 Se enumeran más adelante definiciones de diversos términos y expresiones utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Para no dar lugar a dudas, se ha de entender que cuando en esta memoria descriptiva se califica a un grupo como "definido anteriormente" dicho grupo abarca la primera y más amplia definición que se haya dado, así como todas y cada una de las otras definiciones para ese grupo.

35 Para no dar lugar a dudas, se ha de entender que en esta memoria descriptiva "C1-4" significa un grupo carbonado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

Para no dar lugar a dudas, se ha de entender que en esta memoria descriptiva "C1-3" significa un grupo carbonado que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono.

40 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada y puede ser, pero no se limita a metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *sec*-butilo, *isobutilo* o *tert*-butilo.

45 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para caracterizar un resto (p. ej., una sal, forma farmacéutica o excipiente) según sea apropiado para su uso de acuerdo con un buen criterio médico. En general, un resto farmacéuticamente aceptable presenta uno o más beneficios que superan cualquier efecto perjudicial que el resto pueda presentar. Los efectos perjudiciales pueden incluir, por ejemplo, excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y otros problemas y complicaciones.

Se proporcionan compuestos de fórmula (I) donde **X**, **Y** y **R¹-R⁶** son como se definen en la fórmula (I).

En una realización **X** es C(O) o SO₂.

En una realización adicional **X** es C(O).

En aún una realización adicional **X** es SO₂.

5 En una realización **Y** es SO₂NHR⁵ o SO₂R⁶;

R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₃ u (oxetan-3-ilo);

R⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₃.

En una realización adicional **Y** es SO₂NHR⁵;

R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₃ u (oxetan-3-ilo).

10 En aún una realización adicional **Y** es SO₂R⁶;

R⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₃.

En una realización **R¹** se selecciona de alquilo C₁₋₄, donde dicho alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con ciclopropilo, 0, 1 o 2 CH₃ y 0, 1, 2 o 3 F.

15 En una realización adicional **R¹** se selecciona de *tert*-butilo, butan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1-ciclopropiletilo.

En aún una realización adicional **R¹** se selecciona de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o 1-ciclopropiletilo.

En aún una realización adicional **R¹** es 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

En aún una realización adicional **R¹** es (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

En aún una realización adicional **R¹** es 1-ciclopropiletilo.

20 En aún una realización adicional **R¹** es (1S)-1-ciclopropiletilo.

En una realización **R²** se selecciona de H o CH₃.

En una realización adicional **R²** es H.

En aún una realización adicional **R²** es CH₃.

En una realización **R³** se selecciona de H o alquilo C₁₋₃.

25 En una realización adicional **R³** es CH₃.

En una realización **R⁴** se selecciona de alquilo C₁₋₃, donde dicho alquilo C₁₋₃ está sustituido opcionalmente con Oalquilo C₁₋₃.

En una realización adicional **R⁴** es CH₃.

30 En una realización **R³** y **R⁴** junto con el átomo de N y **X** forman un anillo cicloheteroalquilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N u O, donde dicho anillo cicloheteroalquilo está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de CH₃, OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH;

X es C(O) o SO₂.

En una realización adicional **R³** y **R⁴** junto con el átomo de N y **X** forman un anillo cicloheteroalquilo de 7 miembros que contiene 1 N adicional;

35 **X** es C(O).

En aún una realización adicional **R3** y **R4** junto con el átomo de N y **X** forman un anillo cicloheteroalquilo de 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N u O, donde dicho anillo cicloheteroalquilo está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de CH₃ o CH₂CH₂OH;

X es C(O).

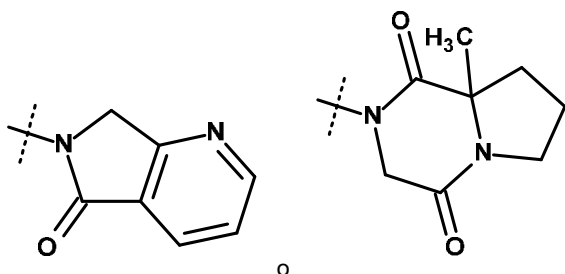
- 5 En aún una realización adicional **R3** y **R4** junto con el átomo de N y **X** forman un anillo cicloheteroalquilo de 5 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N u O, donde dicho anillo cicloheteroalquilo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes seleccionados independientemente de CH₃, OH o CH₂OH;

X es C(O).

En aún una realización adicional **R3** y **R4** junto con el átomo de N y **X** forman 2-oxopirrolidin-1-ilo;

- 10 **X** es C(O).

En aún una realización adicional **R3** y **R4** junto con el átomo de N y **X** se seleccionan de



En una realización **R⁵** se selecciona de alquilo C₁₋₃ u (oxetan-3-ilo).

En una realización adicional **R⁵** se selecciona de alquilo C₁₋₃.

- 15 En aún una realización adicional **R⁵** es CH₃.

En aún una realización adicional **R⁵** es (oxetan-3-ilo).

En una realización **R⁶** se selecciona de alquilo C₁₋₃.

En una realización adicional **R₆** es CH₃.

Una o más de las realizaciones anteriores se pueden combinar para proporcionar realizaciones específicas adicionales.

- 20 En una realización el compuesto de fórmula (**I**) se selecciona de:

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,

N-6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il)acetamida,

- 25 N-6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il)-N-metilacetamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,

- 30 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,

- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 5 6-[[5-(2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona,
- 5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 10 5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- N*-[[5-(2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-*N*-metilacetamida,
- 15 *N*-[[5-(2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilacetamida,
- (2*R*)-*N*-[[5-(2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilpropanamida,
- 20 (2*S*)-*N*-[[5-(2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilpropanamida,
- N*-[[5-(2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-etoxi-*N*-metilacetamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 25 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 30 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-[2-((6-[[8*aS*]-1,4-dioxohexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(2-[[6-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 35 *N*-Metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- N*-[[5-(2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(etilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilacetamida,
- 40 *N*-Etil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 6-(4-Metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,

- 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 5 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 10 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 15 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-*tert*-Butil-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 20 2-[(2*S*)-3,3-Dimetilbutan-2-il]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 25 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-((6-[(5*S*)-5-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-((6-[(3*R*)-3-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 30 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-((6-[(3*S*)-3-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-((6-[(5*R*)-5-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-((6-[(2*R*)-2-metil-6-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 35 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(2-[[6-(3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(2-[[6-(5,5-dimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-((6-[(2*S*)-2-metil-6-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 40 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-*N*-etil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-{{6-(2-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il}amino})-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-{{6-(7-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il}amino})-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

5 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[(3R)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

10 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[(2S)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[(2R)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-thiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

15 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

6-[2-({6-[(3S)-3-Hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-N-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

20 2-[(2S)-Butan-2-il]-N-metil-6-(4-metil-2-{{6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il}amino})-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(2S)-Butan-2-il]-N-metil-6-(4-metil-2-{{6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il}amino})-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

N-Metil-6-(4-metil-2-{{6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il}amino})-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

25 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Cabe señalar que cualquiera de estos compuestos específicos puede quedar excluido de cualquiera de las realizaciones mencionadas en la presente.

Otra realización es un producto que se puede obtener mediante cualquiera de los procesos o ejemplos que se dan a conocer en la presente.

30 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como fármacos, en particular como inhibidores de la actividad de PI3K δ y/o PI3K γ , y por tanto se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, que incluye el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, de esfuerzo, medicamentosa (que incluye la inducida por aspirina y AINE) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; carencia de alfa-1-antitripsina; GEPA (granulomatosis eosinofílica con poliangitis, conocida también como síndrome de Churg-Strauss o granulomatosis alérgica); ABPA (aspergilosis broncopulmonar alérgica); NEC (neumonía eosinofílica crónica); pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; alveolitis alérgica; fibrosis pulmonar, que incluye la alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis intercurrente con terapia antineoplásica e infección crónica, que incluye la tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrógena; rinitis aguda y crónica que incluye la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus (que incluye SARS (siglas en inglés del síndrome respiratorio agudo grave)) y adenovirus, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del

adulto (SDRA), así como empeoramientos de cada uno de los estados patológicos del aparato respiratorio anteriores, en particular empeoramientos de todos los tipos de asma o EPOC.

Por lo tanto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en terapia.

5 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido anteriormente en la presente, para la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

10 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante en el tratamiento de personas que hayan sufrido un episodio previo de, o que de otro modo se considere que corren un mayor riesgo de padecer, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquellas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellas que se han identificado mediante pruebas genéticas o detección sistemática como particularmente propensas a desarrollar la enfermedad o afección.

15 En particular, los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se pueden utilizar en el tratamiento del asma {tal como el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente el asma crónica o inveterada (por ejemplo, el asma tardía o hipersensibilidad de las vías respiratorias)}, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o rinitis alérgica.

20 También se proporciona un método para tratar o reducir el riesgo de una enfermedad o afección obstructiva de las vías respiratorias (p. ej., asma o EPOC), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido anteriormente en la presente.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la EPOC.

25 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del asma.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento de la EPOC.

30 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento del asma.

POLITERAPIA

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, también se pueden administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

35 En otra realización, se proporciona una politerapia en la que un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un segundo principio activo se administran al mismo tiempo, secuencialmente o mezclados, para el tratamiento de uno o más de las afecciones enumeradas anteriormente. Se puede utilizar una combinación de este tipo combinada con uno o más principios activos adicionales.

40 Otra realización se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un compuesto antiinflamatorio y/o broncodilatador.

Otra realización se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroide o no esteroide).

Otra realización se refiere aún de forma adicional a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agonista selectivo del adrenergico receptor β_2 .

45 Otra realización se refiere aún de forma adicional a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente antimuscarínico.

Otra realización se refiere aún de forma adicional a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente doble antimuscarínico/agonista del adrenorreceptor β_2 .

Otra realización se refiere aún de forma adicional a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un antagonista de p38.

5 Otra realización se refiere aún de forma adicional a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un derivado de xantina.

Otra realización se refiere aún de forma adicional a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) (que incluye un inhibidor de PDE4 o un inhibidor la isoforma PDE4D).

10 En un aspecto adicional se proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, para su uso como medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en la presente, tales como EPOC o asma) que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un principio activo seleccionado entre:

a) un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroide o no esteroide);

15 b) un agonista selectivo del adrenorreceptor β_2 ;

c) un agente antimuscarínico;

d) un antagonista de p38;

e) un derivado de xantina; o

f) un antagonista de PDE4;

20 como los definidos anteriormente.

En una realización el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra al mismo tiempo o secuencialmente con uno o más principios activos adicionales seleccionados entre los definidos anteriormente. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente con una composición farmacéutica adicional para su uso como medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en la presente, tales como una afección del aparato respiratorio (p. ej., EPOC o asma). Dicha composición farmacéutica adicional puede ser un medicamento que puede que ya se haya prescrito al paciente (p. ej., una medicación de tratamiento habitual existente) y puede ser de por sí una composición que comprende uno o más principios activos seleccionados entre los definidos anteriormente.

25

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

30 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de fórmula (I), si se inhala, puede estar en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Como alternativa, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

35

Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden utilizar por sí solos pero se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I)/sal (principio activo) está asociado con un adyuvante(s), diluyente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s). Se describen procedimientos convencionales para la selección y la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2.a Ed. 2002.

40

También se proporciona una o más composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define anteriormente en la presente, asociado con adyuvante(s), diluyente(s) o portador(s) farmacéuticamente aceptable(s).

También se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define anteriormente en la presente, con un adyuvante(s), diluyente(s) o portador(s) farmacéuticamente aceptable(s).

45

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de un 0.05 a un 99%p (por ciento en peso), tal como de un 0.05 a un 80%p, por ejemplo, de un 0.10 a un 70%p, tal como de un 0.10 a un 50%p, de principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de manera estándar para la afección patológica que se desee tratar, por ejemplo, mediante la administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías respiratorias o a la piel), por inhalación, oral, rectal o parenteral. Con estos fines, los compuestos de fórmula **(I)** se pueden formular por medios conocidos en la técnica. Una composición farmacéutica adecuada es aquella adecuada para la administración oral en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, un comprimido o cápsula que contiene entre 0.1 mg y 1 g de principio activo.

10 Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis de 0.0001 mgkg⁻¹ a 10 mgkg⁻¹, por ejemplo, en el intervalo de 0.005 mgkg⁻¹ a 5 mgkg⁻¹, del principio activo administrado, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)** asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, que se formula para la administración por inhalación (incluidas la inhalación oral y nasal).

15 El compuesto de fórmula **(I)** se puede administrar utilizando un dispositivo de suministro adecuado, por ejemplo, a partir de un inhalador de polvo seco, un inhalador dosificador, un nebulizador o un dispositivo de suministro nasal. Tales dispositivos son muy conocidos.

20 Se pueden utilizar inhaladores de polvo seco para administrar el compuesto de fórmula **(I)**, solo o combinado con un portador farmacéuticamente aceptable, en este último caso ya sea como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo seco puede ser monodosis o multidosis, y puede emplear polvo seco o una cápsula que contiene polvo.

Por consiguiente en una realización, el compuesto de fórmula **(I)**, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula **(I)**, se administra por medio de un inhalador de polvo seco (IPS).

25 El IPS puede ser "pasivo" o activado por la inspiración, o "activo" en el cual el polvo es dispersado por un mecanismo que no sea la inhalación del paciente, por ejemplo, un suministro interno de aire comprimido. En la actualidad, se dispone de tres tipos de inhaladores de polvo seco pasivos: inhaladores monodosis, de dosis unitarias múltiples o multidosis (depósito). En los dispositivos monodosis, se proporcionan dosis individuales, normalmente en cápsulas de gelatina, y deben cargarse en el inhalador antes de su uso, cuyos ejemplos incluyen los dispositivos Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), Aeroliser™ (Novartis), Inhalator® (Boehringer) y Eclipse (Aventis). Los inhaladores de dosis unitarias múltiples contienen varias dosis envasadas individualmente, ya sea como múltiples cápsulas de gelatina o en blísteres, cuyos ejemplos incluyen los dispositivos Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Diskus® (GlaxoSmithKline), Nexthaler® (Chiesi) y Aerohaler® (Boehringer). En los dispositivos multidosis, el fármaco se almacena en un depósito de polvo a granel a partir del cual se dosifican dosis individuales, cuyos ejemplos incluyen los dispositivos Genuair® (AstraZeneca), Turbuhaler® (AstraZeneca), Easyhaler® (Orion), Novolizer® (ASTA Medica), Clickhaler® (Innovata Biomed), Spiromax® (Teva) y Pulvinal® (Chiesi).

35 Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable para su uso en un IPS mezclando el principio activo finamente dividido (que tiene un diámetro aerodinámico generalmente menor o igual a 10 µm, tal como menor o igual a 5 µm, p. ej., de 1 a 5 µm) con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Convenientemente, las partículas del principio activo se adhieren a las partículas del portador para formar una mezcla de polvo (interactiva) ordenada. Las partículas del portador pueden tener un diámetro másico medio de 20 a 1000 µm, más habitualmente de 50 a 500 µm.

40 Como alternativa, se puede preparar una composición farmacéutica inhalable procesando un polvo finamente dividido (p. ej., constituido por el principio activo finamente dividido y las partículas del portador finamente divididas) en forma de esferas que se disgregan durante el proceso de inhalación.

45 La mezcla de polvo se puede distribuir entonces, según se requiera, en cápsulas de gelatina dura, donde cada una contiene la dosis deseada del principio activo. Como alternativa, la mezcla de polvo se puede introducir en el depósito de un inhalador multidosis, por ejemplo, el Genuair® o el Turbuhaler®.

50 En una realización adicional, el compuesto de fórmula **(I)** se administra por medio de un inhalador dosificador, particularmente un inhalador dosificador presurizado (IDp). El IDp contiene el principio activo como una solución o suspensión adecuada en un envase presurizado. El principio activo se suministra accionando una válvula en el dispositivo IDp. El accionamiento puede ser manual o activado por la inspiración. En un IDp accionado manualmente, el dispositivo es accionado por el usuario cuando este inhala, por ejemplo, presionando un mecanismo de liberación adecuado en el dispositivo IDp. Los IDp activados con la inspiración se accionan cuando el paciente inhala a través de la boquilla del IDp.

Esto puede presentar ventajas, ya que el accionamiento del dispositivo está sincronizado con la inhalación de los pacientes y puede dar como resultado una dosificación más uniforme del principio activo. Los ejemplos de dispositivos IDp incluyen, por ejemplo, Rapihaler® (AstraZeneca).

5 Una composición farmacéutica inhalable para su uso en un IDp se puede preparar disolviendo o dispersando el compuesto de fórmula (I) en un propulsor adecuado y con o sin excipientes adicionales tales como disolventes (por ejemplo, etanol), tensioactivos, lubricantes o agentes estabilizantes. Los propulsores adecuados incluyen propulsores de tipo hidrocarburo, clorofluorocarburo e hidrofluoroalcano (p. ej., heptafluoroalcano) o mezclas de cualesquiera propulsores de estos tipos. Los propulsores preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales se puede utilizar solo o combinado con otros propulsores y/o surfactante y/u otros excipientes.

10 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se administra por medio de un inhalador dosificador combinado con una cámara inhalatoria. Las cámaras inhalatorias adecuadas son muy conocidas e incluyen Nebuchamber® (AstraZeneca) o Volumatic® (GlaxoSmithKline).

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se administra por medio de un nebulizador. Los nebulizadores adecuados son muy conocidos e incluyen el eFlow® (PARI GmbH).

15 Una composición farmacéutica inhalable para su uso en un nebulizador se puede preparar dispersando o disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un medio acuoso adecuado. La composición también puede incluir, por ejemplo, un ajuste adecuado del pH y/o la tonicidad, surfactantes y conservantes. Por ejemplo, una composición adecuada para la inhalación a partir de un nebulizador comprende un compuesto de fórmula (I) dispersado en un medio acuoso (mg/g en agua de alta pureza, p. ej., agua Milli-Q) que comprende cloruro de sodio (9 mg/g); ácido cítrico seco (0.0735 mg/g); citrato de sodio (0.19 mg/g); cloruro de benzalconio (0.1 mg/g), EDTA (ácido etilendiaminotetraacético, 0.1 mg/g) y Polisorbato 80 (0.3 mg/g).

20 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía nasal como un aerosol a partir de un dispositivo de suministro nasal adecuado, por ejemplo, una bomba de nebulización o un ID. Como alternativa, el compuesto se podría administrar por vía nasal como un polvo utilizando un dispositivo IPS adecuado, p. ej., Rhinocort®, Turbuhaler® (AstraZeneca).

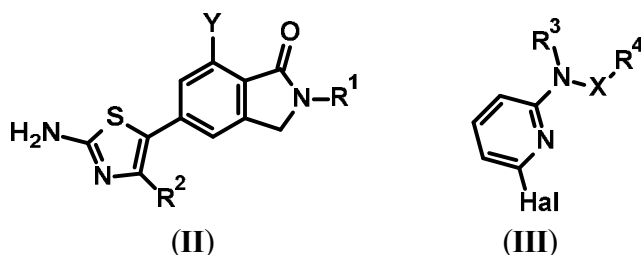
25 Una composición farmacéutica inhalable para su uso en una bomba de nebulización o ID se puede preparar dispersando o disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un medio acuoso adecuado. La composición también puede incluir, por ejemplo, un ajuste adecuado del pH y/o la tonicidad, surfactantes, conservantes, saborizantes lubricantes o modificadores de la viscosidad. Si se requiere, se pueden incluir aditivos para mejorar la absorción de las fosas nasales, tales como un polímero bioadhesivo adecuado. Las composiciones de polvo seco adecuadas para el suministro nasal son como las descritas anteriormente en la presente en relación con el suministro mediante un IPS. Sin embargo, cuando sea deseable limitar la penetración del compuesto en el pulmón y mantener el compuesto en las fosas nasales, puede que sea necesario utilizar el compuesto como tamaños de partícula más grandes, por ejemplo, con un diámetro de partícula promedio superior a aproximadamente 10 µm, p. ej., de 10 µm a 50 µm.

30 Por consiguiente, también se proporciona un dispositivo inhalador (por ejemplo, un inhalador de polvo seco, en particular un inhalador de polvo seco de dosis unitarias múltiples, o un inhalador IDp) que contenga una composición farmacéutica inhalable de la invención.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

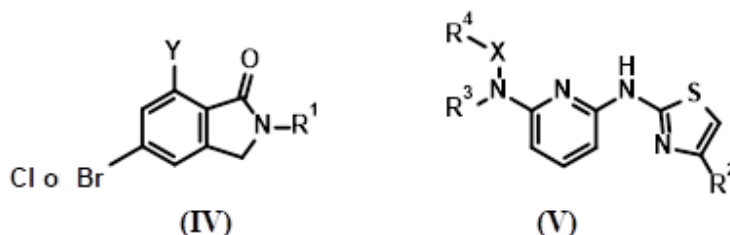
En otro aspecto se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dicho proceso comprende:

40 a) Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III),



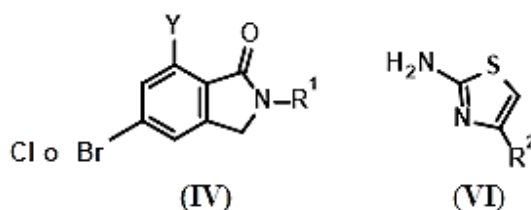
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X e Y son como se definen en la fórmula (I), Hal es halógeno y en condiciones tales que se produce un desplazamiento del halógeno del compuesto de fórmula (III) por parte del grupo amino del compuesto de fórmula (II), y, cuando se desee, separar el compuesto de fórmula (I) resultante en sus isómeros ópticos individuales, y cuando sea necesario convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en una sal farmacéuticamente aceptable de este y, cuando sea necesario convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un polimorfo resultante; o

- 5 b) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V),



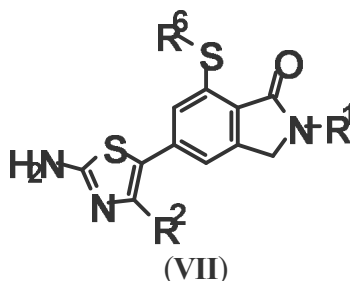
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X e Y son como se definen en la fórmula (I) y en condiciones tales que se forma un enlace entre el átomo de carbono portador del átomo de cloro o bromo de fórmula (IV) y el C-5 del tiazol, y, cuando se desee, separar el compuesto de fórmula (I) resultante en sus isómeros ópticos individuales, y cuando sea necesario convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en una sal farmacéuticamente aceptable de este y, cuando sea necesario convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un polimorfo preferido. Los compuestos de fórmula (II) y (III) reaccionan en condiciones que fomentan el desplazamiento aromático nucleófilo. La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o THF, con calentamiento, normalmente en un intervalo de 60 – 140 °C. El calentamiento puede ser por medios convencionales o de microondas, y el uso de sistemas presurizados para permitir que las reacciones transcurran por encima del punto de ebullición del disolvente puede presentar ventajas. La reacción puede estar catalizada por un metal de transición, por ejemplo, paladio, en presencia de ligandos adecuados, tales como fosfinas trisustituidas bidentadas, por ejemplo, xantphos, y una base tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio. Los compuestos de fórmula (IV) y (V) reaccionan en condiciones que fomentan la activación de bromuros de arilo y su reacción con dobles enlaces activados ("reacción de Heck"). La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o THF, con calentamiento, normalmente en un intervalo de 60 – 140 °C. El calentamiento puede ser por medios convencionales o de microondas, y el uso de sistemas presurizados para permitir que las reacciones transcurran por encima del punto de ebullición del disolvente puede presentar ventajas. Por ejemplo, una cantidad catalítica de un metal de transición tal como paladio en presencia de un ligando adecuado, tal como una trialquilfosfina impedida estéricamente, por ejemplo, tri-*t*-butilfosfina, en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de cesio.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (VI),

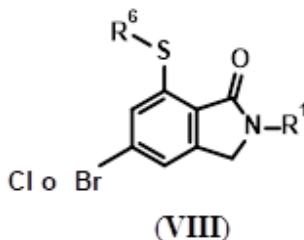


donde R^1 , R^2 e Y son como se definen en la fórmula (I), y en condiciones que fomentan la activación de bromuros de arilo y su reacción con dobles enlaces activados ("reacción de Heck"). La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o THF, con calentamiento, normalmente en un intervalo de 60 – 140 °C. El calentamiento puede ser por medios convencionales o de microondas, y el uso de sistemas presurizados para permitir que las reacciones transcurran por encima del punto de ebullición del disolvente puede presentar ventajas. Por ejemplo, una cantidad catalítica de un metal de transición tal como paladio en presencia de un ligando adecuado, tal como una trialquilfosfina impedida estéricamente, por ejemplo, tri-*t*-butilfosfina, en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de cesio. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden proteger opcionalmente durante la reacción con un compuesto de fórmula (II), por ejemplo, con un grupo acetilo o BOC. Tales grupos protectores se pueden eliminar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, tratamiento ácido o básico.

Los compuestos de fórmula (II), opcionalmente con la amina libre protegida, donde Y representa SO_2R^6 , se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII),

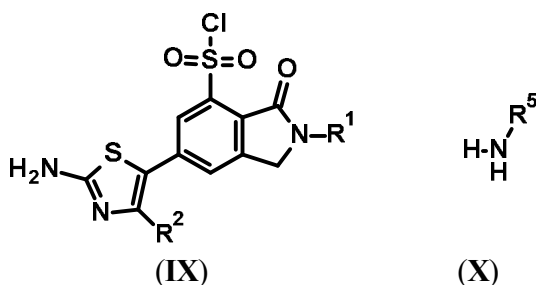


- 5 donde R^1 , R^2 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), opcionalmente protegido de forma adecuada, por ejemplo, con un grupo acetilo o BOC, mediante oxidación con un agente adecuado, por ejemplo, un perácido tal como mCPBA en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura de normalmente $-20 - 25$ °C. Como alternativa, el oxidante puede ser peroximonosulfato de potasio ("Oxone") en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, que contiene opcionalmente agua, a una temperatura de entre temperatura ambiente y reflujo, por ejemplo, 50 °C.
- 10 Los compuestos de fórmula (IV) donde Y representa SO_2R^6 se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIII),

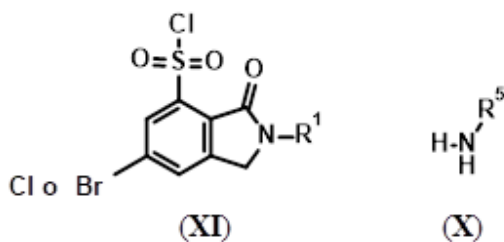


- 15 donde R^1 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), mediante oxidación con un agente adecuado, por ejemplo, un perácido tal como mCPBA en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura de normalmente $-20 - 25$ °C. Como alternativa, el oxidante puede ser peroximonosulfato de potasio ("Oxone") en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, que contiene opcionalmente agua, a una temperatura de entre temperatura ambiente y reflujo, por ejemplo, 50 °C.

Los compuestos de fórmula (II), opcionalmente con la amina libre protegida, donde Y representa SO_2NHR^5 , se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IX), (opcionalmente protegido) y un compuesto de fórmula (X),



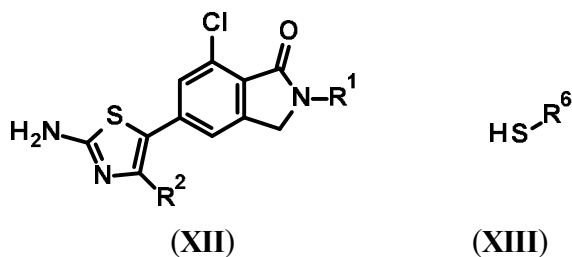
- 20 donde R^1 , R^2 y R^5 son como se definen en la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de una base, que puede ser un exceso del compuesto de fórmula (X), o una base amínica tal como trietilamina o 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o THF, a una temperatura adecuada, por ejemplo, de entre 0 °C y temperatura ambiente.
- 25 Los compuestos de fórmula (IV), opcionalmente con la amina libre protegida, donde Y representa SO_2NHR^5 , se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XI), (opcionalmente protegido), y un compuesto de fórmula (X),



donde R^1 y R^5 son como se definen en la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de una base, que puede ser un exceso del compuesto de fórmula (X), o una base amínic tal como trietilamina o 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o THF, a una temperatura adecuada, por ejemplo, de entre 0 °C y temperatura ambiente.

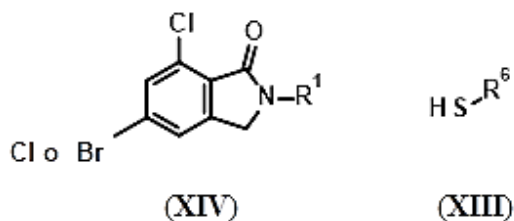
Un compuesto de fórmula (IX o XI) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII o VIII), respectivamente, donde R^6 representa bencilo, opcionalmente protegido de forma adecuada, con un agente clorante y oxidante adecuado, por ejemplo, cloruro de sulfurilo o 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona; la reacción se puede llevar a cabo en una mezcla de disolventes adecuada, por ejemplo, una mezcla de agua y acetonitrilo que contiene ácido acético a una temperatura adecuada, por ejemplo, de entre -5 °C y temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (VII), opcionalmente protegido, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XII), opcionalmente protegido, por reacción con un compuesto de fórmula (XIII),



donde R^1 , R^2 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido de sodio tal como 2-metilbutan-2-olato de sodio o t-butoxido de sodio; como alternativa se puede utilizar un tiolato preformado, tal como metanotiolato de sodio; la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF o dioxano, a una temperatura adecuada, normalmente de entre 80 y 120 °C.

Un compuesto de fórmula (VIII), opcionalmente protegido, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV) por reacción con un compuesto de fórmula (XIII),



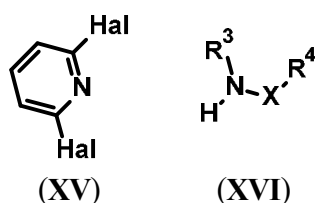
donde R^1 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido de sodio tal como 2-metilbutan-2-olato de sodio o t-butoxido de sodio; como alternativa se puede utilizar un tiolato preformado, tal como metanotiolato de sodio; la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF o dioxano, a una temperatura adecuada, normalmente de entre 80 y 120 °C.

Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV) y un compuesto de fórmula (VI) en condiciones que fomentan la activación de bromuros de arilo y su reacción con dobles enlaces activados ("reacción de Heck"). La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o THF, con calentamiento, normalmente en un intervalo de 60 – 140 °C. El calentamiento puede ser por medios convencionales o de microondas, y el uso de sistemas presurizados para permitir que las reacciones transcurran por encima del punto de

ebullición del disolvente puede presentar ventajas. Por ejemplo, una cantidad catalítica de un metal de transición tal como paladio en presencia de un ligando adecuado, tal como una trialquilfosfina impedida estéricamente, por ejemplo, tri-
 5 butilfosfina, en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de cesio. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden proteger opcionalmente durante la reacción con un compuesto de fórmula (II), por ejemplo, con un grupo acetilo o BOC.

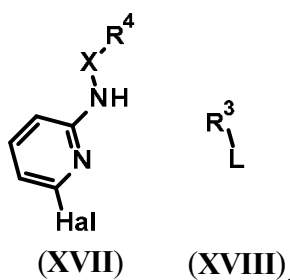
Un compuesto de fórmula (V) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (VI) y en condiciones tales que se produce un desplazamiento del halógeno del compuesto de fórmula (III) por parte
 10 del grupo amino del compuesto de fórmula (V); la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o THF, con calentamiento, normalmente en un intervalo de 60 – 140 °C. El calentamiento puede ser por medios convencionales o de microondas, y el uso de sistemas presurizados para permitir que las reacciones transcurran por encima del punto de ebullición del disolvente puede presentar ventajas. La reacción puede estar catalizada por un metal de transición, por ejemplo, paladio, en presencia de ligandos adecuados, tales como fosfinas trisustituidas bidentadas, por ejemplo, xantphos, y una base tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio.

Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XV) y un compuesto de fórmula (XVI),
 15



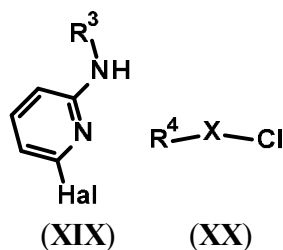
donde X, R³ y R⁴ son como se definen en la fórmula (I) y Hal es un halógeno, en condiciones que fomentan el desplazamiento aromático nucleófilo. La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como dioxano, con calentamiento, normalmente en un intervalo de 60 – 100 °C. El calentamiento puede ser por medios
 20 convencionales o de microondas, y el uso de sistemas presurizados para permitir que las reacciones transcurran por encima del punto de ebullición del disolvente puede presentar ventajas. La reacción puede estar catalizada por un metal de transición, por ejemplo, paladio, en presencia de ligandos adecuados, tales como fosfinas trisustituidas bidentadas, por ejemplo, xantphos, y una base tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de cesio.

Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (XVII) y un
 25 compuesto de fórmula (XVIII),



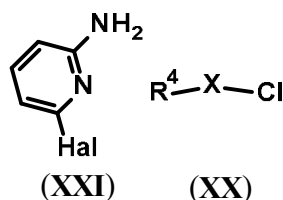
donde X, R³ y R⁴ son como se definen en la fórmula (I) y L representa un grupo saliente, tal como un halógeno o un éster de sulfonato, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como THF a una
 30 temperatura adecuada, por ejemplo, 0 °C. En casos en los que R³ y R⁴ están conectados de tal modo que la reacción es intramolecular entonces se pueden utilizar condiciones más suaves y la base puede ser más débil, por ejemplo, piridina. En tales casos, el acetonitrilo es un disolvente adecuado y la reacción puede transcurrir utilizando una temperatura leve, por ejemplo, condiciones ambientales.

Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (III) por reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un
 compuesto de fórmula (XX),



donde **X**, **R³** y **R⁴** son como se definen en la fórmula (I), en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo, entre 0 °C y temperatura ambiente.

5 Un compuesto de fórmula (XVII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XXI) con un compuesto de fórmula (XX),



donde **X** y **R⁴** son como se definen en la fórmula (I), en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo, entre 0 °C y temperatura ambiente.

10 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo o amino, en los reactivos con grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 5.^a Ed, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley (2014) y 'Protecting Groups', 3.^a Ed P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005).

15 La persona experta reconocerá que en cualquier etapa de la preparación de los compuestos de fórmula (I), se pueden utilizar mezclas de isómeros (p. ej., racematos) de los compuestos. En cualquier etapa de la preparación, se puede obtener un estereoisómero individual aislándolo de una mezcla de isómeros (p. ej., un racemato) utilizando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral.

Una realización adicional abarca sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

20 Una sal de un compuesto de fórmula (I) puede presentar ventajas debido a una o más de sus propiedades químicas o físicas, tales como estabilidad a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en H₂O, aceite u otro disolvente. En algunos casos, se puede utilizar una sal para facilitar el aislamiento o la purificación del compuesto. En algunas realizaciones (particularmente cuando la sal esté diseñada para ser administrada a un animal, p. ej., un ser humano, o sea un reactivo para su uso en la preparación de un compuesto o una sal diseñada para ser administrada a un animal), la sal es farmacéuticamente aceptable.

25 Cuando el compuesto es lo suficientemente ácido, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, una sal de un metal alcalino, p. ej., Na o K, una sal de un metal alcalinotérreo, p. ej., Ca o Mg, o una sal de una amina orgánica. Cuando el compuesto es lo suficientemente básico, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de un ácido orgánico o inorgánico.

30 Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de grupos funcionales cargados y la valencia de los cationes o aniones.

Para estudios sobre sales adecuadas, véanse Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., **1977**, *66*, 1-19 o "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use", P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, **2002**.

35 En una sal se produce una transferencia de protones entre el compuesto de fórmula (I) y el contraión de la sal. Sin embargo, en algunos casos la transferencia de protones puede no ser completa y, por lo tanto, el sólido no es una sal verdadera. En tales casos, el compuesto de fórmula (I) y las moléculas "coformadoras" en el sólido interactúan principalmente a través de

fuerzas no iónicas tales como el enlace de hidrógeno. Se acepta que la transferencia de protones es, de hecho, un proceso continuo y puede cambiar con la temperatura y, por lo tanto, el punto en el que una sal se describe mejor como un cocrystal puede ser un tanto subjetivo.

5 Cuando un coformador de tipo ácido o base es un sólido a TA, y la transferencia de protones entre el compuesto de fórmula (I) y tal coformador de tipo ácido o base es nula o únicamente parcial, en lugar de una sal puede que se obtenga un cocrystal del coformador y el compuesto de fórmula (I). Quedan abarcadas todas estas formas cocrystalinas del compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar mezclas de sus formas salinas y cocrystalinas. También se ha de entender que quedan abarcadas las mezclas salinas/cocrystalinas del compuesto de fórmula (I).

10 Las sales y los cocrystalinos se pueden caracterizar utilizando técnicas muy conocidas, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo, difracción de rayos X en monocristal (por ejemplo, para evaluar la posición de los protones, las longitudes de enlace y los ángulos de enlace), RMN en estado sólido (para evaluar, por ejemplo, los desplazamientos químicos de C, N o P) o técnicas espectroscópicas (para medir, por ejemplo, las señales de O-H, N-H o COOH y los desplazamientos de picos IR como resultado del enlace de hidrógeno).

15 También se ha de entender que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma solvatada, p. ej., hidratos, que incluyen solvatos de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

20 En una realización adicional, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Se ha de entender que quedan abarcadas todas estas formas isoméricas. Ciertos compuestos de fórmula (I) también pueden contener uniones (p. ej., enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-nitrógeno tales como enlace amídicos) en las que la rotación del enlace está restringida entorno a esa unión particular, p. ej., restricción como resultado de la presencia de un enlace anular o un doble enlace. Por consiguiente, se ha de entender que quedan abarcados todos estos isómeros. Cierta compuesto de fórmula (I) también puede contener múltiples formas tautoméricas. Se ha de entender que quedan abarcadas todas estas formas tautoméricas. Los estereoisómeros se pueden separar utilizando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía o cristalización fraccionada, o los estereoisómeros pueden obtenerse mediante síntesis estereoselectiva.

30 En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) abarcan cualesquiera derivados marcados isotópicamente de un compuesto de fórmula (I). Un derivado de este tipo es un derivado de un compuesto de fórmula (I) en el que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar incluyen ^2H (escrito también como "D" de deuterio).

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para obtener un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula (I).

35 Un éster hidrolizable (o escindible) *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o un hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Para consultar ejemplos de derivados que son profármacos de tipo éster, véase: Curr. Drug. Metab. **2003**, *4*, 461.

Se conocen otras formas diferentes de profármacos en la técnica. Para consultar ejemplos de derivados que son profármacos, véase: Nature Reviews Drug Discovery **2008**, *7*, 255 y referencias citadas en él.

40 **EJEMPLOS**

La divulgación se explicará además a continuación haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

45 (i) A menos que se indique lo contrario, los espectros de ^1H de RMN se registraron en espectrómetros Avance, Avance II o Avance III de Bruker que operaban a una intensidad de campo de 300, 400, 500 o 600 MHz. Se utilizaron ya sean los picos centrales de cloroformo-*d* (CDCl_3 ; δ_{H} 7.27 ppm; δ_{C} 77.2 ppm), sulfóxido de dimetilo-*d*₆ ($\text{DMSO-}d_6$; δ_{H} 2.50 ppm; δ_{C} 39.5 ppm) o metanol-*d*₄ (CD_3OD ; δ_{H} 3.31 ppm; δ_{C} 49.1 ppm) como patrones internos.

(ii) La LCMS se realizó en dos configuraciones: 1) Columna BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm) combinada con un gradiente (2-95% de B en 5 min) de tampón acuoso 46 mM de $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_3$ a pH 10 (A) y MeCN (B) a un caudal de 1.0 mL/min o combinada con un gradiente (5-95% de B en 2 min) de agua y TFA (0.05%) (A) y MeCN y TFA (0.05%) a un caudal de 1.0 mL/min (B).

(iii) La HPLC preparativa se realizó en un sistema FractionLynx de Waters con detección MS integrada y equipado con columnas Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm, de X-Bridge o Sunfire. Como alternativa, se utilizó Gilson GX-281 con detección UV integrada, equipado con una columna C8, 10 μm , 20 x 250 de D.I. o 50 x 250 mm de D.I. De Kromasil. Se aplicaron como eluyente (ácido), gradientes de agua/MeCN/ácido acético (95/5/0.1) o agua/TFA al 0.05% (A) y MeCN/TFA al 0.05% (B) o MeCN (básico) o MeOH (A) y NH_3 al 0.03% en agua o NH_4HCO_3 al 0.03% (B).

(iv) La SCF preparativa se realizó con un sistema Prep100 SCF de Waters con detección MS integrada, equipado con Viridis 2-EP de Waters o Luna Hilic de Phenomenex, 30 x 250 mm, 5 μm . Se aplicaron como eluyente gradientes de CO_2 (100 g/min, 120 bar, 40 °C) (A) y MeOH/ NH_3 (20 mM) o MeOH (5% de FA) o MeOH (B).

(v) Los compuestos de los títulos y subtítulos de los ejemplos y las preparaciones se nombraron utilizando el programa de nomenclatura IUPAC ACD/Name 2014 de Acclabs.

(vi) A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida se comercializaban, y todos los disolventes y reactivos comerciales eran de calidad de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron. A menos que se indique lo contrario, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de entre 17 – 28 °C y, cuando procedía, en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno.

(vii) El análisis de difracción de rayos X se realizó de acuerdo con métodos estándar, que se pueden encontrar en, p. ej., Kitaigorodsky, A.I. (1973), *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, Nueva York; Bunn, C.W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres; o Klug, H.P. y Alexander, L.E. John Wiley & Sons, Nueva York (1974), de Klug, H.P. y Alexander, L.E. Las muestras se montaron en soportes para obleas de silicio monocristalino (SSC, por sus siglas en inglés) y la difracción de rayos X en polvo se registró con un X'Pert PRO de PANalytical (geometría de reflexión, longitud de onda de radiación de Cu filtrada con níquel de rayos X 1.5418 Å, voltaje de 45 kV, emisión del filamento 40 mA). Se utilizaron rendijas antidifusoras y de divergencia variable automáticas, y las muestras se hicieron rotar durante la medición. Las muestras se escanearon de $2 - 50^\circ 2\theta$ o $2 - 40^\circ 2\theta$ utilizando una anchura de paso de 0.013° y un tiempo de conteo de entre 44 y 233 segundos utilizando un detector PIXCEL (longitud activa de $3.35^\circ 2\theta$).

En la técnica se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de la muestra o el dispositivo utilizado). En particular, se sabe que generalmente las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se percatarán de que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra que se esté estudiando y con el tipo y los ajustes del instrumento utilizado. El experto también se percatará de que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura exacta a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. La planicidad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, un experto en la técnica apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en la presente no deben considerarse como absolutos y cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción en polvo sustancialmente idéntico a los que se dan a conocer en la presente entra dentro del alcance de la presente divulgación (para más información véase Jenkins, R y Snyder, R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons, 1996). Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo puede ser de aproximadamente más o menos $0.1^\circ 2\theta$, y un grado de error de medición de este tipo debería tenerse en cuenta cuando se consideran los datos de difracción de rayos X en polvo. Además, se ha de entender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (p. ej., orientación preferida). Se han utilizado las siguientes definiciones para la intensidad relativa (%): 81 – 100%, vs (del inglés "very strong" (muy fuerte)); 41 – 80%, str (del inglés "strong" (fuerte)); 21 – 40%, med (media); 10 – 20%, w (del inglés "weak" (débil)); 1 – 9%, vw (del inglés "very weak" (muy débil)).

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

CV	Volúmenes de columna
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EtOAc	Acetato de etilo
eq	Equivalentes

FA	Ácido fórmico
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
L	Litro(s)
LC	Cromatografía de líquidos
m-CPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
nm	Nanómetro
TA	Temperatura ambiente
TBME	Éter tert-butil metílico
TFA	Ácido trifluoroacético
t _R	Tiempo de retención
Xantphos	(9,9-Dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano)
Precatalizador de XantPhos de 2. ^a generación	Véase J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (40), págs. 14073–14075 para una prep de un precatalizador relacionado; CAS 1375325-77-1 Paladio, [2'-(amino-κN)[1,1'-bifenil]-2-il-κC]cloro[[5-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfina-κP]-
Precatalizador de XantPhos de 3. ^a generación	Chem. Sci., 2013,4, 916-920; CAS 1445085-97-1 Paladio, [2'-(amino-κN)[1,1'-bifenil]-2-il-κC][[5-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfina-κP](metanosulfonato-κO)-

Se utilizaron las siguientes condiciones de HPLC para el análisis de intermedios y compuestos finales:

Método con FA

Columna: Shim-pack XR-ODS de Shimadzu, 2.2 μm, 3.0 × 50 mm

5 Fase móvil: A: Agua/0.1% de FA; B: MeCN/0.1% de FA

Gradiente: 0.01 min 10% de B, 0.01-1.20 min 10-95% de B, 1.20-2.20 min 95% de B, 2.20-2.3 min 95-10% de B

Flujo total: 1.0000 mL/min

Temperatura: 40 °C

Método con FA Sistema 2

10 Columna: Accucore C18, 2.7 μm, 2.1 × 50 mm

Fase móvil A: Agua/0.1% de FA; B: MeCN/0.1% de FA

ES 2 818 583 T3

Gradiente: 10% - 100% de B, 0.01 – 2.00 min, 100% de B 2.00 – 2.70 min, 100% - 10% de B 2.70 – 2.80 min.

Método con TFA

Nombre de la columna: CORTECS C18 de Waters Corporation, 2.7 µm, 2.1× 50 mm

Fase móvil: A: Agua/0.05% de TFA; B: MeCN/0.05% de TFA

5 Gradiente: 0.01 min 5% de B, 0.01-1.10 min 5-100% de B, 1.10-1.60 min 100% de B, 1.60-1.70 min 100-5% de B

Flujo total: 0.700 mL/min

Temperatura: 45 °C

Método con TFA Sistema 2

Columna: Shim-pack XR-ODS de Shimadzu, 2.2 µm, 3.0 × 50 mm

10 Fase móvil: A: Agua/0.05% de TFA; B: MeCN/0.05% de TFA

Gradiente: 10- 95% de B, 0.01-2.20 min, 95% de B 2.20-3.2 min 95% de B, 3.2 – 3.3 min 95% - 5% de B

Método con base:

Nombre de la columna: Poroshell HPH-C18 de Agilent, 2.7 µm, 3.0× 50 mm

Fase móvil: A: Agua/NH₄HCO₃ 5 mM; B:MeCN

15 Gradiente: 0.01 min 10% de B, 0.01-1.10min 10- 95% de B, 1.10-1.60 min 95% de B, 1.60-1.70 min 95-10% de B

Flujo total: 1.200 mL/min

Temperatura: 40 °C

Método con ácido:

Nombre de la columna: Shim-pack XR-ODS de Shimadzu, 2.2 µm, 3.0 × 50 mm

20 Fase móvil: A: Agua/0.05% de TFA; B: MeCN/0.05% de TFA

Gradiente: 0.01 min 10% de B, 0.01-1.20 min 5- 95% de B, 1.20-2.20 min 95% de B, 2.20-2.30 min 95-5% de B

Temperatura: 40 °C

Método a pH3:

Nombre de la columna: Acquity HSS C18 de Waters, 1.8 µm, 2.1x50 mm

25 Fase móvil: A: Agua/ácido fórmico 10 mM + amoníaco 1 mM; B:95% de MeCN, 5% de agua (v/v) ácido fórmico 10 mM + amoníaco 1 mM

Gradiente: 0.01 min 10% de B, 0.20 - 3.70 min 10 - 99% de B, 3.70 - 3.80 min 99% de B, 3.80 - 3.81 min 99-10% de B.

Flujo total: 1.0 mL/min

Temperatura: 60 °C

30 Método a pH10

Nombre de la columna: Acquity BEH C18 de Waters, 1.7 µm, 2.1x50 mm

Fase móvil: A: Agua/hidrogenocarbonato de amonio 6.5 mM + amoníaco 40 mM; B:95% de MeCN, 5% (v/v) de agua/hidrogenocarbonato de amonio 6.5 mM + amoníaco 40 mM

Gradiente: 0.01 min 10% de B, 0.20 - 1.70 min 10 - 99% de B, 1.70 - 1.80 min 99% de B, 1.80 - 1.81 min 99-10% de B.

35 Flujo total: 1.0 mL/min

Temperatura: 60 °C

Método a pH10 (largo)

Nombre de la columna: Acquity BEH C18 de Waters, 1.7 µm, 2.1x50 mm

5 Fase móvil: A: Agua/hidrogenocarbonato de amonio 6.5 mM + amoniaco 40 mM; B:95% de MeCN, 5% (v/v) de agua/hidrogenocarbonato de amonio 6.5 mM + amoniaco 40 mM

Gradiente: 0.01 min 10% de B, 0.20 - 3.70 min 10 - 99% de B, 3.70 - 3.80 min 99% de B, 3.80 - 3.81 min 99-10% de B.

Flujo total: 1.0 mL/min

Temperatura: 60 °C

Método con CAL

10 Nombre de la columna: Acquity BEH C18, 1.7 µm, 30 x 4.6 mm

Fase móvil: A:agua ; B: MeCN; C: 1% de TFA en agua

Gradiente (3% de C todo el tiempo): 0.00 min 5% de B, 0.00 - 5.20 min 5 - 90% de B, 5.20 - 5.70 min 90% de B, 5.70 - 5.80 min 90-5% de B.

Flujo total: 2.0 mL/min

15 Temperatura: 40 °C

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

Intermedio 1 (Método A)

5-Bromo-7-cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

20 Se añadió (S)-1-ciclopropiletanamina (2.428 mL, 22.78 mmol) a 4-bromo-2-(bromometil)-6-clorobenzoato de metilo (7.8 g, 22.78 mmol) en MeCN (80 mL). Se añadió ácido bórico (1.409 g, 22.78 mmol) en una porción como un sólido seco, seguido de carbonato de potasio (6.30 g, 45.56 mmol) que se añadió en porciones en 2 min. La mezcla se dejó agitar a TA durante la noche. Los componentes inorgánicos se separaron por filtración y se lavaron con MeCN. Los filtrados en MeCN combinados se concentraron para proporcionar 8.3 g de un aceite de color café. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada en una columna Biotage® KP-SIL de 340g utilizando un gradiente de un 5 a un 30% de EtOAc en heptano en 12 CV. Para obtener el compuesto del título como un sólido rosado (2.4 g, 33%).

25 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.33 - 0.51 (m, 3H), 0.57 - 0.69 (m, 1H), 0.94 - 1.05 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 3.67 - 3.81 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 7.5 - 7.55 (m, 1H), 7.58 (s, 1H).

Los siguientes intermedios **2-5** se prepararon mediante el Método A utilizando las aminas apropiadas:

Intermedio 2

30 **5-Bromo-7-cloro-2-[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (s, 9H), 1.24 (d, 3H), 4.35 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 1H).

Intermedio 3

5-Bromo-2-tert-butil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (s, 5H), 4.51-4.60 (m, 1H), 7.65-7.82 (m, 1H).

35 m/z (ES+) [M+H]⁺ = 303.9, ácido, HPLC t_R = 1.63.

Intermedio 4

5-Bromo-7-cloro-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 344; ácido, HPLC t_R = 1.15 min.

Intermedio 5**5-Bromo-2-[(2S)-butan-2-il]-7-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.62 (p, 2H), 4.20 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.40 (h, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

5 [M+H]⁺ 302/304/306; Método pH10HPLC t_R 1.26.

Intermedio 6 (Método B)**N-(5-{7-Cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

10 Se añadió Cs₂CO₃ (37.3 g, 114.43 mmol) a 5-bromo-7-cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermedio 1**, 18 g, 57.21 mmol), N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (10.72 g, 68.66 mmol), tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfonio (3.32 g, 11.44 mmol) y Pd(OAc)₂ (1.285 g, 5.72 mmol) en DMF (300 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta TA. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de un 0 a un 25% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (14.0 g, 63%) como un sólido amarillo.

15 ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 0.28 - 0.57 (m, 3H), 0.62 - 0.79 (m, 1H), 1.04 - 1.24 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 3.60 - 3.73 (m, 1H), 4.54 - 4.74 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

m/z (ES+) [M+H]⁺ = 390; ácido, HPLC t_R = 2.031 min.

Los siguientes intermedios **7-9** se prepararon mediante el Método B utilizando el precursor apropiado:

Intermedio 7**20 N-(5-{7-Cloro-2-[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (s, 9H), 1.21 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.17 (c, 1H), 4.54 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 12.23 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 406.2; ácido, HPLC t_R = 1.27 min.

Intermedio 8**25 N-[5-(2-tert-Butil-7-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida**

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, 1H), 1.49 (d, 10H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (d, 3H), 4.60 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 390; FA Sistema 2, HPLC t_R = 1.091 min.

Intermedio 9**30 N-(5-{7-Cloro-1-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 5.04 (p, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 12.24 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 418; ácido, HPLC t_R = 1.18 min.

Intermedio 10 (Método C)**35 N-(5-{7-(Bencilsulfanil)-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

40 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se introdujo N-(5-{7-cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (**Intermedio 6**, 20 g, 51.30 mmol), fenilmetanotiol (12.74 g, 102.59 mmol) y 2-metilbutan-2-olato de sodio (11.30 g, 102.59 mmol) en DMF (500 mL) para obtener una suspensión naranja. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de un 0 a

un 25 % de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (18.00 g) como un sólido amarillo.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 478; ácido, HPLC t_R = 1.177 min.

Los siguientes intermedios **11-13** se prepararon mediante el Método C utilizando el precursor apropiado:

5 **Intermedio 11**

***N*-(5-{7-(Bencilsulfanil)-2-[(2*S*)-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (s, 9H), 1.25 (d, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.44 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H).

10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 494.4; ácido, HPLC t_R = 2.47 min.

Intermedio 12

***N*-(5-{7-(Bencilsulfanil)-2-*tert*-butil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 - 0.94 (m, 4H), 0.97 - 1.20 (m, 3H), 1.26 (t, 2H), 1.34 - 1.57 (m, 20H), 2.15 (s, 6H), 2.23 (s, 5H), 2.38 (d, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.55 (s, 4H), 7.17 - 7.41 (m, 9H), 7.43 - 7.53 (m, 4H), 12.18 (d, 2H).

15 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 466; ácido, HPLC t_R = 1.58 min.

Intermedio 13

***N*-(5-{7-(Bencilsulfanil)-1-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.27 - 4.5 (m, 3H), 4.63 (d, 1H), 4.98 (p, 1H), 7.21 - 7.42 (m, 5H), 7.49 (d, 2H), 12.18 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 506.1; ácido, HPLC t_R = 1.35 min.

Intermedio 14 (Método D)

Cloruro de 6-[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo

25 Cloruro de sulfuro 8.48 g, 62.81 mmol) se añadió en porciones a *N*-(5-{7-(bencilsulfanil)-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (*Compuesto Intermedio 10*, 10 g, 20.94 mmol) en ácido acético (60 mL), MeCN (400 mL) y agua (4.0 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 1 h. El disolvente se separó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (500 mL), y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (100 mL) y salmuera saturada (200 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en éter dietílico y el sólido se recogió por filtración. Se secó el sólido al vacío para proporcionar el compuesto del título (8.00 g).

30 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 454; ácido, HPLC t_R = 1.54 min.

Los siguientes intermedios **15-17** se prepararon mediante el Método D utilizando el precursor apropiado:

Intermedio 15

35 **Cloruro de 6-[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(2*S*)-3,3-dimetilbutan-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo**

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 470.2; ácido, HPLC t_R = 1.31 min.

Intermedio 16

Cloruro de 6-[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-*tert*-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonilo

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 442.0; ácido, HPLC t_R = 1.478 min.

40 **Intermedio 17**

Cloruro de 6-[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonilo

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 5.18 (dc, 1H), 7.76 - 7.9 (m, 1H), 8.24 (d, 1H).

5 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 482.0; ácido, HPLC t_R = 1.20 min.

Intermedio 18 (Método E)**N-(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

10 Se añadió metanamina (2M en THF, 22.0 mL, 44.0 mmol) gota a gota a cloruro de 6-[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonilo (**Intermedio 14**, 2 g, 4.41 mmol), en DCM (40 mL) a 25°C a lo largo de un periodo de 30 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de un 30 a un 50% de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.80 g) como un sólido amarillo.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.22 - 0.34 (m, 1H), 0.44 (cdd, 2H), 0.61 (tdd, 1H), 1.17 (dt, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 3.66 (dc, 1H), 4.75 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 7.59 (c, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 12.31 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 449; ácido, HPLC t_R = 0.867 min.

Los siguientes intermedios **19-27** se prepararon mediante el Método E utilizando el cloruro de sulfonilo y la amina apropiados:

Intermedio 19**N-(5-{2-[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (s, 9H), 1.26 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.22 (c, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.60 (c, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 12.30 (s, 1H). (3H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 465.3; ácido, HPLC t_R = 1.24 min.

Intermedio 20**N-(5-{2-tert-Butil-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.54 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.61 (c, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.30 (s, 1H). (3H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 437; ácido, HPLC t_R = 0.86 min.

Intermedio 21**N-(4-Metil-5-{7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.62 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 5.08 - 5.13 (m, 1H), 7.17 (c, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 12.33 (s, 1H). (3H ocultos).

35 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 477; ácido, HPLC t_R = 1.11 min.

Intermedio 22**N-(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(etilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.23 - 0.30 (m, 1H), 0.37 - 0.48 (m, 2H), 0.55 - 0.65 (m, 1H), 0.94 - 0.98 (m, 3H), 1.12 - 1.18 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.87 - 2.91 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.75 (s a, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 12.11 (s a, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 463; ácido, HPLC t_R = 1.57 min.

Intermedio 23

***N*-(5-{2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-1-oxo-7-(propan-2-ilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 535.2.

Intermedio 245 ***N*-(5-{2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-7-(oxetan-3-ilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.15 - 0.65 (m, 4H), 1.10 - 1.19 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.64 - 3.70 (m, 1H), 4.33 - 4.56 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.56 - 8.59 (m, 1H), 12.29 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 491; ácido, HPLC *t*_R = 1.42 min.

10 **Intermedio 25*****N*-(5-{7-(Etilsulfamoil)-1-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.94 (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.88 - 2.94 (m, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 5.06 - 5.16 (m, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.02 (d, 1H).

15 *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 491; ácido, HPLC *t*_R = 1.49 min.

Intermedio 26***N*-(4-Metil-5-{1-oxo-7-(propan-2-ilsulfamoil)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.95 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.29 - 3.36 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 12.34 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 505.3; FA, HPLC *t*_R = 1.54 min.

Intermedio 27***N*-(4-Metil-5-{7-(oxetan-3-ilsulfamoil)-1-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.55 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.35 - 4.40 (m, 2H), 4.48 - 4.57 (2H, m) 4.64 - 4.74 (2H, m), 4.82 (1H, d), 5.07 - 5.16 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.60 (s a, 1H), 12.34 (s a, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 519,3; FA, HPLC *t*_R = 1.38 min.

Intermedio 28***N*-(5-{2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfanil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

30 Se añadió metanotiolato de sodio (90 mg, 1.28 mmol) a una suspensión densa de *N*-(5-{7-cloro-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (**Intermedio 6**, 250 mg, 0.64 mmol) en DMF seca (5 mL). El vial se cerró y se insertó en un bloque de aluminio a 100 °C. La reacción se agitó durante la noche. Se añadió metanotiolato de sodio adicional (200 mg, 2.85 mmol) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante otras 6 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua. Los sólidos formados se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener el compuesto del título (142 mg) como un sólido.

35 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.19 - 0.25 (m, 1H), 0.33 - 0.43 (m, 2H), 0.53 - 0.6 (m, 1H), 1.06 - 1.14 (m, 1H), 1.26 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.47 - 3.57 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 12.19 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 402.2, TFA Sistema 2, HPLC *t*_R = 1.08 min.

Intermedio 2940 ***N*-(4-Metil-5-{7-(metilsulfanil)-1-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

Preparada a partir del **Intermedio 9** utilizando el método del **Intermedio 28**.

m/z (ES+), [M+Na]⁺ = 430; ácido, HPLC t_R = 1.43 min.

Intermedio 30

***N*-(5-{2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

- 5 Se añadió *m*-CPBA (3.33 g, 19.30 mmol) a *N*-(5-{2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (**Intermedio 28**, 3.1 g, 7.72 mmol) en DCM (120 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ saturado (200 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con la siguiente condición: Columna: X Bridge RP 18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua NH₄HCO₃ 10 mmol, Fase móvil B: MeCN; Caudal: 30 mL/min; Gradiente: de 25% de B a 75% de B en 8 min; detección a 254 nm para obtener el compuesto del título (1.20 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24 - 0.30 (m, 1H), 0.38 - 0.46 (m, 2H), 0.57 - 0.62 (m, 1H), 1.11 - 1.20 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.59 - 3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 12.30 (s, 1H).

- 15 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 434.1; TFA Sistema 2, HPLC t_R = 1.340 min.

Intermedio 31

***N*-(4-Metil-5-{7-(metilsulfonil)-1-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-1,3-tiazol-2-il)acetamida**

Preparada a partir del **Intermedio 29** siguiendo el método utilizado para el **Intermedio 30**.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (3H, d), 2.18 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.61 (1H, d), 4.81 (1H, d), 5.06 - 5.16 (1H, m), 8.04 (1H, d), 8.09 (1H, d), 12.34 (1H, s)

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 462; ácido, HPLC t_R = 1.36 min.

Intermedio 32

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida

- 25 Se añadió HCl 3 M (19 mL) a *N*-(5-{2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (**Intermedio 18**) (2.6 g) en etanol (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DCM (50 mL). La mezcla de reacción se ajustó a pH=8 con NaHCO₃ saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el producto crudo (1.90 g) como un sólido amarillo.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (c, 1H), 7.34 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.24 - 1.03 (m, 1H), 0.62 - 0.58 (m, 1H), 0.47 - 0.39 (m, 2H), 0.31 - 0.27 (m, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 407; ácido, HPLC t_R = 0.90 min.

Los siguientes intermedios **33-40** se prepararon siguiendo el método utilizado para el **Intermedio 32** partiendo de la acetamida apropiada:

- 35 **Intermedio 33**

5-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.23 - 0.29 (m, 1H), 0.37 - 0.47 (m, 2H), 0.56 - 0.62 (m, 1H), 1.09 - 1.17 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.86 - 7.89 (m, 2H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 392; TFA Sistema 2, HPLC t_R = 1.12 min.

- 40 **Intermedio 34**

5-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.04 - 4.57 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.03 - 5.13 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.90 - 7.92 (m, 2H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 420; ácido, HPLC t_R = 0.68 min.

Intermedio 35

5 **6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-N-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24 - 0.30 (m, 1H), 0.36 - 0.47 (m, 2H), 0.55 - 0.62 (m, 1H), 0.83 - 0.87 (m, 1H), 1.05 - 1.39 (m, 6H), 2.3 (s, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.60 (c, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.82 (d, 1H); 3H ocultos.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 421; ácido, HPLC t_R = 0.78 min.

Intermedio 36

10 **6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-3-oxo-N-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21 - 0.27 (m, 1H), 0.36 - 0.45 (m, 2H), 0.56 - 0.62 (m, 1H), 0.96 (d, 3H) 0.99 (d, 3H), 1.08 - 1.18 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 - 3.30 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.81 (m, 1H).

15 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 435; base, HPLC t_R = 1.30 min.

Intermedio 37

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-metil-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (d, 3H), 1.87 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 4.59 (d, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.34 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 435.05; TFA, HPLC t_R = 1.16 min.

Intermedio 38

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-etil-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 - 0.87 (m, 1H), 0.97 (t, 3H) 1.50 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.04 - 5.14 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 449; ácido, HPLC t_R = 0.74 min.

Intermedio 39

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-N-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (d, 3H), 1.02 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.28 (h, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 5.05 - 5.15 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 463.3; TFA, HPLC t_R = 0.77 min.

Intermedio 40

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida

35 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 423.2; pH 3, HPLC t_R = 1.19 min.

Intermedio 41

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida

5 Se añadió LiOH (98 mg, 4.08 mmol) en agua (0.2 mL) a *N*-(5-{2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-(oxetan-3-ilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (**Intermedio 24**, 200 mg, 0.41 mmol) en MeOH (10 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó secuencialmente con agua (25 mL×2) y salmuera saturada (25 mL×2). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 87%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.30 (m, 1H), 0.39 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.63 (m, 1H), 1.13 - 1.17 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.41 - 3.47 (m, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 4.32 - 4.39 (m, 2H), 4.53 (c, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.60 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 449.3; TFA, HPLC t_R = 0.91 min.

10 Los siguientes intermedios **42-43** se prepararon siguiendo el método utilizado para el **Intermedio 41** partiendo de la acetamida apropiada:

Intermedio 42

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-*tert*-butil-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida

Crudo utilizado sin purificación para el paso siguiente.

15 **Intermedio 43**

6-(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oxetan-3-il)-3-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 476.9; NH₄HCO₃, HPLC t_R = 0.79 min.

Intermedio 44

20 **(2*R*)-2-Metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

Se añadió cloroforniato de bencilo (408 mg, 2.39 mmol) a clorhidrato de (*R*)-5-metilpiperazin-2-ona (300 mg, 1.99 mmol) y carbonato de sodio (633 mg, 5.98 mmol) en 1:1 de EtOAc:agua (8 mL) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (3×5 mL) y se lavó con salmuera saturada (2×10 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de 0 a un 2% de DCM en MeOH. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (410 mg) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (d, 3H), 2.98 - 3.03 (m, 1H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 3.64 - 3.77 (m, 1H), 3.97 - 4.10 (m, 1H), 4.26 - 4.28 (m, 1H), 5.11 (d, 2H), 7.27 - 7.47 (m, 5H), 8.02 - 8.08 (s a, 1H).

30 Los siguientes intermedios **45-49** se prepararon de forma análoga al **Intermedio 44** utilizando las aminas comercializadas apropiadas:

Intermedio 45

2,2-Dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 6H), 3.13 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.39 (m, 4H), 8.21 (t, 1H).

Intermedio 46

(2*S*)-2-Metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, 3H), 2.99 (ddd, 1H), 3.30 - 3.47 (m, 2H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 5.10 (d, 2H), 7.26 - 7.44 (m, 5H), 7.99 - 8.07 (m, 1H).

40 **Intermedio 47**

(3*R*)-3-Metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 5H), 5.11 (d, 2H), 4.05 - 3.80 (m, 2H), 3.74 (dd, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 1.07 (d, 3H).

Intermedio 48

(3S)-3-Metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (d, 3H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 3.43 - 3.56 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.80 - 4.05 (m, 2H), 5.11 (d, 2H), 7.27 - 7.45 (m, 5H), 8.13 (s, 1H).

Intermedio 49

2,2-Dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 6H), 3.13 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 5H), 8.21 (t, 1H).

10 **Intermedio 50**

4-(6-Bromopiridin-2-il)morfolin-3-ona

15 Se añadió Xantphos (1.145 g, 1.98 mmol) a 2,6-dibromopiridina (3.51 g, 14.84 mmol), morfolin-3-ona (1 g, 9.89 mmol), PdOAc₂ (0.111 g, 0.49 mmol) y Cs₂CO₃ (6.45 g, 19.78 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (75 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL×2) y salmuera saturada (50 mL×2). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de un 0 a un 5 % de éter de petróleo en EtOAc y DCM puro. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.20 g, 47%).

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.88 - 4.05 (4H, m), 4.28 (2H, s), 7.49 (1H, dd), 7.80 (1H, t), 8.10 (1H, dd).

Los siguientes intermedios **51-72** se prepararon de forma análoga al **Intermedio 50** utilizando la amida, lactama, carbamato o urea apropiada.

Intermedio 51

1-(6-Bromopiridin-2-il)-3-metilimidazolidin-2-ona

25 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 356.358; ácido, HPLC t_R = 1.43 min.

Intermedio 52

1-(6-Bromopiridin-2-il)-4-metilpiperazin-2-ona

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H).

Intermedio 53

30 **4-(6-Bromopiridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 390; ácido, HPLC t_R = 1.56 min.

Intermedio 54

(2R)-4-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 404.406; ácido, HPLC t_R = 1.22 min.

35 **Intermedio 55**

(2S)-4-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 404.406; ácido, HPLC t_R = 1.19 min.

Intermedio 56

(2R)-4-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

Material de partida de tipo lactama: **Intermedio 44**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 404.406; ácido, HPLC t_R = 0.99 min.

Intermedio 575 **4-(6-Bromopiridin-2-il)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

Material de partida de tipo lactama: **Intermedio 49**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (s, 6H), 4.11 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 5H), 7.47 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.04 (d, 1H).

Intermedio 5810 **(3R)-4-(6-Bromopiridin-2-il)-3-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

Material de partida de tipo lactama: **Intermedio 47**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 404.406; ácido, HPLC t_R = 0.96 min.

Intermedio 59**(3S)-4-(6-Bromopiridin-2-il)-3-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**15 Material de partida de tipo lactama: **Intermedio 48**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (d, 3H), 3.50 - 3.54 (m, 1H), 3.91 - 4.18 (m, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.66 (d, 1H), 5.16 (d, 2H), 7.21 - 7.61 (m, 6H), 7.74 - 7.98 (m, 2H).

Intermedio 60**(8aS)-2-(6-Bromopiridin-2-il)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-1,4-diona**20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.06 - 2.14 (m, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 3.43 - 3.47 (m, 2H), 4.49 - 4.63 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.97 (dd, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 310.1; FA, HPLC t_R = 1.21 min.

Intermedio 61**1-(6-Bromopiridin-2-il)-4-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperazin-2-ona**

25 Material de partida de tipo lactama: J. Med. Chem., 2015, 58, 9179.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.65 - 2.73 (m, 2H), 2.95 - 3.03 (m, 2H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 3.82 - 3.88 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 8.09 (dd, 1H).

Intermedio 62**(2S)-4-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**30 Material de partida de tipo lactama: **Intermedio 46**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 404.406; ácido, HPLC t_R = 1.22 min.

Intermedio 63**4-(6-Bromopiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

Material de partida de tipo lactama: **Intermedio 45**.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.68 (s, 6H), 3.81 - 3.83 (m, 2H), 3.98 - 4.03 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.34 - 7.43 (m, 5H), 7.49 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.94 (dd, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 420.0; TFA, HPLC t_R = 1,77 min.

Intermedio 64

4-(6-Bromopiridin-2-il)-3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de tert-butilo

5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9H), 1.72 - 1.85 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 2H), 4.10 - 4.20 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.77 (t, 1H).

Intermedio 65

4-(6-Bromopiridin-2-il)-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de tert-butilo

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (d, 9H), 2.85 - 2.90 (dd, 2H), 3.57 - 3.68 (m, 4H), 4.09 - 4.13 (m, 2H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 2H).

10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 370/372; base, HPLC t_R = 1.08 min.

Intermedio 66

1-(6-Bromopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (p, 2H), 2.65 (t, 2H), 4.01 - 4.14 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 1H), 8.35 (d, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 241/243; TFA Sistema 2, HPLC t_R = 1.51 min.

15 **Intermedio 67**

(5S)-1-(6-Bromopiridin-2-il)-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidin-2-ona

Material de partida de tipo lactama: Angewandte Chemie - Int. Ed., 2006, 45, 1463.

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -0.18 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 2.05 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.50 (m, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 1H), 3.65 - 3.81 (m, 1H), 3.90 - 3.95 (dd, 1H), 4.52 - 4.70 (m, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 1H), 8.22 - 8.33 (m, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 385.387; ácido, HPLC t_R = 1.28 min.

Intermedio 68

(5R)-1-(6-Bromopiridin-2-il)-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidin-2-ona

Material de partida de tipo lactama: Helv. Chim. Acta, 1990, 73, 122.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0.17 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.96 - 2.02 (m, 1H), 2.19 - 2.24 (m, 1H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 2.67 - 2.76 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.63 - 4.66 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 7.74 - 7.79 (m, 1H), 8.28 (d, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 385.1; FA, HPLC t_R = 1.48 min.

Intermedio 69

30 **(4R)-1-(6-Bromopiridin-2-il)-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-2-ona**

Material de partida de tipo lactama: Tetrahedron, 2000, 56, 7705.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.10 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 2.39 (d, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.11 (dd, 1H), 4.55 - 4.61 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.30 (d, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 373.1; TFA, HPLC t_R = 1.91 min.

35 **Intermedio 70**

(3S)-1-(6-Bromopiridin-2-il)-3-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-2-ona

Material de partida de tipo lactama: Org. Lett., 2005, 7, 553.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.14 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.88 (dc, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.97 (ddd, 1H), 4.63 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.75 – 7.81 (m, 1H), 8.30 (ddd, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 373.0; TFA, HPLC t_R = 1.94 min.

Intermedio 71

5 (3R)-1-(6-Bromopiridin-2-il)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]pirrolidin-2-ona

Material de partida de tipo lactama: WO2014008285A1.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 3.64 - 3.71 (m, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 4.62 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.74 – 7.79 (m, 1H), 8.30 (dd, 1H).

Intermedio 72

10 6-(6-Bromopiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.07 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.87 (dd, 1H).

Intermedio 66, Preparación alternativa

1-(6-Bromopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

15 1) 4-Bromo-*N*-(6-bromopiridin-2-il)butanamida

Se añadieron 6-bromopiridin-2-amina (5.09 g, 29.42 mmol) y cloruro de 4-bromobutanoilo (6.55 g, 35.30 mmol) a MeCN (50 mL) a 0 °C en un matraz de 250 ml. A continuación se añadió piridina (3.56 mL, 44.13 mmol) gota a gota a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó alcanzar TA y se agitó durante 2 h. Se confirmó la formación del producto mediante LCMS. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El MeCN se concentró y a continuación la mezcla se diluyó con 200 ml de EtOAc, se lavó dos veces con 2×100ml de HCl 0.4 M y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó en un separador de fases y a continuación se concentró para proporcionar el compuesto crudo como un aceite amarillo (9.35 g). Se utilizó en reacciones posteriores sin purificación.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (p, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (d, 1H).

2) 1-(6-Bromopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

25 Se diluyeron 4-bromo-*N*-(6-bromopiridin-2-il)butanamida (9.43 g, 29.29 mmol) y carbonato de cesio (10.73 g, 32.95 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó en 200 ml de EtOAc, se lavó dos veces con 150 ml de agua, una vez con 100 ml de HCl 0.2 M, y a continuación la fase orgánica se secó en un separador de fases y se concentró a sequedad.

30 El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada en una columna Biotage® KP-SIL de 340 g. Se utilizó como fase móvil un gradiente de un 0% a un 75% de EtOAc en heptano en 15 CV. El producto se recogió utilizando la longitud de onda de 254 nm; se obtuvo (5.22 g) como un sólido vítreo amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.05 (m, 2H), 2.59 (dd, 2H), 3.93 (dd, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 243.0; TFA, HPLC t_R = 1.51 min.

35 Los siguientes intermedios **73-77** se prepararon de forma análoga al **Intermedio 66**, preparación alternativa, utilizando el haluro de ω-haloacilo o ω-haloisocianato comercial apropiado (**Intermedio 75**).

Intermedio 73

1-(6-Bromopiridin-2-il)piperidin-2-ona

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.77 - 1.91 (m, 4H), 2.46 - 2.49 (m, 2H), 3.79 - 3.83 (m, 2H - paTRially obscured by HDO), 7.44 (dd, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 2H).

40 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 254; FA, HPLC t_R = 1.37 min.

Intermedio 74

3-(6-Bromopiridin-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (p, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H). m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 257.1; FA, HPLC t_R = 1.30 min.

Intermedio 755 **1-(6-Bromopiridin-2-il)imidazolidin-2-ona**

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.39 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H).

Intermedio 76**3-(6-Bromopiridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 4.29 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

10 m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 243.245; ácido, HPLC t_R = 1.40 min.

Intermedio 77**2-Bromo-6-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)piridina**

^1H RMN (500 MHz, CDCl $_3$) δ 2.52 (p, 2H), 3.42 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (t, 1H).

m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 277/279; Método pH10 (long) 1.23 min.

15 **Intermedio 78****N-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metoxi-N-metilacetamida**

20 Se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (128 mg, 1.18 mmol) a Cs $_2$ CO $_3$ (697 mg, 2.14 mmol) y 6-bromo-N-metilpiridin-2-amina (200 mg, 1.07 mmol) en MeCN (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó secuencialmente con HCl 0.1 M (50 mL \times 2) y salmuera saturada (50 mL \times 2). La capa orgánica se secó con Na $_2$ SO $_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto del título (200 mg, 72%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).

^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 169.7, 154.59, 141.17, 138.48, 124.94, 117.93, 71.07, 58.25, 33.86.

m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 261.1; ácido, HPLC t_R = 0.68 min.

25 Los siguientes intermedios **79-80** se prepararon siguiendo el método descrito para el **Intermedio 78** utilizando la amina y cloruro de acilo apropiados:

Intermedio 79**N-(6-Bromopiridin-2-il)-N-etil-2-metoxiacetamida**

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (t, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.80 (c, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.83 (t, 1H).

30 m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 275.1; ácido, HPLC t_R = 0.72 min.

Intermedio 80**(2S)-N-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metoxi-N-metilpropanamida**

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) δ 1.42 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.25 (c, 1H), 7.31 - 7.46 (m, 2H), 7.63 (t, 1H).

m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 272.8; base, HPLC t_R = 0.69 min.

35 **Intermedio 81****(2R)-N-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metoxipropanamida**

Se añadió cloruro de (*R*)-2-metoxipropanoilo (531 mg, 4.33 mmol) a piridina (0.467 mL, 5.78 mmol) y 6-bromopiridin-2-amina (500 mg, 2.89 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (20 mL), se extrajo con DCM (2 × 25 mL), la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un aceite incoloro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de 0 a 50 % de éter de petróleo en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 80%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (d, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.89 (c, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 258.9; base, HPLC t_R = 0.80 min.

Intermedio 82

10 *N*-(6-Bromopiridin-2-il)-2-etoxiacetamida

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 81**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.55 (c, 2H), 1.16 (t, 3H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 259.1; ácido, HPLC t_R = 0.96 min.

Intermedio 83

15 (2*R*)-*N*-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metoxi-*N*-metilpropanamida

Se añadió NaH (93 mg, 3.86 mmol) a (2*R*)-*N*-(6-bromopiridin-2-il)-2-metoxipropanamida (**Intermedio 81**, 500 mg, 1.93 mmol) en THF (20 mL) enfriado hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió yodometano (411 mg, 2.89 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 h.

La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de un 0 a un 100% de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del título (280 mg, 53%) como una goma incolora.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (d, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.16 (c, 1H), 7.54 -7.58 (m, 2H), 7.85 (t, 1H).

25 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 275.2; ácido, HPLC t_R = 1.28 min.

Intermedio 84

N-(6-Bromopiridin-2-il)-2-etoxi-*N*-metilacetamida

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 83**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 273.1; ácido, HPLC t_R = 1.33 min.

30 Intermedio 85

5-Bromo-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfanil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Se introdujeron 5-bromo-7-cloro-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (**Intermedio 1**, 5.08 g, 16.15 mmol), metanotiolato de sodio (3.38 g, 48.22 mmol) y 1,4-dioxano (60 mL) en un matraz de 100 ml purgado con una atmósfera inerte y se calentó a 120 °C durante 5.5 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite que se lavó con EtOAc. La solución orgánica se lavó dos veces con agua y después con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un sólido amarillo. Se añadió éter dietílico al sólido y la mezcla se agitó. El sólido se recogió mediante filtración con succión. El sólido se lavó tres veces con éter dietílico y se secó al aire para obtener el producto del título (4.95 g) como un sólido blanco.

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.18 - 0.23 (m, 1H), 0.31 - 0.43 (m, 2H), 0.51 - 0.59 (m, 1H), 1.03 - 1.12 (m, 1H), 1.24 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

Intermedio 86

5-Bromo-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

5 Se añadió m-CPBA (4.62 g, 26.79 mmol) a 5-bromo-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfanil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermedio 85**, 3.8 g) en DCM (50 mL) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (2x150 mL) y salmuera saturada (150 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3.10 g) como un sólido amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 0.36 - 0.42 (m, 1H), 0.43 - 0.49 (m, 1H), 0.49 - 0.55 (m, 1H), 0.66 - 0.74 (m, 1H), 1.04 - 1.12 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.74 - 3.80 (m, 1H), 4.48 - 4.65 (m, 2H), 7.94 - 7.98 (m, 1H), 8.32 (d, 1H).

10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 360.1, ácido, HPLC t_R = 0.81 min.

Intermedio 87

7-(Bencilsulfanil)-5-bromo-2-[(2S)-butan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Preparada a partir del **Intermedio 5** siguiendo el Método C.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 390.3/392.3; pH3 HPLC t_R 2.67 min.

15 **Intermedio 88**

Cloruro de 6-bromo-2-[(2S)-butan-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonilo

Preparado a partir del **Intermedio 87** siguiendo el Método D.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 366/368; pH3 HPLC t_R 2.11 min.

Intermedio 89

20 **6-Bromo-2-[(2S)-butan-2-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**

Preparada a partir del **Intermedio 88** utilizando el Método E.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.65 (pent, 2H), 2.63 (d, 3H), 4.33 (d, 1H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.19 (d, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 366/368; Método a pH10 (largo), HPLC t_R 1.93 min.

25 **Intermedio 90**

4-{6-[(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}morfolin-3-ona

30 Se calentaron 4-metiltiazol-2-amina (200 mg, 1.75 mmol), 4-(6-bromopiridin-2-il)morfolin-3-ona (**Intermedio 50**, 450 mg, 1.75 mmol), 4-(6-bromopiridin-2-il)morfolin-3-ona (450 mg, 1.75 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (81 mg, 0.14 mmol) y carbonato de cesio (685 mg, 2.10 mmol) en tolueno (15 mL) y DMF (1 mL) en un microondas a 115 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fría se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se filtró y se evaporó para obtener un sólido de color café. El producto crudo se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 20-100% de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (407 mg) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 4.06 - 4.11 (m, 2H), 4.2 - 4.27 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.75 (d, 1H).

35 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 291; pH10, HPLC t_R 0.87 min.

Intermedio 91

3-{6-[(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-1,3-oxazinan-2-ona

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo método que el **Intermedio 90** pero utilizando el **Intermedio 74**.

40 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (p, 2H), 2.34 (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 4.39 - 4.5 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (t, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 291; pH10, HPLC t_R 0.86 min.

Intermedio 92**4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

5 Se mezclaron 6-(2-amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida (**Intermedio 32**, 150 mg, 0.37 mmol), 4-(6-bromopiridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (**Intermedio 53**, 288 mg, 0.74 mmol), Xantphos (64.1 mg, 0.11 mmol), precatalizador de XantPhos de 2.a generación (65.6 mg, 0.07 mmol) y Na₂CO₃ (117 mg, 1.11 mmol) en DMF (5 mL), y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta 130 °C durante 2.5 h en el reactor de microondas y se enfrió hasta TA. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de un 0 a un 3% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (160 mg) como un sólido amarillo pálido.

10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 716; ácido, HPLC t_R = 1.53 min.

Intermedio 93**4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

15 Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 33** y **53**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 701; ácido, HPLC t_R = 1.48 min.

Intermedio 94**4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(etilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

20 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 38** y **53**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 730; ácido, HPLC t_R = 2.28 min.

Intermedio 95**4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-1-oxo-7-(propan-2-ilsulfamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

25 Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 39** y **53**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 744; ácido, HPLC t_R = 1.10 min.

Intermedio 96**(3R)-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

30 Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **58**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 730; ácido, HPLC t_R = 1.58 min.

Intermedio 97**(3S)-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

35 Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **59**.

Intermedio 98**(2S)-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo**

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **62**.

40 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 730; ácido, HPLC t_R = 1.61 min.

Intermedio 99

(2S)-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoíl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **56**.

5 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 730; ácido, HPLC t_R = 1.57 min.

Intermedio 100

(2R)-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoíl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **54**.

10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 730; ácido, HPLC t_R = 1.57 min.

Intermedio 101

(2S)-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoíl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **55**.

15 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 730; ácido, HPLC t_R = 1.22 min.

Intermedio 102

4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoíl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **57**.

Intermedio 103

4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoíl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2,2-dimetil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **63**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 744; TFA, HPLC t_R = 0.38 min.

Intermedio 104

4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoíl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **64**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 696; ácido, HPLC t_R = 1.18 min.

Intermedio 105

4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoíl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **65**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 696; ácido, HPLC t_R = 1.58 min.

Intermedio 106

6-[2-((6-[4-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)etil]-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoíndol-4-sulfonamida

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **61**.

Intermedio 107

6-[2-((6-((3R)-3-((*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida

5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **71**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 697.6; ácido, HPLC t_R = 1.37 min.

Intermedio 108

6-[2-((6-((3S)-3-((*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida

10 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **70**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.28 - 0.31 (m, 1H), 0.41 - 0.48 (m, 2H), 0.59 - 0.64 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 1.17 - 1.20 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.92 - 1.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 3H), 11.62 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 697.3; TFA, HPLC t_R = 1.47 min.

15 **Intermedio 109**

6-[2-((6-((4R)-4-((*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **69**.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.26 - 0.31 (m, 1H), 0.42 - 0.45 (m, 2H), 0.60 - 0.65 (m, 1H), 0.74 (s, 9H), 1.16 - 1.18 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.39 (dd, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H), 3.66 - 3.71 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.59 - 4.63 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.94 (m, 3H), 11.61 (s, 1H). (1H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 697.35; TFA, HPLC t_R = 1.28 min.

Intermedio 110

25 **6-[2-((6-((2S)-2-((*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida**

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **67**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 711.35; TFA, HPLC t_R = 1.31 min.

Intermedio 111

30 **6-[2-((6-((2R)-2-((*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida**

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 32** y **68**.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 711.35; TFA, HPLC t_R = 1.31 min.

Intermedio 112

35 **6-[2-((6-((3S)-3-((*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida**

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 39** y **68**.

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.15 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.97 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.55 (d, 3H), 1.93 - 1.98 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.99 - 4.04 (m, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.63 - 4.68 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 5.13 (p, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.63 (s, 1H). (2H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 753.5; FA, HPLC t_R = 2.03 min.

Intermedio 113

3-(6-Bromopiridin-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo

5 Se añadió una solución de dicarbonato de di-*t*-butilo (748 mL) lentamente a *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (757 mg) y 1-(6-bromopiridin-2-il)imidazolidin-2-ona (**Intermedio 75**, 750 mg) en DCM (10 mL). Se agitó la mezcla resultante a 20 °C durante 10 h.

10 La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con DCM (25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en éter de petróleo, para obtener el compuesto del subtítulo (1.0 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.49 (s, 9H), 3.77 - 3.81 (m, 2H), 3.87 - 3.91 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.17 (d, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 342.0; TFA, HPLC t_R = 1.41 min.

Intermedio 114

15 3-[6-[(4-Metil-5-{7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il]-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Preparado mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Intermedio 92** utilizando los **Intermedios 37** y **113**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.50 (s, 9H), 1.54 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.54 (d, 3H), 3.86 (dd, 2H), 4.21 (dd, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 5.12 (p, 1H), 6.74 - 6.76 (m, 1H), 7.18 (c, 1H), 7.72 - 7.73 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).

20 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 696.4; FA, HPLC t_R = 1.42 min.

Intermedio 115

1-(6-((4-Metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo método que el **Intermedio 90** pero utilizando el **Intermedio 66**.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.02 - 2.13 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 11.18 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 275; pH3, HPLC t_R = 1.23 min.

Intermedio 116

2,4-Dicloro-6-[[[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]metil]fenol

30 Se disolvió 3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído (16.10 g) en metanol (322 mL). Se añadió (S)-1-ciclopropiletilamina (9.62 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la mezcla se enfrió después hasta 0 °C. Después de 15 min, se añadió borohidruro de sodio (1.276 g) en porciones en 10 min. Una vez finalizada la adición, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (644 mL), la mezcla se agitó durante 1 h, y después el sólido se recogió y se lavó con más agua para obtener el compuesto del título (20.02 g) como un sólido blanco.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 260/262; CAL, HPLC t_R = 2.91 min

35 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 27°C) 0.06 - 0.15 (1H, m), 0.21 - 0.32 (1H, m), 0.46 - 0.63 (2H, m), 0.69 - 0.82 (1H, m), 1.23 (3H, d), 1.89 2.13 (1H, m), 3.95 4.15 (2H, m), 6.87 (1H, dd), 7.23 (1H, d).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃, 27°C) 153.0, 128.0, 125.9, 124.9, 122.8, 121.4, 57.9, 49.5, 19.8, 16.8, 4.5, 1.7.

Intermedio 117

40 **Sal del ácido trifluorosulfónico de trifluorometanosulfonato de [2,4-dicloro-6-[[[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]metil]fenilo]**

Se disolvió 2,4-dicloro-6-[[[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino]metil]fenol (intermedio 116, 2.54 g) en diclorometano (51 mL). Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1.73 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 75 min. Se añadió heptano (50 mL) y el sólido resultante se recogió para obtener el compuesto del título (4.54 g) como un sólido blanco.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 392/394; CAL, HPLC t_R = 5.03 min

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) 0.27 - 0.37 (1H, m), 0.49 - 0.57 (1H, m), 0.66 (2H, dddd), 0.91 - 1.04 (1H, m), 1.35 (3H, d), 2.77 (1H, s), 4.25 - 4.53 (2H, m), 7.95 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.91 (2H, s).

¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) -77.78, -71.97.

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) 141.7, 134.5, 132.2, 131.3, 130.4, 128.6, 123.2, 120.0, 116.8, 113.6, 60.0, 42.5, 17.7, 13.6, 6.0, 2.5.

10 Intermedio 118

5,7-Dicloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Se disolvieron la sal del ácido trifluorosulfónico de trifluorometanosulfonato de [2,4-dicloro-6-[[[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino]metil]fenol] (**Intermedio 117**, 9.00 g) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (377 mg), acetato de paladio (II) (184 mg) en MeCN (72 mL). Se añadió trietilamina (7.52 mL). Los recipientes se sometieron a una atmósfera de monóxido de carbono (2 bar) y las mezclas se calentaron hasta 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se evaporó el disolvente. Se añadió TBME (41 mL) y la solución se lavó con agua (36 mL, 3 × 18 mL). Se añadió etanol (18 mL) y el disolvente se separó por destilación para obtener un volumen total de ca. 20 mL. Se añadió etanol (45 mL) y el disolvente se separó por destilación para obtener un volumen total de 32 mL. Se añadió etanol (13 mL) seguido de agua (68 mL) en 10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 min más, y después el sólido precipitado se recogió y se lavó con agua dos veces para obtener el compuesto del título (3.57 g) como un sólido amarillo.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 270/272; CAL, HPLC t_R = 3.58 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) 0.19 - 0.28 (1H, m), 0.33 - 0.45 (2H, m), 0.49 - 0.64 (1H, m), 1.04 - 1.17 (1H, m), 1.27 (3H, d), 3.55 (1H, dc), 4.53 (2H, s), 7.64 (1H, d), 7.69 - 7.72 (1H, m).

¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) 163.5, 146.3, 136.4, 130.3, 128.9, 127.4, 122.9,

25 51.8, 45.0, 18.0, 15.5, 3.9, 3.4.

Intermedio 119

5-Cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-(metilsulfanil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Se disolvió 5,7-dicloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermedio 118**, 0.65 g) en dioxano (6.5 mL) y se desgasificó exhaustivamente. Se añadió tiometóxido de sodio (0.19 g) y el matraz se volvió a desgasificar. La solución se calentó a reflujo durante 7 h y después se dejó enfriar. Se añadió agua (13 mL), y la suspensión resultante se enfrió sobre hielo durante 1 h y después se filtró. El sólido recogido se secó para obtener el compuesto del título (0.66 g).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 282/284; CAL, HPLC t_R = 3.75 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 0.15 0.27 (1H, m), 0.31 0.45 (2H, m), 0.5 0.6 (1H, m), 1.02 - 1.15 (1H, m), 1.25 (3H, d), 2.46 (3H, s), 3.45 3.55 (1H, m), 4.50 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.38 7.41 (1H, m).

35 ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 165.7, 144.8, 140.0, 136.6, 126.6, 121.8, 118.7,

51.5, 45.4, 18.0, 15.6, 13.1, 3.8, 3.3.

Preparación alternativa del intermedio 119

Se siguió el mismo método general que el que se utilizó para el **Intermedio 119** con anterioridad pero partiendo de 5-cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-fluoroisoindolin-1-ona (105 mg) para obtener el compuesto del título (110 mg) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 0.15 0.27 (1H, m), 0.31 0.45 (2H, m), 0.5 0.6 (1H, m), 1.02 - 1.15 (1H, m), 1.25 (3H, d), 2.46 (3H, s), 3.45 3.55 (1H, m), 4.50 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.38 7.41 (1H, m).

¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 165.7, 144.8, 140.0, 136.6, 126.6, 121.8, 118.7,

51.5, 45.4, 18.0, 15.6, 13.1, 3.8, 3.3.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 282/284; CAL, HPLC t_R = 3.75 min

Intermedio 120

5-Cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

- 5 Se disolvió 5-cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermedio 119**, 0.68 g) en etanol (6.8 mL) y agua (0.68 mL), y se calentó hasta 50 °C. Se agitaron peroximonosulfato de potasio (2.2 g) y la mezcla resultante durante 280 min, y después se dejó enfriar. La reacción se desactivó mediante la adición de metabisulfito de sodio (0.71 g) en agua (7 mL) seguido de más agua (10 mL). La mezcla se agitó, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (0.69 g) como un sólido blanco.

- 10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 314/316; CAL, HPLC t_R = 2.89 min

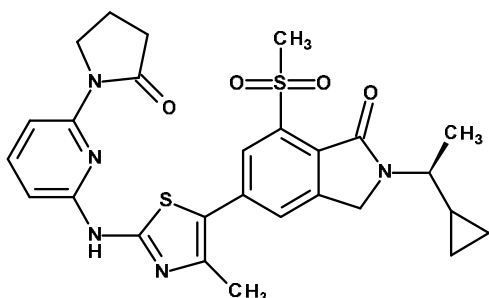
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 0.21 – 0.33 (1H, m), 0.35 – 0.49 (2H, m), 0.53 – 0.63 (1H, m), 1.1 – 1.21 (1H, m), 1.30 (3H, d), 3.51 – 3.7 (4H, m), 4.67 (2H, s), 7.94 (1H, d), 8.12 (1H, d).

¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 163.1, 147.1, 138.7, 136.0, 128.8, 128.2, 127.1, 52.2, 45.8, 43.0, 17.9, 15.4, 3.84, 3.43.

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



- 20 Se mezclaron 5-(2-amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermedio 33**, 150 mg), 1-(6-bromopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (**Intermedio 66**, 102 mg), precatalizador de XantPhos de 2.^a generación (68.1 mg), Xantphos (66.5 mg) y Na₂CO₃ (122 mg) en DMF (4 mL), y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta 125 °C durante 1 h en el reactor de microondas y se enfrió hasta TA. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con un gradiente de elución de 0 a 4% de MeOH en CH₂Cl₂ y después mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 μ, diámetro de 19 mm, longitud de 150 mm), utilizando mezclas con una polaridad decreciente de agua (que contenía 0.5% de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes para obtener el compuesto del título (95 mg) como un sólido amarillo.

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.33 (m, 1H), 0.40 - 0.47 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.10 - 1.22 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.11 (p, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.65 (s, 4H), 4.25 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).

- 30 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 552.2; TFA Sistema 2, HPLC t_R = 1.90 min.

- El residuo sólido puro (69 mg) se suspendió en una mezcla de etanol y agua (3:1, 1.4 mL), y esta suspensión se agitó en un intervalo de temperaturas como el que se indica a continuación: 110 °C (4 × 30 min dejando enfriar hasta temperatura ambiente); 110 °C (60 min), 90 °C (60 min), 80 °C (60 min) y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió y se secó para obtener el compuesto del título (64 mg) que se comprobó por DRXP que era cristalino y en la **Figura 1** se muestra un difractograma típico. En las **Tablas 1** y **2** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 1. Cinco picos característicos para el Ejemplo 1, forma B

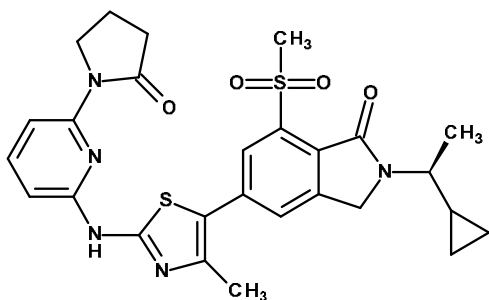
°2-theta	Intensidad relativa
7.9	vs
12.7	m
13.6	m
17.6	w
22.0	vs

Tabla 2. Picos característicos para el Ejemplo 1, forma B

°2-theta	Intensidad relativa
6.4	w
7.9	vs
9.3	w
9.8	vw
11.3	w
12.0	vw
12.7	m
13.6	m
15.8	w
16.5	w
17.6	w
18.4	vw
18.9	w
20.5	vw
21.2	w
22.0	vs
22.7	vw
27.1	w
28	w
28.3	w
29.2	w

Ejemplo 1, Método alternativo

2-[(1S)-1-Ciclopropyletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se introdujeron 5-bromo-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermedio 86**, 8.88 g), 1-(6-((4-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (**Intermedio 115**, 6.73 g), dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (0.465 g) y carbonato de cesio (17.06 g). Se añadió DMF (95 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C durante 2 h 50 min, a continuación se añadió más 5-bromo-2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (228 mg) y la mezcla se calentó durante una hora más. La mezcla se dejó enfriar durante 30 min y se añadió agua (160 mL). La mezcla se enfrió hasta 7-8 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 15 min y después se recogió el sólido, se lavó dos veces con agua (2 x 25 mL) y el sólido rojizo se secó al aire con succión durante dos horas. El sólido se lavó con heptano (100 mL), a continuación se disolvió en 150 mL de DCM:MeOH 9:1 y se trató con (SiliaMetS Thiol, carga de 1.42 mmol/g, 3 g); la suspensión se agitó lentamente durante 1 h tras lo cual se añadió carbón (3.5 g) y se continuó agitando durante la noche.

La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice (eluido con 200 mL de DCM:MeOH 9:1) y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se suspendió en metanol (120 mL) y la suspensión se calentó hasta 50 °C durante la noche. El sólido se recogió y después se suspendió en metanol (120 mL) a 50 °C durante la noche. El sólido se recogió, se lavó con metanol (50 mL) y a continuación heptano (50 mL), y después se disolvió en metanol: DCM (1:9, 120 mL). Se añadió metanol (120 mL) y el volumen se redujo hasta ca. 120 mL; la suspensión resultante se agitó durante 24 h a 50 °C. El sólido se recogió, se lavó con metanol (50 mL) y se secó para obtener el compuesto del título (10.0 g) como un sólido amarillo.

Se comprobó por DRXP que el producto sólido era cristalino y en la **Figura 2** se muestra un difractograma típico. En las **Tablas 3 y 4** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 3. Cinco picos característicos para el Ejemplo 1, forma A

°2-theta	Intensidad relativa
8.4	s
14.5	s
16.9	vs
19.5	m
24.7	s

Tabla 4. Picos característicos para el Ejemplo 1, forma A

°2-theta	Intensidad relativa
7.2	w
8.4	s
8.7	s
11.3	vw
14.5	s
15.0	w

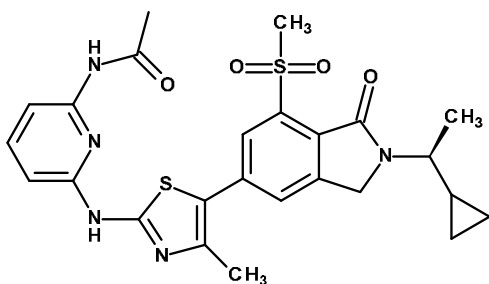
15.1	m
16.9	vs
17.3	m
18.0	w
18.9	m
19.5	m
21.9	m
22.2	s
22.7	s
23.1	w
23.5	w
24.7	s
25.5	w

Ejemplo 1, preparación alternativa 2

Se combinaron carbonato de cesio (0.56 g), 1-(6-((4-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (**Intermedio 115**, 0.22 g), 5-cloro-2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermedio 120**, 0.25 g) y Pd-118 (0.015 g) en DMF (2.5 mL), y la mezcla se desgasificó exhaustivamente. La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 140 min y después se dejó enfriar. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se agitó durante 75 min antes de recoger el sólido precipitado para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 2

N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonyl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}acetamida



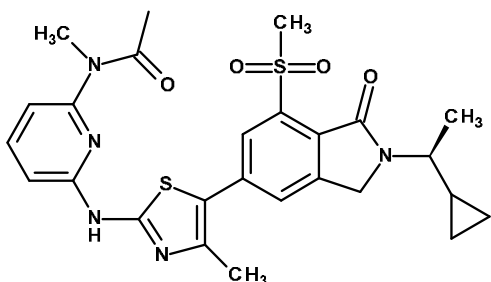
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y N-(6-bromo-2-piridil)acetamida.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27 - 0.32 (m, 1H), 0.39 - 0.49 (m, 2H), 0.56 - 0.66 (m, 1H), 1.14 - 1.22 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.58 - 3.68 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.64 - 7.70 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 11.43 (s, 1H).

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 526.2; TFA, HPLC t_R = 1.74 min.

Ejemplo 3

N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonyl)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-N-metilacetamida



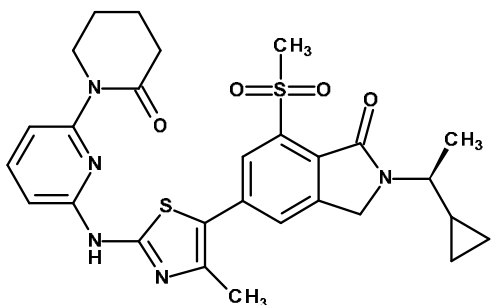
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y *N*-(6-bromo-2-piridil)-*N*-metilacetamida.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.31 (m, 1H), 0.39 - 0.48 (m, 2H), 0.55 - 0.66 (m, 1H), 1.13 - 1.19 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.60 - 3.67 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 540.3; TFA Sistema 2, HPLC t_R = 1.79 min.

Ejemplo 4

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



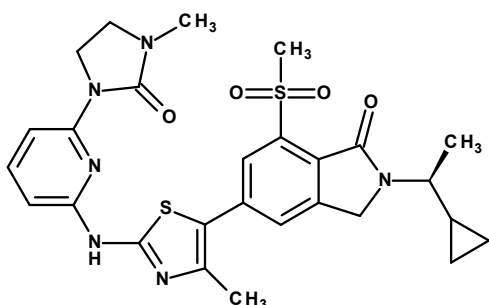
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y el **Intermedio 73**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24 - 0.33 (m, 1H), 0.36 - 0.51 (m, 2H), 0.57 - 0.63 (m, 1H), 1.15 - 1.18 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 1.83 - 2.00 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.51 - 2.52 (m, 2H), 3.60 - 3.64 (m, 4H), 4.06 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.62 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 566.2; ácido, HPLC t_R = 1.87 min.

Ejemplo 5

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y el **Intermedio 51**.

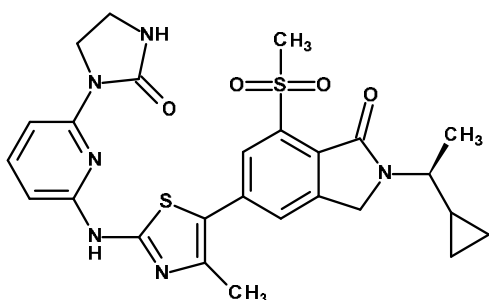
5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25 - 0.30 (m, 1H), 0.38 - 0.47 (m, 2H), 0.57 - 0.64 (m, 1H), 1.12 - 1.20 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.59 - 3.67 (m+s, 4H), 4.20 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 11.45 (s, 1H).

m/z (ES+, pH3) = 567 (M+H) $^+$, HPLC t_R = 1.99 min.

m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 567; ácido, HPLC t_R = 1.87 min.

Ejemplo 6

10 **2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**



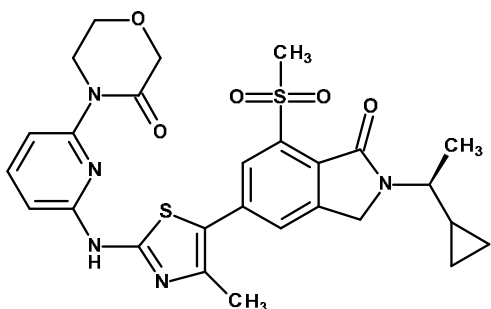
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y el **Intermedio 75**.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.22 - 0.33 (m, 1H), 0.36 - 0.50 (m, 2H), 0.55 - 0.68 (m, 1H), 1.14 - 1.19 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.61 - 3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.47 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 553; ácido, HPLC t_R = 1.73 min.

Ejemplo 7

20 **2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**



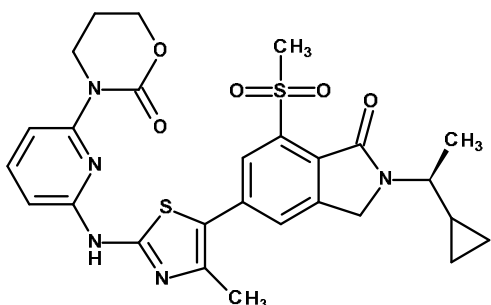
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y el **Intermedio 50**.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.25 - 0.29 (m, 1H), 0.39 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.14 - 1.18 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.61 - 3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.05 - 4.09 (m, 2H), 4.16 - 4.19 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.05 (s, 2H), 11.66 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 568; ácido, HPLC t_R = 1.83 min.

Ejemplo 8

10 **2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**



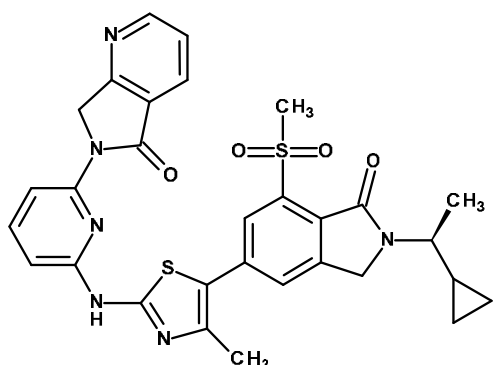
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y el **Intermedio 74**.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.39 - 0.48 (m, 2H), 0.55 - 0.68 (m, 1H), 1.13 - 1.30 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.15 - 2.26 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.61 - 3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.05, (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.34 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 568; ácido, HPLC t_R = 1.78 min.

Ejemplo 9

20 **6-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}amino)piridin-2-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona**



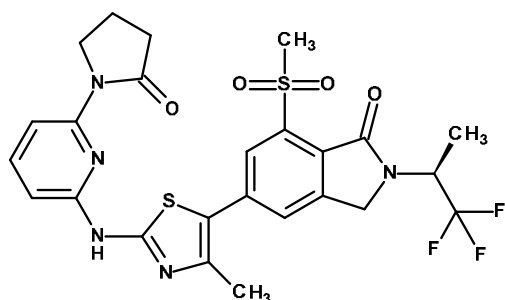
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 33** y el **Intermedio 72**.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.28 - 0.31 (m, 1H), 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 1H), 1.16 - 1.23 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.06 (m, 3H), 8.22 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H), 11.65 (s, 1H).

m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 601.2; TFA, HPLC t_R = 1.97 min.

Ejemplo 10

10 **5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 34** y el **Intermedio 66**.

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52 (d, 3H), 2.11 (p, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.07 - 5.13 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 11.59 (s, 1H).

m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 580.1; ácido, HPLC t_R = 1.94 min.

Se comprobó por DRXP que el residuo sólido era cristalino y en la **Figura 3** se muestra un difractograma típico. En las **Tablas 5 y 6** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 5. Cinco picos característicos para el Ejemplo 10

$^{\circ}2\text{-theta}$	Intensidad relativa
5.4	vs
9.0	s
10.8	s

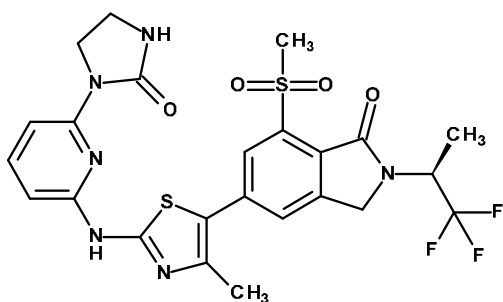
16.3	s
18.1	vs

Tabla 6. Picos característicos para el **Ejemplo 10**

°2-theta	Intensidad relativa
5.4	vs
9	s
9.5	w
10.8	s
14.1	m
15.4	s
16.1	m
16.3	s
18.1	vs
19.1	m
20.2	m
21.8	s
25.3	s
30.4	s

Ejemplo 11

5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



5

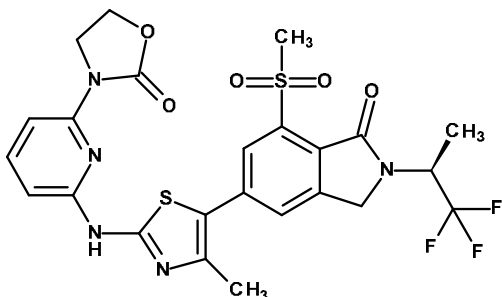
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 34** y el **Intermedio 75**.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.04 - 5.15 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.50 (s, 1H).

10 m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 581.1; ácido, HPLC t_R = 1.77 min.

Ejemplo 12

5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



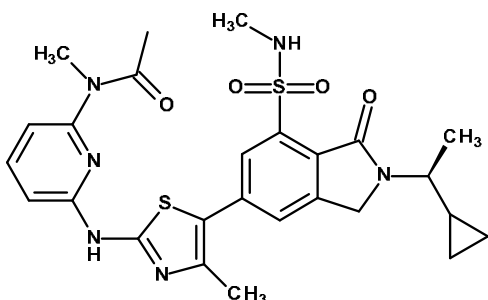
5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 76**.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.39 - 4.55 (m, 4H), 4.61 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.07 - 5.15 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 11.64 (s, 1H).

m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 582.1; ácido, HPLC t_R = 1.95 min.

Ejemplo 13

10 **N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}amino]piridin-2-il}-N-metilacetamida**



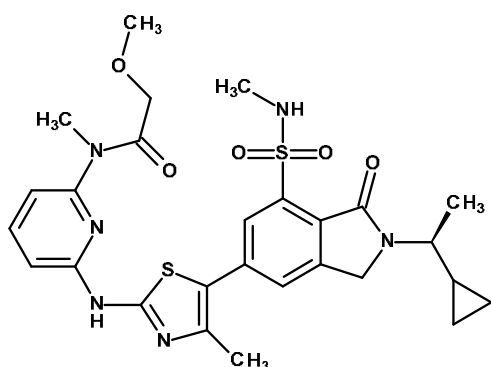
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y *N*-(6-bromo-2-piridil)-*N*-metilacetamida.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.24 - 0.34 (m, 1H), 0.41 - 0.48 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.14 - 1.19 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.52 (d, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.60 - 3.72 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.61 (c, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.71 (s, 1H).

m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 555.2; ácido, HPLC t_R = 1.93 min.

Ejemplo 14

20 **N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}amino]piridin-2-il}-2-metoxi-N-metilacetamida**



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 78**.

5 El producto inicial (306 mg) se suspendió en acetonitrilo (4 mL) y se calentó a 55 °C durante 66 h, a continuación a 50 °C durante 24 h, a continuación a 40 °C durante 24 h y a continuación a 30 °C durante 24 h y por último a temperatura ambiente durante 24 h. El producto se recogió y se secó para obtener el compuesto del título (282 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.14 - 1.19 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.61 (c, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 11.70 (s, 1H) (3H ocultos).

10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 585.5; ácido, HPLC t_R = 1.21 min.

Se comprobó por DRXP que el residuo sólido era cristalino y en la **Figura 4** se muestra un difractograma típico. En las **Tablas 7 y 8** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 7. Cinco picos característicos para el Ejemplo 14

°2-theta	Intensidad relativa
5.0	m
11.8	vs
14.8	m
17.4	m
23.6	s

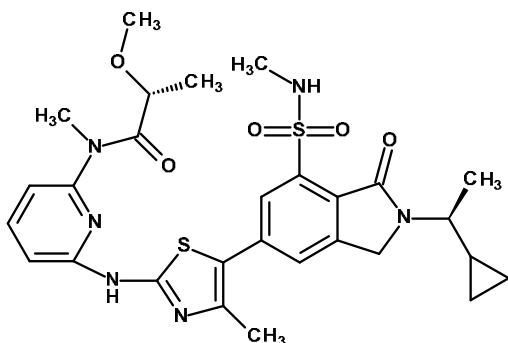
Tabla 8. Picos característicos para el Ejemplo 14

°2-theta	Intensidad relativa
5.0	m
11.8	vs
14.0	w
14.8	m
15.8	w
16.4	m
17.4	m

18.4	w
19.1	w
20.4	m
21.7	m
23.6	s
24.1	m
25.3	w

Ejemplo 15

(2R)-N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metoxi-N-metilpropanamida



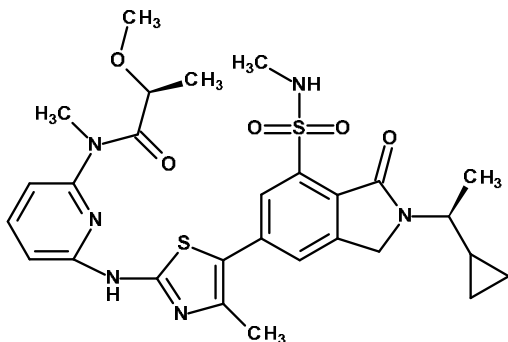
- 5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 83**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.43 - 0.50 (m, 2H), 0.58 - 0.65 (m, 1H), 1.18 (d, 3H), 1.17 - 1.19 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.57 - 3.74 (m, 1H), 4.19 (c, 1H), 4.77 (s, 2H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.61 (c, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

- 10 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 599.2; ácido, HPLC t_R = 1.72 min.

Ejemplo 16

(2S)-N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metoxi-N-metilpropanamida



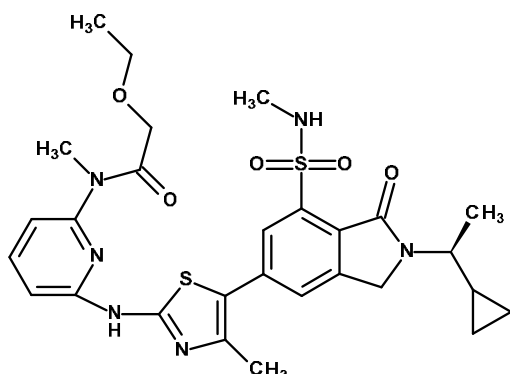
- 15 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 80**.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.22 - 0.36 (m, 1H), 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.54 - 0.68 (m, 1H), 1.18 (d, 3H), 1.16 - 1.20 (m, 1H) 1.33 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.57 - 3.73 (m, 1H), 4.19 (c, 1H), 4.77 (s, 2H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.61 (c, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 11.77 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 599.2; ácido, HPLC t_R = 1.96 min.

5 Ejemplo 17

***N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-etoxi-*N*-metilacetamida**



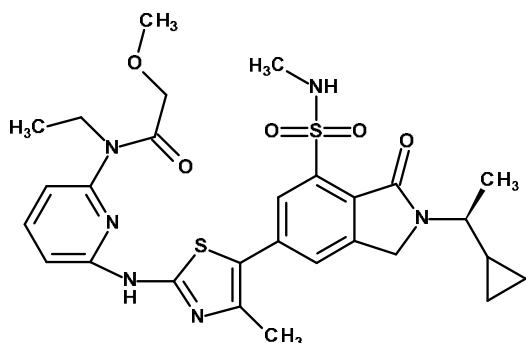
10 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 84**.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27 - 0.33 (m, 1H), 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.58 - 0.66 (m, 1H), 0.98 (t, 3H), 1.16 - 1.20 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.38 (c, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.61 (c, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (d, 1H). 4H ocultos.

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 599.2; ácido, HPLC t_R = 2.00 min.

15 Ejemplo 18

***N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-*N*-etil-2-metoxiacetamida**



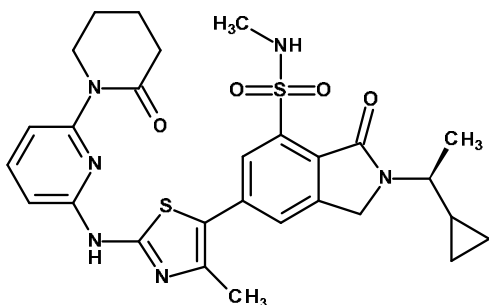
20 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 79**.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.26 - 0.30 (m, 1H), 0.39 - 0.47 (m, 2H), 0.60 - 0.64 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 1.16 - 1.20 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.58 - 3.67 (1H, m), 3.89 (c, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.60 (c, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 11.74 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 599.2; ácido, HPLC t_R = 1.99 min.

Ejemplo 19

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



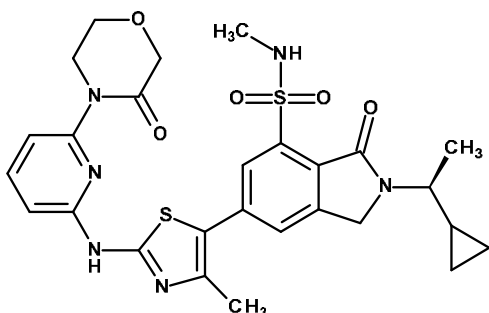
- 5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 73**.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.60 - 0.64 (m, 1H, m), 1.16 - 1.22 (m, 1H, m), 1.33 (d, 3H, d), 1.84 - 1.96 (m, 4H, m), 3.62 - 3.68 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.57 (c, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 11.62 (s, 1H). 8H ocultos.

- 10 m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 581.5; TFA, HPLC t_R = 2.00 min.

Ejemplo 20

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



- 15 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 53**.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25 - 0.32 (m, 1H), 0.38 - 0.49 (m, 2H), 0.57 - 0.65 (m, 1H), 1.13 - 1.21 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.51 (d, 3H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 4.05 - 4.09 (m, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.65 (s, 1H).

- 20 m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 583.2; TFA, HPLC t_R = 1.97 min.

Se comprobó por DRXP que el residuo sólido era cristalino y en la **Figura 5** se muestra un difractograma típico de la Forma A. En las **Tablas 9** y **10** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 9. Cinco picos característicos para el Ejemplo 20, Forma A

$^{\circ}2$ -theta	Intensidad relativa
6.5	vs

8.9	vw
12.8	w
15.2	m
21.9	m

Tabla 10. Picos característicos para el Ejemplo 20, Forma A

$^{\circ}2\text{-theta}$	Intensidad relativa
6.5	vs
8.9	vw
12.8	w
15.2	m
17.8	w
21.9	m
22.2	m
26.2	w
26.4	w

Se disolvió 2-[(1S)-1-ciclopropyletil]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida (**Ejemplo 20**, 1.00 g) en MeOH al 10%/DCM (15 mL), se añadieron 200 mg del captador de metales SiliaMetS® Thiol (1.34 mmol/g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, se filtró y el residuo sólido se lavó con 10% de MeOH/DCM. El filtrado amarillo resultante se hizo pasar por acción de la gravedad a través de una columna corta de 500 mg del captador de metales SiliaMetS® Thiol (1.34 mmol/g). La columna se lavó con varios volúmenes de MeOH al 10%/DCM para eluir todo el producto y se repitió este proceso. La solución resultante se filtró y se concentró. Se añadió MeCN al residuo y se evaporó, se trató con EtOH y se evaporó, se volvió a disolver en EtOAc y se evaporó lentamente hasta obtener 1 g de sólido amarillo.

El sólido se suspendió en EtOAc (3 mL) y se calentó hasta 70°C en un matraz sellado sin agitar pero removiendo suavemente para mezclar la suspensión, después se dejó reposar a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (3 mL) y se secó a presión reducida, a 40°C durante 3 días.

Se comprobó por DRXP que el residuo sólido era cristalino y en la **Figura 6** se muestra un difractograma típico de la Forma B. En las **Tablas 11** y **12** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 11. Cinco picos característicos para el Ejemplo 20, Forma B

$^{\circ}2\text{-theta}$	Intensidad relativa
7.9	m
12.7	s
17.6	vs
19.5	s
24.1	s

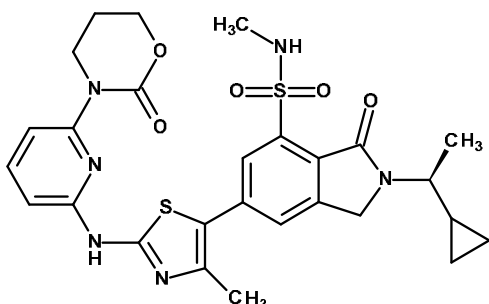
Tabla 12. Picos característicos para el Ejemplo 20, Forma B

$^{\circ}2\text{-theta}$	Intensidad relativa
--------------------------	---------------------

7.9	m
8.8	m
11.2	w
12.7	s
14.6	w
15.1	m
15.9	m
16	s
16.3	m
17.6	vs
18	m
18.4	w
19	w
19.5	s
21.3	m
22.4	m
23.8	s
24.1	s
25.5	m

Ejemplo 21

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



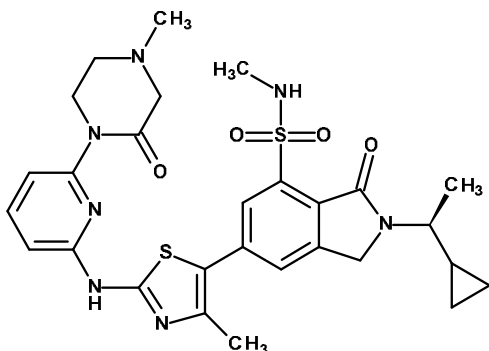
- 5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 74**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.30 (m, 1H), 0.37 - 0.50 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.14 - 1.18 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.19 (p, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.55 - 3.73 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.30 - 4.51 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.56 (c, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 11.62 (s, 1H). (3H ocultos).

- 10 m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 583.2; TFA, HPLC t_R = 1.91 min.

Ejemplo 22

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



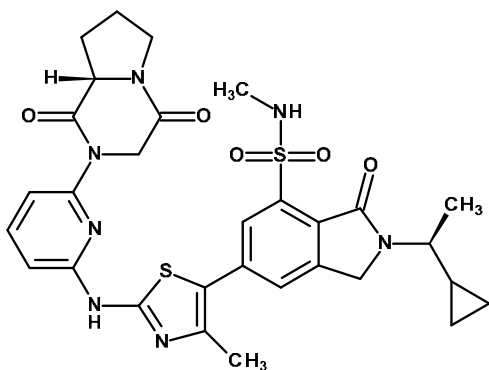
- 5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 52**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.29 (m, 1H), 0.37 - 0.49 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.15 - 1.19 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.79 - 2.83 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 4.07 - 4.11 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58 (c, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 11.63 (s, 1H) (3H ocultos).

- 10 m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 1.41 min.

Ejemplo 23

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-[2-({6-[(8aS)-1,4-dioxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]piridin-2-il]amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



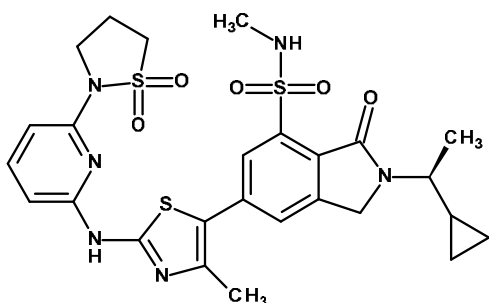
- 15 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 60**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.15 - 1.17 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 1.88 - 1.94 (m, 2H), 2.10 - 2.16 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.88 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 (c, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 11.68 (s, 1H). (4H ocultos).

- 20 m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 636.2; NH₄HCO₃, HPLC t_R = 3.16 min.

Ejemplo 24

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(2-[[6-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



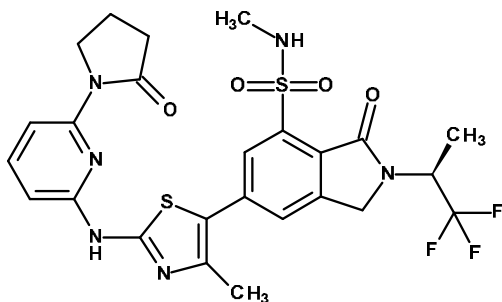
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 77**.

5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 0.26 – 0.30 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.56 - 0.64 (m, 1H), 1.14 – 1.18 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.42 - 2.47 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.57 (c, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.57 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 603.15$; HPLC (pH 3) $t_R = 1.84$ min.

Ejemplo 25

10 **N-Metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 37** y el **Intermedio 66**.

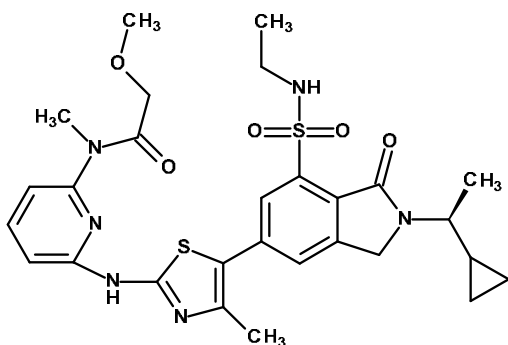
15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 (d, 3H), 2.10 (p, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 5.07 - 5.13 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.16 (c, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 11.59 (s, 1H). (3H ocultos).

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.44.

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 595.2$; TFA, HPLC $t_R = 2.04$ min.

Ejemplo 26

20 **N-[(5-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(etilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-N-metilacetamida**



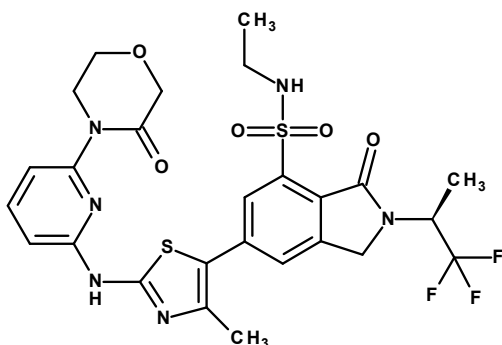
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 35** y el **Intermedio 78**.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.16 - 1.20 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 599.2; ácido, HPLC t_R = 2.01 min.

Ejemplo 27

10 **N-Etil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 38** y el **Intermedio 50**.

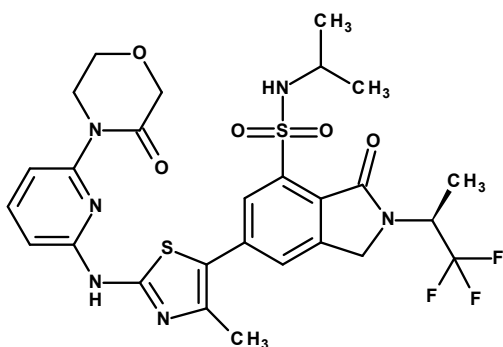
15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (t, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.87 - 2.95 (m, 2H), 4.06 (dd, 2H), 4.18 (dd, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 5.07 - 5.17 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 11.68 (s, 1H).

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.56.

m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 625.2; TFA, HPLC t_R = 2.08 min.

Ejemplo 28

20 **6-(4-Metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-N-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 39** y el **Intermedio 50**.

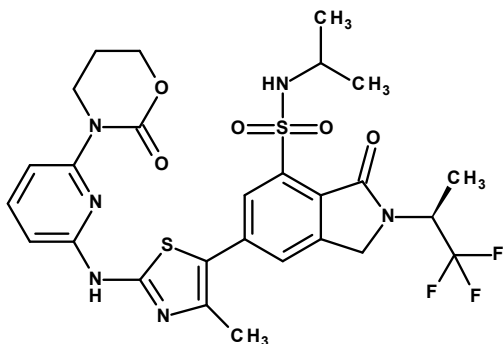
5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.54 (d, 3H), 3.24 - 3.34 (m, 1H), 4.07 (dd, dd, 2H), 4.18 (dd, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.07 - 5.17 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 11.70 (s, 1H). 3H ocultos.

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.65.

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 639.2; TFA, HPLC t_R = 2.15 min.

Ejemplo 29

10 **6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-N-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 39** y el **Intermedio 74**.

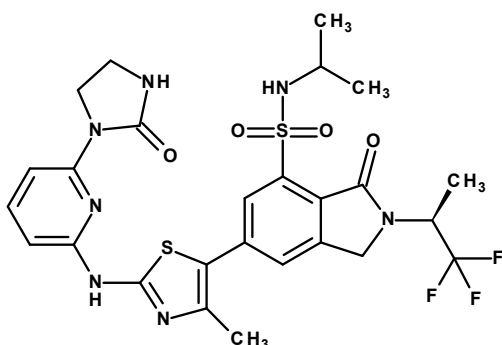
15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.16 - 2.23 (m, 2H), 3.25 - 3.33 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 11.67 (s, 1H). 3H ocultos.

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.66.

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 639.2; TFA, HPLC t_R = 2.11 min.

20 **Ejemplo 30**

6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-N-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 39** y el **Intermedio 75**.

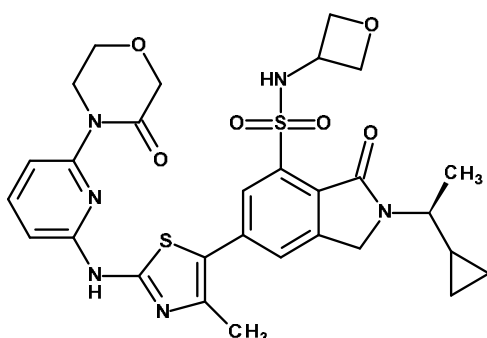
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.22 - 3.36 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 5.07 - 5.17 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.97 (s, 2H), 11.50 (s, 1H).

¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.65.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 624.2; TFA, HPLC t_R = 2.03 min.

Ejemplo 31

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 41** y el **Intermedio 50**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29 - 0.32 (m, 1H), 0.43 - 0.46 (m, 2H), 0.60 - 0.65 (m, 1H), 1.15 - 1.22 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 4.07 (dd, 2H), 4.18 (dd, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.35 - 4.40 (m, 2H), 4.41 - 4.48 (m, 1H), 4.52 - 4.57 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 11.70 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 625.2; TFA, HPLC t_R = 3.30 min.

Se comprobó por DRXP que el residuo sólido era cristalino y en la **Figura 7** se muestra un difractograma típico. En las **Tablas 13** y **14** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

20 **Tabla 13. Cinco picos característicos para el Ejemplo 31**

°2-theta	Intensidad relativa
5.6	vs
9.3	m

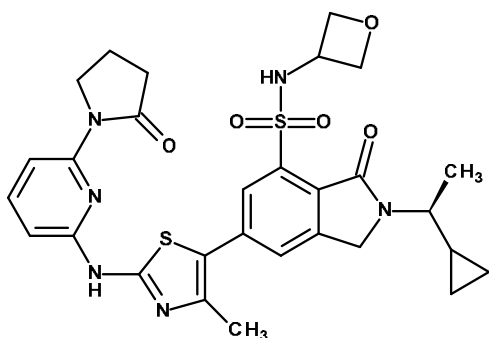
13.6	m
14.8	s
16.7	m

Tabla 14. Picos característicos para el Ejemplo 31

°2-theta	Intensidad relativa
5.6	vs
7.0	vw
9.3	m
11.1	w
12.7	vw
13.6	m
14.8	s
16.7	m
17.2	w
18.0	w
21.6	w
23.5	w

Ejemplo 32

2-[[1(S)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



5

Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 41** y el **Intermedio 66**.

10

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29 - 0.32 (m, 1H), 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (c, 1H), 1.17 - 1.24 (d, 1H), 1.34 (d, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.34 - 4.39 (m, 2H), 4.36 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.57 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.53 - 8.60 (m, 1H), 11.57 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 609.2; TFA, HPLC t_R = 1.97 min.

Se comprobó por DRXP que el residuo sólido era cristalino y en la **Figura 8** se muestra un difractograma típico. En las **Tablas 15** y **16** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 15. Cinco picos característicos para el Ejemplo 32

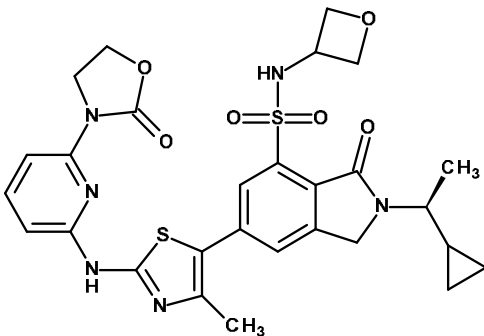
°2-theta	Intensidad relativa
5.6	vs
9.3	s
11.1	m
14.7	vs
16.7	s

Tabla 16. Picos característicos para el Ejemplo 32

°2-theta	Intensidad relativa
5.6	vs
7	vw
9.3	s
11.1	m
13.6	m
14.7	vs
16.7	s
17.2	w
18	w
21.4	w
24	w
25	w

5 **Ejemplo 33**

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 41** y el **Intermedio 76**.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.40 - 0.44 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.13 - 1.21 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.62 - 3.72 (m, 1H), 4.33 - 4.57 (m, 9H), 4.74 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 611.2; TFA, HPLC t_R = 1.97 min.

Se comprobó por DRXP que el residuo sólido era cristalino y en la **Figura 9** se muestra un difractograma típico. En las **Tablas 17** y **18** siguientes se enumeran las posiciones de picos característicos.

Tabla 17. Cinco picos característicos para el Ejemplo 33

$^{\circ}2\text{-theta}$	Intensidad relativa
7.1	vs
10.7	w
14.2	vs
16.5	m
25.5	s

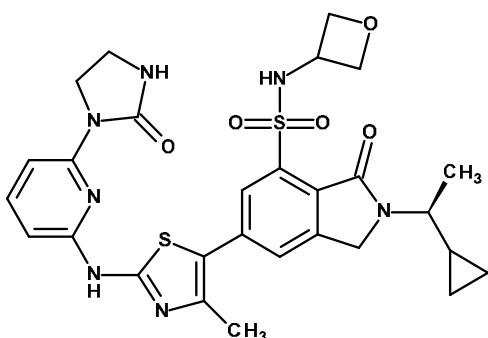
10 **Tabla 18. Picos característicos para el Ejemplo 33**

$^{\circ}2\text{-theta}$	Intensidad relativa
7.1	vs
8.1	m
8.8	m
8.9	w
10.7	w
13.3	m
14.2	vs
16.2	w
16.5	m
17.9	m
19.3	w
19.6	m
19.7	m
20.8	m
22.8	m
23.7	m
24.4	w

25.5	s
26.5	m
27.7	m

Ejemplo 34

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



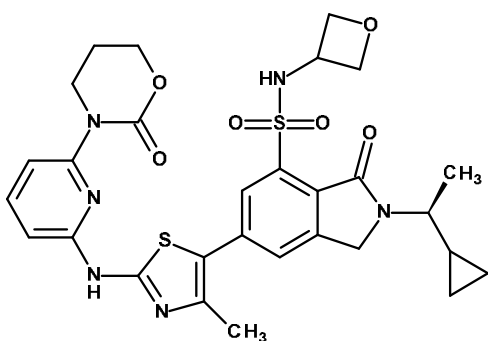
- 5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 41** y el **Intermedio 75**.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.26 - 0.31 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.63 (m, 1H), 1.14 - 1.23 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.64 - 3.69 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.56 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 11.46 (s, 1H).

- 10 m/z (ES $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 610.3; TFA, HPLC t_R = 1.80 min.

Ejemplo 35

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



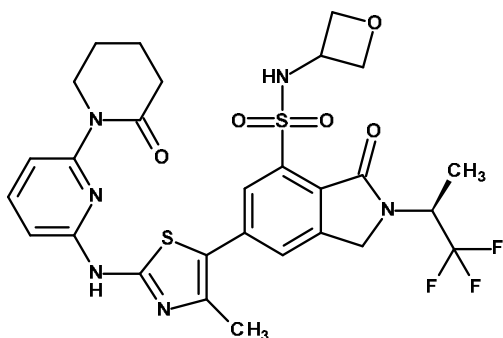
- 15 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 41** y el **Intermedio 74**.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29 - 0.32 (m, 1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.58 - 0.66 (m, 1H), 1.16 - 1.20 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 2.20 (p, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.34 - 4.46 (m, 5H), 4.52 - 4.47 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.55 - 8.58 (m, 1H), 11.66 (m, 1H).

- 20 m/z (ES $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 625.2; TFA, HPLC t_R = 1.89 min.

Ejemplo 36

6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



5 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 43** y el **Intermedio 73**.

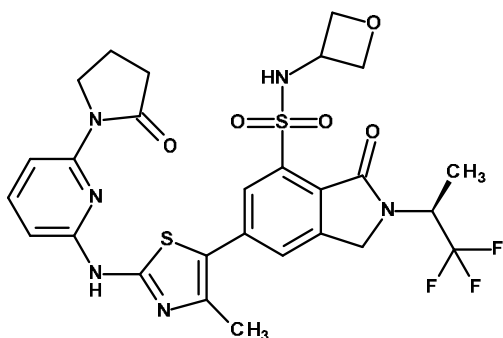
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.54 (d, 3H), 2.10 (p, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.36 - 4.42 (m, 2H), 4.46 - 4.58 (m, 3H), 4.63 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 5.06 - 5.18 (c, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 1H), 11.59 (s, 1H). 2H ocultos.

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.57.

10 m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 651.15; TFA, HPLC t_R = 1.95 min.

Ejemplo 37

6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



15 Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 43** y el **Intermedio 66**.

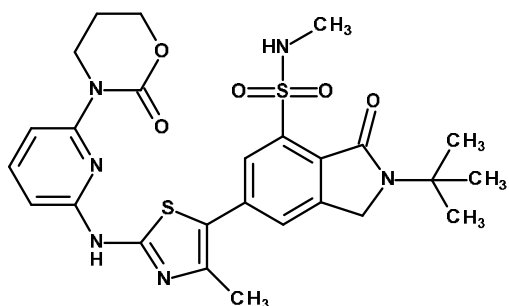
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.54 (d, 3H), 1.83 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.99 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.35 - 4.42 (m, 2H), 4.44 - 4.57 (m, 3H), 4.62 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 5.08 - 5.17 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.15 - 8.20 (m, 1H), 11.64 (s, 1H).

20 ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.40.

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 637.15; TFA, HPLC t_R = 1.98 min.

Ejemplo 38

2-tert-Butil-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



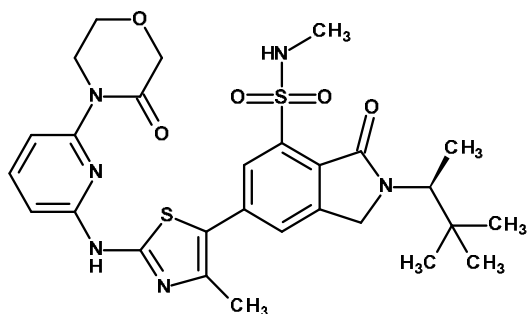
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 42** y el **Intermedio 74**.

5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 (s, 9H), 2.19 (p, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.35 - 4.40 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (c, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.90 (1H, d), 7.96 (1H, d), 11.63 (s, 1H). 3H ocultos.

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 571; ácido, HPLC t_R = 1.93 min.

Ejemplo 39

2-[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



10

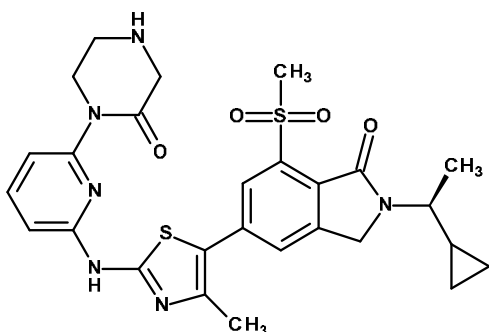
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 1** utilizando el **Intermedio 40** y el **Intermedio 74**.

$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (s, 9H), 1.27 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.01 - 4.09 (m, 2H), 4.14 - 4.19 (m, 2H), 4.22 (c, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.60 (dd, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 11.65 (s, 1H). 3H ocultos.

15 m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 599; pH3, HPLC t_R = 1.92 min.

Ejemplo 40

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



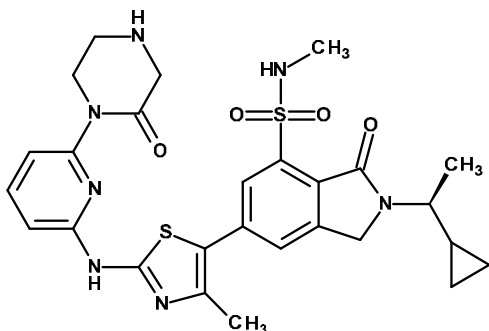
5 Se añadió BBR_3 (0.05 mL, 0.53 mmol) gota a gota a 4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (**Intermedio 93**, 120 mg, 0.17 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C en un periodo de 20 min. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (20 mL), se extrajo con DCM (3 × 20 mL), la capa acuosa se ajustó a pH = 9 con Na_2CO_3 saturado y se extrajo con DCM (10 mL × 3). El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 μ , diámetro de 19 mm, longitud de 150 mm), utilizando mezclas con polaridad decreciente de agua (que contenía 0.1% de FA) y MeOH como eluyentes para obtener el compuesto del título (25 mg) como un sólido amarillo.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.23 - 0.30 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.55 - 0.65 (m, 1H), 1.10 - 1.20 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.42 - 3.48 (m, 2H) 3.59 - 3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.32 (s, 2H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 567; ácido, HPLC t_R = 1.45 min.

Ejemplo 41

15 **2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



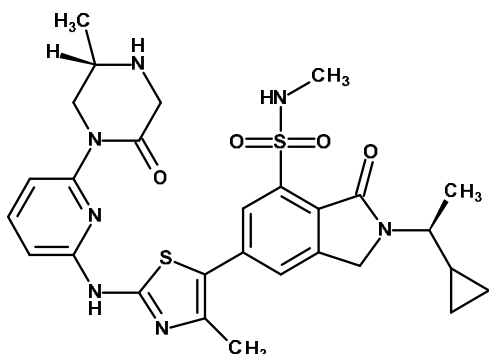
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 92**.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.15 - 1.21 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (c, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.64 (s, 1H).

m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 582; ácido, HPLC t_R = 2.51 min.

Ejemplo 42

25 **2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-({6-[(5S)-5-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



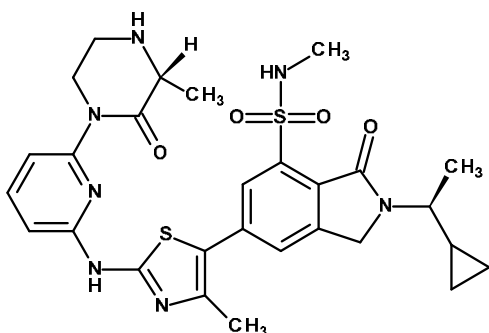
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 98**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.29 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.15 - 1.19 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.40 - 1.44 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.80 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.05 - 4.20 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (c, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.52 (s a, 1H), 11.72 (s a, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 596; base, HPLC t_R = 2.53 min.

Ejemplo 43

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-({6-[(3R)-3-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



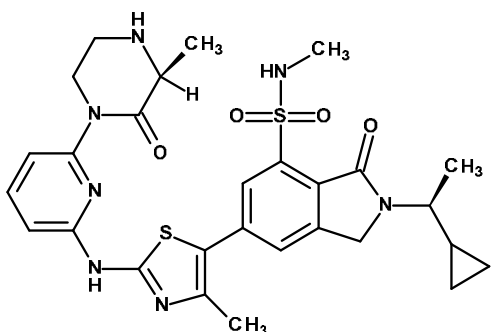
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 100**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.29 (m, 1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.15 - 1.19 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 3.16 - 3.25 (m, 1H), 3.51 - 3.58 (m, 1H), 3.59 - 3.69 (m, 1H), 4.03 - 4.11 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.57 (c, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.61 (s, 1H). (4H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 2.58 min.

Ejemplo 44

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-({6-[(3S)-3-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



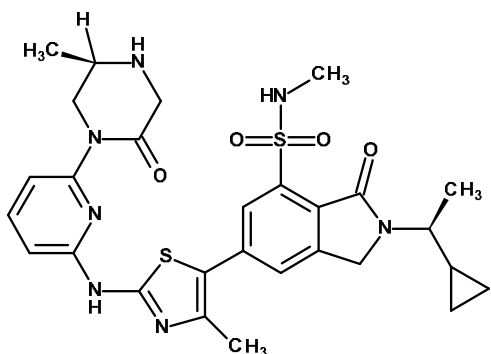
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 101**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.30 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.12 - 1.21 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.79 - 2.91 (m, 1H), 2.98 - 3.08 (m, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 1H), 4.03 - 4.10 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.57 (c, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.61 (s, 1H).

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 1.57 min.

Ejemplo 45

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-N-metil-6-[4-metil-2-({6-[(5R)-5-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



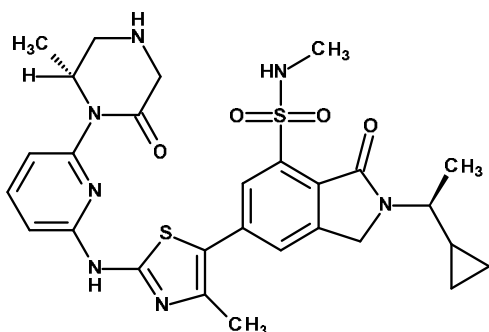
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 99**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.32 (m, 1H), 0.37 - 0.49 (m, 2H), 0.57 - 0.64 (m, 1H), 1.11 - 1.22 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 3.07 - 3.16 (m, 1H), 3.41 - 3.58 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.61 (c, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.62 (s, 1H). (3H ocultos).

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 1.58 min.

Ejemplo 46

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-N-metil-6-[4-metil-2-({6-[(2R)-2-metil-6-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



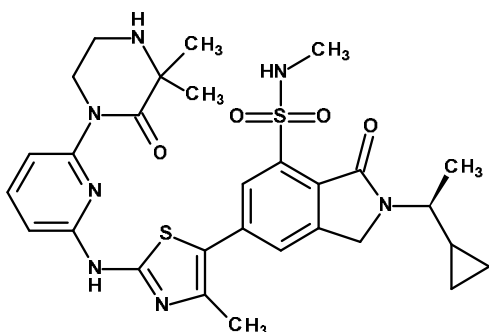
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 96**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.32 (m, 1H), 0.39 - 0.49 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 1H), 1.11 - 1.19 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.82 - 4.89 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.56 (c, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.34 (s, 1H) 11.66 (s, 1H). (3H ocultos).

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 1.56 min.

Ejemplo 47

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(2-[[6-(3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



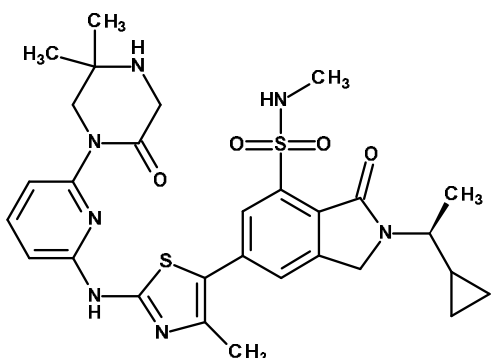
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 103**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27 - 0.31 (m, 1H), 0.39 - 0.47 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.10 - 1.22 (m, 1H), 1.32 - 1.33 (m, 9H), 2.49 (s, 3H), 2.57 - 2.71 (s, 1H), 3.10 - 3.16 (m, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (c, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.59 (s, 1H). (3H ocultos).

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 610.3; TFA, HPLC t_R = 1.60 min.

Ejemplo 48

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-(2-[[6-(5,5-dimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



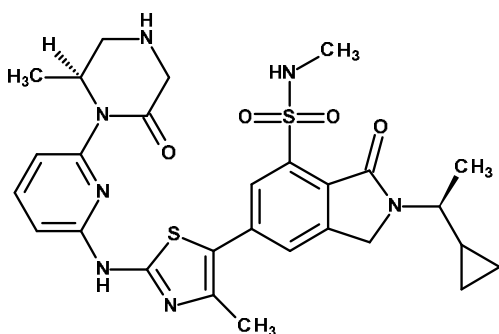
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 102**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28 - 0.32 (m, 1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.59 - 0.64 (dt, 1H), 1.13 - 1.22 (m, 8H), 1.33 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.61 (c, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.65 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 610; ácido, HPLC t_R = 1.61 min.

Ejemplo 49

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-({6-[(2S)-2-metil-6-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



10

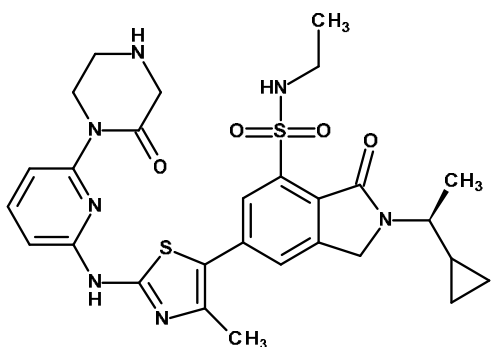
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 97**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.30 (m, 1H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.13 d, (3H), 1.12 - 1.19 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.92 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.86 (c, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.56 (c, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.67 (s, 1H). (4H ocultos).

15 m/z (ES+), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 1.58 min.

Ejemplo 50

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-etil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



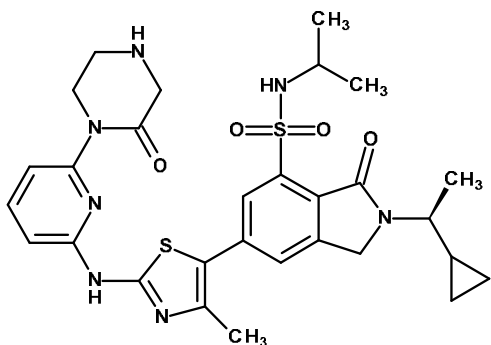
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 94**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.30 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.13 - 1.22 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.88 (p, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.63 (s, 1H). (1H ocultos).

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 1.64 min.

Ejemplo 51

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-N-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



10

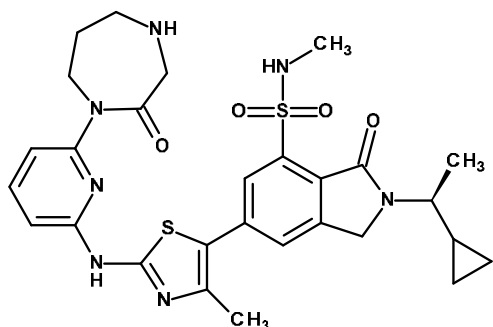
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 40** utilizando el **Intermedio 95**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.23 - 0.29 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.57 - 0.61 (m, 1H), 0.99 (d, 3H), 1.02 (d, 3H), 1.12 - 1.23 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.64 (s, 1H).

15 m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 610; ácido, HPLC t_R = 1.48 min.

Ejemplo 52

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



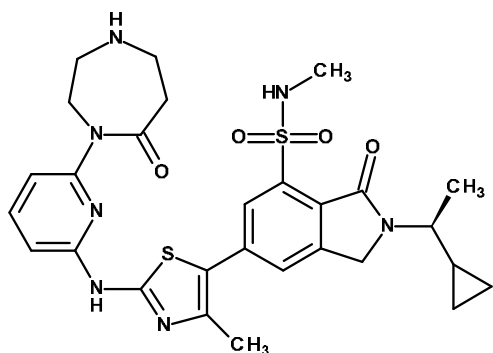
Se añadió TFA (1 mL, 12.98 mmol) a 4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 104**, 90 mg, 0.13 mmol) en DCM (5 mL) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se basicó con Na₂CO₃ saturado, y se extrajo con DCM (3 × 10 mL) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa: (Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; Fase móvil A: Agua (0.1% de FA), Fase móvil B: MeCN; Caudal: 30 mL/min; gradiente: de 20% de B a 27% de B en 7 min; 254/220 nm) para obtener la sal de FA del compuesto del título (13 mg) como un sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.29 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 0.94 - 1.00 (m, 1H), 1.10 - 1.24 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 1.97 - 2.07 (m, 2H), 2.93 - 3.01 (m, 2H), 3.58 - 3.70 (m, 3H), 4.21 - 4.31 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.34 (s a, 1H), 11.59 (s, 1H). (6H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 596; ácido, HPLC t_R = 1.58 min.

Ejemplo 53

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-N-metil-6-(4-metil-2-[(6-(7-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



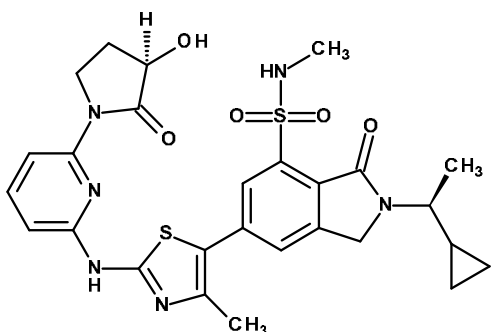
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 52** utilizando el **Intermedio 105**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.31 (m, 1H), 0.37 - 0.47 (m, 2H), 0.56 - 0.64 (m, 1H), 1.10 - 1.21 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.74 - 2.81 (m, 2H), 2.85 - 2.91 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 3.59 - 3.69 (m, 1H), 4.17 - 4.22 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.56 (c, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.63 (s, 1H). (4H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 596; base, HPLC t_R = 1.12 min.

Ejemplo 54

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-[2-[(6-[(3R)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



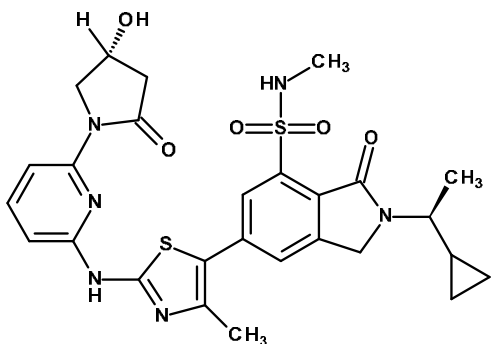
5 Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (324 mg, 2.01 mmol) a 6-[2-({6-[(3*R*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida (**Intermedio 107**, 140 mg) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 19 \times 150mm; Fase móvil A: Agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: de 33% de B a 55% de B en 8 min; 254/220 nm) para obtener el compuesto del título (40 mg) como un sólido amarillo.

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28 - 0.32 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.14 - 1.22 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.60 - 3.70 (m, 1H), 3.93 - 4.02 (m, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 5.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 11.56 (s a, 1H). (4H ocultos).

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 583; ácido, HPLC t_R = 1.83 min.

Ejemplo 55

2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-[2-({6-[(4*R*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida



15

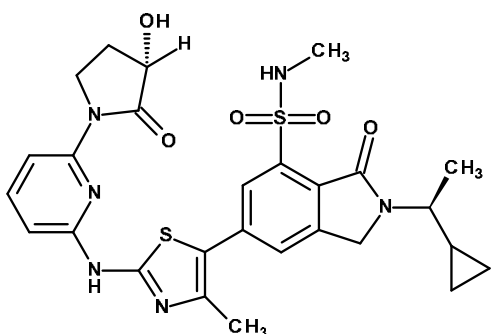
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 54** utilizando el **Intermedio 109**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.30 (1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.39 - 4.43 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (d, 1H). (5H ocultos).

20 m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 583.2; TFA, HPLC t_R = 2.82 min.

Ejemplo 56

2-[(1*S*)-1-Ciclopropiletil]-6-[2-({6-[(3*S*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida



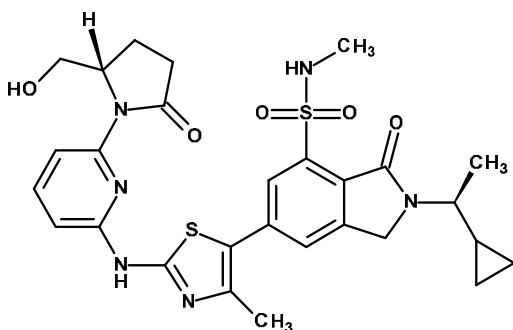
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 54** utilizando el **Intermedio 108**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.32 (m, 1H), 0.38 - 0.49 (m, 2H), 0.57 - 0.65 (m, 1H), 1.14 - 1.21 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.52 (d, 3H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.93 - 4.02 (m, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 5.78 (S muy ancho, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.58 (c, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 11.58 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 583.2; TFA, HPLC t_R = 1.83 min

Ejemplo 57

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[(2S)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



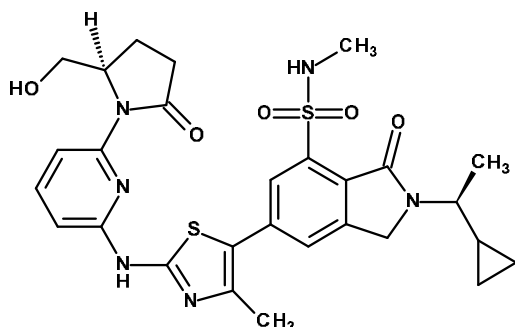
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 54** utilizando el **Intermedio 111**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.29 (m, 1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 1H), 1.13 - 1.19 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.06 - 2.28 (m, 2H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.71 - 2.84 (m, 1H), 3.60 - 3.76 (m, 2H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.99 (t, 1H), 5.01 - 5.07 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.55 (c, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 11.57 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 597; ácido, HPLC t_R = 1.85 min.

Ejemplo 58

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-({6-[(2R)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



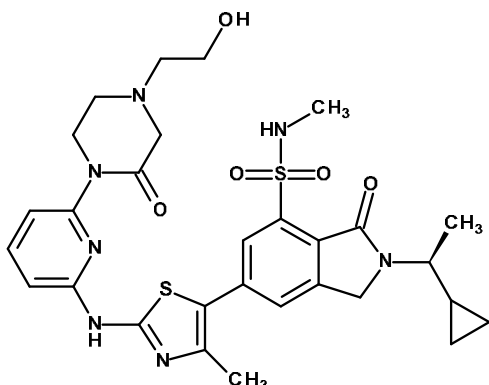
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 54** utilizando el **Intermedio 110**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.30 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 2H), 0.58 - 0.62 (s, 1H), 1.11 - 1.21 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 2.05 - 2.18 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.71 - 2.84 (m, 1H), 3.60 - 3.75 (m, 2H), 3.79 - 3.87 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.02 - 5.08 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 11.49 - 11.68 (s a, 1H). (3H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 597.1; NH₄HCO₃, HPLC t_R = 3.47 min.

Ejemplo 59

10 **2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-6-[2-({6-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



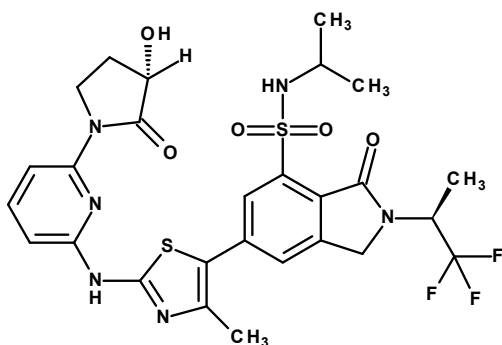
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 54** utilizando el **Intermedio 106**.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28 - 0.32 (m, 1H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.60 - 0.64 (m, 1H), 1.14 - 1.20 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.90 - 2.94 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.58 (c, 2H), 3.62 - 3.69 (1H, m), 4.08 - 4.11 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.02 (d, 1H). (6H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 626; ácido, HPLC t_R = 1.56 min.

Ejemplo 60

6-[2-({6-[3-(3-Hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-N-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 54** utilizando el **Intermedio 112**.

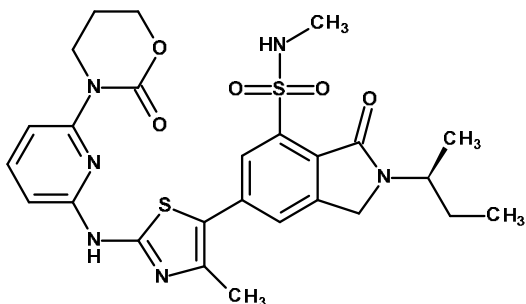
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.84 - 1.93 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.26 - 3.33 (m, 1H), 3.94 - 4.03 (m, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.12 (p, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.99 (s, 1H). (2H ocultos).

¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.65.

m/z (ES+), [M+H]⁺ = 639.2; TFA, HPLC t_R = 2.01 min.

Ejemplo 61

2-[(2*S*)-Butan-2-il]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida



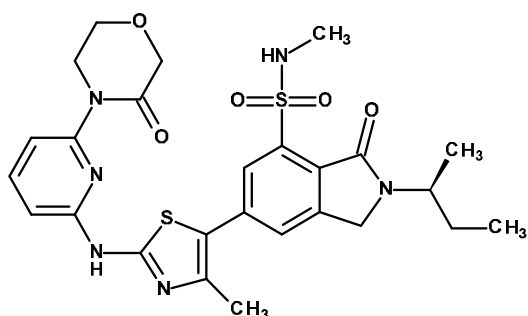
Se calentaron 6-bromo-2-[(2*S*)-butan-2-il]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida (**Intermedio 89**, 135 mg), 3-{6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-1,3-oxazinan-2-ona (**Intermedio 91**, 125 mg), acetato de paladio (II) (12 mg), carbonato de cesio (245 mg) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (31 mg) en DMF (5 mL) en un microondas a 110 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de una columna ultrarrápida de 5 g eluyendo con 50 mL de MeOH amoniacal al 5% en DCM. El eluyente se concentró para obtener un aceite de color café oscuro que se sometió a cromatografía eluyendo con 10-100% de EtOAc en Heptano. El producto resultante se purificó mediante RPHPLC para obtener el compuesto del título (80 mg)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (t, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.64 (p, 2H), 2.19 (p, 2H), 2.47 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 4.24 (c, 1H), 4.34 - 4.43 (m, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.58 (c, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 11.62 (s, 1H). (3H ocultos).

m/z (ES+), [M+H]⁺570; pH10 (long) HPLC t_R = 1.88.

Ejemplo 62

2-[(2*S*)-Butan-2-il]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida



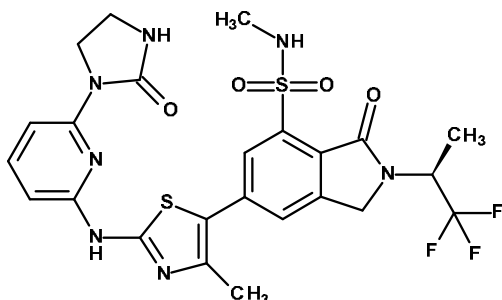
Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 61** utilizando el **Intermedio 89** y el **Intermedio 90**.

5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84 (t, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.64 (p, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.51 (d, 3H), 4.03 - 4.10 (m, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 4.21 - 4.27 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 11.65 (s, 1H).

m/z (ES+), MH+571; pH10, HPLC t_R = 1.16 min.

Ejemplo 63

10 **N-Metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida**



Preparada mediante el mismo método general que se ha descrito para el **Ejemplo 52** utilizando el **Intermedio 113**.

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.16 (c, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.49 (s, 1H).

m/z (ES+), [M+H] $^+$ = 596.1; TFA, HPLC t_R = 2.57 min.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de actividad enzimática para PI3K α , β , δ y humanas recombinantes.

20 La actividad de PI3K γ ((aa144-1102)-6His) y PI3K α , β , δ (6-His(p110- p85 α)) humanas recombinantes se determinó midiendo el nivel de ADP después de la fosforilación de DiC8-PIP2 utilizando un kit ADP-Glo TM comercializado de Promega. El ensayo se llevó a cabo en placas blancas de 384 pocillos de volumen bajo en un volumen final de 14 μl a TA. Las condiciones de ensayo contenían lo siguiente: tampón Tris 50 mM de pH 7.4, DTT 2.1 mM, MgCl $_2$ 3 mM, 0.05% de CHAPS, ATP 20 μM , DiC8-PIP2 80 μM y PI3K α , β , γ 1.2 nM o PI3K δ 0.6 nM. Los inhibidores potenciales se prepararon en DMSO y después se diluyeron en el ensayo hasta una concentración final que no superara un 1% (v/v) de DMSO. Se evaluó una serie de diluciones semilogarítmicas de 10 puntos de los inhibidores (concentración más alta normalmente de 0.1 μM para δ o γ y 33 μM para α o β) y se determinó la pCI50 utilizando una ecuación logística de 4 parámetros en una rutina de ajuste de curva no lineal. Rutinariamente, los inhibidores se preincubaron con 3 μl de enzima durante 15 min antes de la adición de 2 μl de mezcla de sustrato para una reacción enzimática de 60 min adicional. La fosforilación se detuvo con la adición de 3 μl de reactivo ADP-GloTM (disolución de parada), seguida de una incubación de 40 min. Antes de la detección

se añadieron 6 µl de Reactivo de Detección de Cinasa ADP-Glo™ y las placas se leyeron en un lector de microplacas utilizando un filtro de Luminiscencia. Todas las adiciones fueron seguidas por una paso corto de centrifugación.

Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 19** a continuación.

Tabla 19

Ejemplo	PI3Kδ Cl ₅₀ (nM)	PI3Kγ Cl ₅₀ (nM)	PI3Kα Cl ₅₀ (nM)	PI3Kβ Cl ₅₀ (nM)
1	0.7	0.9	55	1362
2	19.6	0.9	263	3727
3	1.4	0.8	127	1177
4		1.0	16	250
5	0.7	1.2	38	4708
6	0.7	0.8	23	219
7	1.4	0.9	57	688
8	1.2	1.3	23	324
9	2.7	1.0	11359	33300
10	0.6	0.9	78	575
11	1.2	0.8	54	291
12	1.6	0.9	300	4096
13	1.1	0.8	68	1573
14	0.4	0.9	80	724
15	1.2	1.0	89	1165
16	0.8	1.2	55	539
17	0.3	1.1	48	677
18	0.3	0.8	25	231
19	1.0	1.0	18	168
20	0.7	0.9	37	543
21	0.6	1.1	19	103
22	1.3	1.0	38	328
23	19.4	1.3	368	4885
24	0.4	0.9	42	897
25	0.7	1.1	70	505
26	0.5	1.1	110	562
27	0.7	0.9	65	178

ES 2 818 583 T3

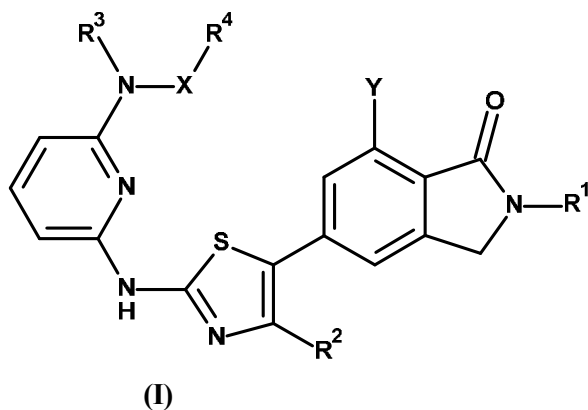
28	1.2	2.6	318	798
29	0.5	2.2	47	62
30	0.5	1.4	74	722
31	1.1	0.8	85	596
32	0.7	1.3	140	2055
33	1.4	1.2	472	3421
34	0.5	0.8	30	927
35	0.9	1.0	53	484
36	1.0	1.2	50	113
37	0.6	1.1	67	395
38	1.8	0.8	84	65
39	8.9	1.4	485	10424
40	1.7	1.6	104	729
41	0.9	1.3	72	298
42	0.8	1.0	69	286
43	1.0	1.0	40	284
44	1.5	1.2	72	518
45	1.0	0.8	33	257
46	0.8	1.0	24	123
47	4.4	1.3	97	824
48	0.7	1.5	19	199
49	2.6	1.9	87	800
50	0.8	1.4	54	271
51	1.1	1.5	134	415
52	18.9	22.5		
53	0.7	1.4	64	264
54	0.5	0.9	14	325
55	1.1	0.9	40	386
56	0.5	1.0	26	249
57	0.7	1.2	11	85
58	2.9	1.2	43	998
59	0.7	0.9	27	481
60	0.5	1.2	57	322

ES 2 818 583 T3

61	2.2	1.0	80	459
62	2.1	0.8	162	1152
63	0.7	1.2	32	274

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



donde

5 **X** es C(O) o SO₂;

Y es SO₂NHR⁵ o SO₂R⁶;

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄, donde dicho alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con ciclopropilo, 0, 1 o 2 CH₃ y 0, 1, 2 o 3 F;

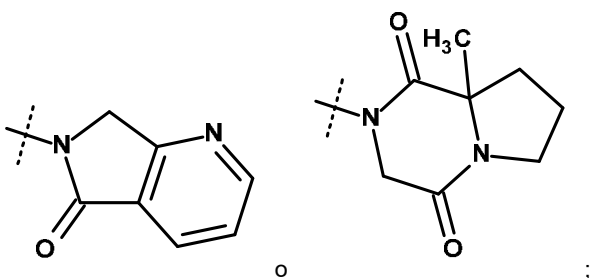
R² se selecciona de H o CH₃;

10 **R**³ se selecciona de H o alquilo C₁₋₃;

R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₃, donde dicho alquilo C₁₋₃ está sustituido opcionalmente con Oalquilo C₁₋₃; o

R³ y **R**⁴ junto con el átomo de N y **X** forman un anillo cicloheteroalquilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N u O, donde dicho anillo cicloheteroalquilo está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de CH₃, OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH; o

15 **R**³ y **R**⁴ junto con el átomo de N y **X** se seleccionan de



R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₃ u (oxetan-3-ilo);

R⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

X es C(O);

Y es SO₂NHR⁵ o SO₂R⁶;

R¹ se selecciona de alquilo C1-4, donde dicho alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con ciclopropilo, 0, 1 o 2 CH₃ y 0, 1, 2 o 3 F;

R² es CH₃;

5 **R**³ y **R**⁴ junto con el átomo de N y **X** forman un anillo cicloheteroalquilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N u O, donde dicho anillo cicloheteroalquilo está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de CH₃, OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH;

R⁵ se selecciona de alquilo C1-3 u (oxetan-3-ilo);

R⁶ se selecciona de alquilo C1-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 3. Un compuesto de acuerdo con ya sea la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde

Y es SO₂**R**⁶;

R³ y **R**⁴ junto con el átomo de N y **X** forman un anillo cicloheteroalquilo de 5 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N u O, donde dicho anillo cicloheteroalquilo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes seleccionados independientemente de CH₃, OH o CH₂OH;

15 **R**⁶ es CH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

R¹ es (1S)-1-ciclopropiletilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

R¹ es (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde

R³ y **R**⁴ junto con el átomo de N y **X** forman 2-oxopirrolidin-1-ilo;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. Un compuesto de fórmula **(I)** de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}acetamida,

30 *N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-*N*-metilacetamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,

35 2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,

- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 6-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona,
- 5 5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- 10 5-(4-Metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona,
- N*-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-*N*-metilacetamida,
- N*-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilacetamida,
- 15 (2*R*)-*N*-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilpropanamida,
- (2*S*)-*N*-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilpropanamida,
- 20 *N*-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(metilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-etoxi-*N*-metilacetamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 25 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-*N*-metil-6-(4-metil-2-[[6-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 30 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-((6-((8*a*S)-1,4-dioxohexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(2-[[6-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- N*-Metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 35 *N*-[[6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-7-(etilsulfamoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il]-2-metoxi-*N*-metilacetamida,
- N*-Etil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 40 6-(4-Metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,
- 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-*N*-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamida,

- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 5 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 10 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 6-(4-Metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-N-(oxetan-3-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 15 2-*tert*-Butil-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 20 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-((6-[(5S)-5-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 25 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-((6-[(3R)-3-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-((6-[(3S)-3-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 30 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-((6-[(5R)-5-metil-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-((6-[(2R)-2-metil-6-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(2-[[6-(3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 35 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(2-[[6-(5,5-dimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-[4-metil-2-((6-[(2S)-2-metil-6-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-etil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 40 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-N-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,
- 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(7-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-((6-[(3R)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

5 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-((6-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-((6-[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

10 2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-((6-[(2S)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-((6-[(2R)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

2-[(1S)-1-Ciclopropiletíl]-6-[2-((6-[4-(2-hidroxietil)-2-oxopiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-N-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

15 6-[2-((6-[(3S)-3-Hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-2-il)amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-3-oxo-N-(propan-2-il)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

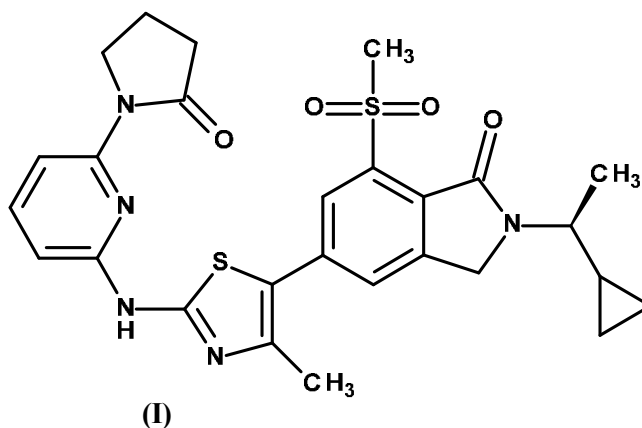
2-[(2S)-Butan-2-il]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

20 2-[(2S)-Butan-2-il]-N-metil-6-(4-metil-2-[[6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

N-Metil-6-(4-metil-2-[[6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-3-oxo-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-sulfonamida,

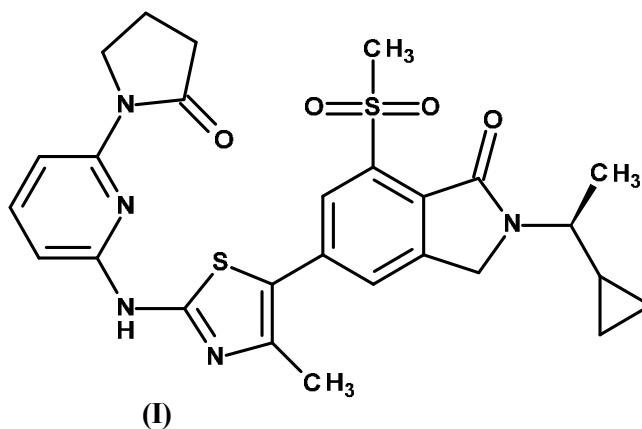
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-5-(4-metil-2-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,



10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)** como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 11. Un compuesto de fórmula **(I)** como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.
12. Un compuesto de fórmula **(I)** como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento del asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
13. Una combinación de un compuesto de fórmula **(I)** como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más agentes independientemente seleccionados de:
- 10 un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroide o no esteroide);
- un agonista selectivo del adrenorreceptor β_2 ;
- un agente antimuscarínico;
- un antagonista de p38;
- un derivado de xantina; o
- 15 un antagonista de PDE4.

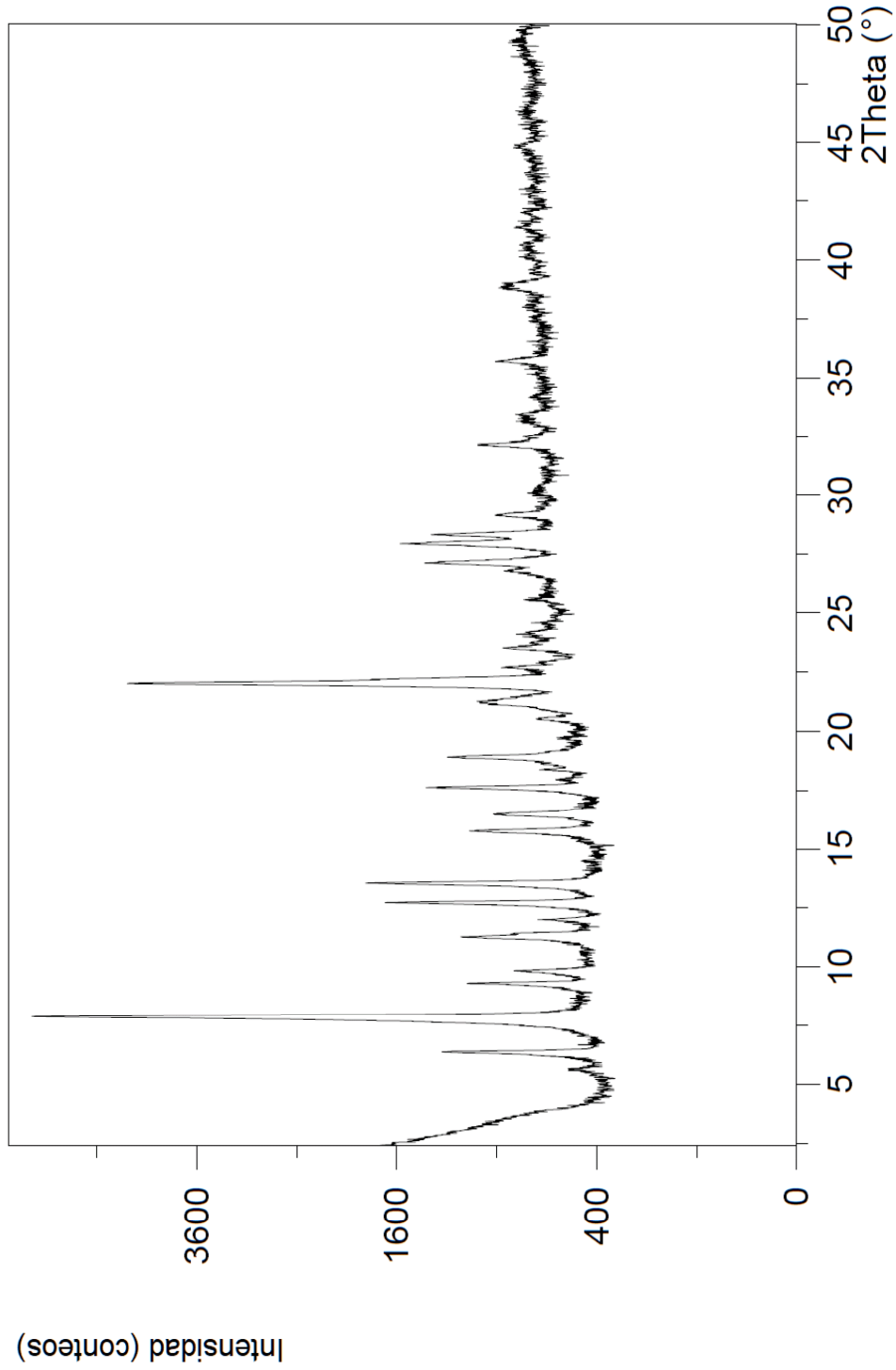


FIGURA 1

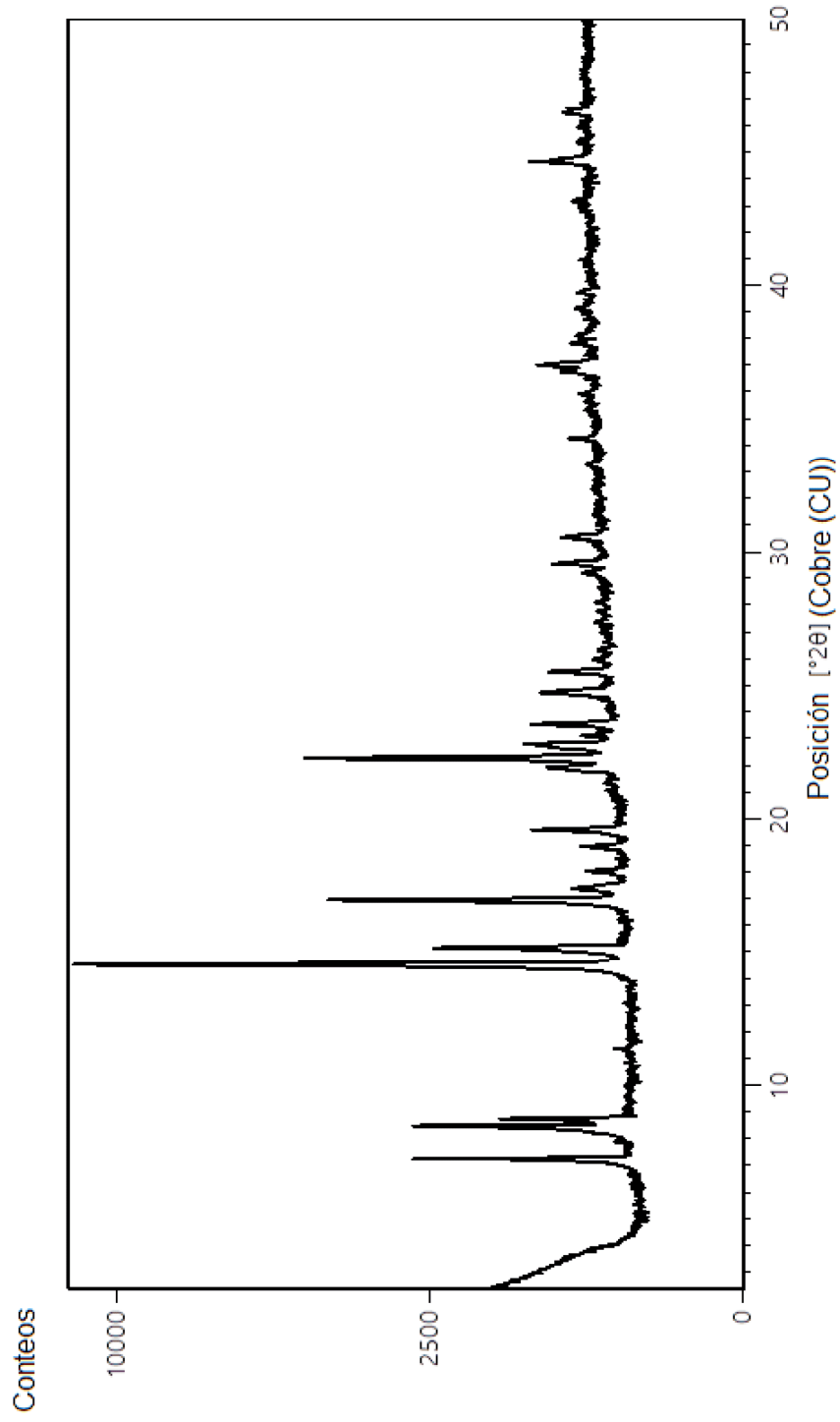


FIGURA 2

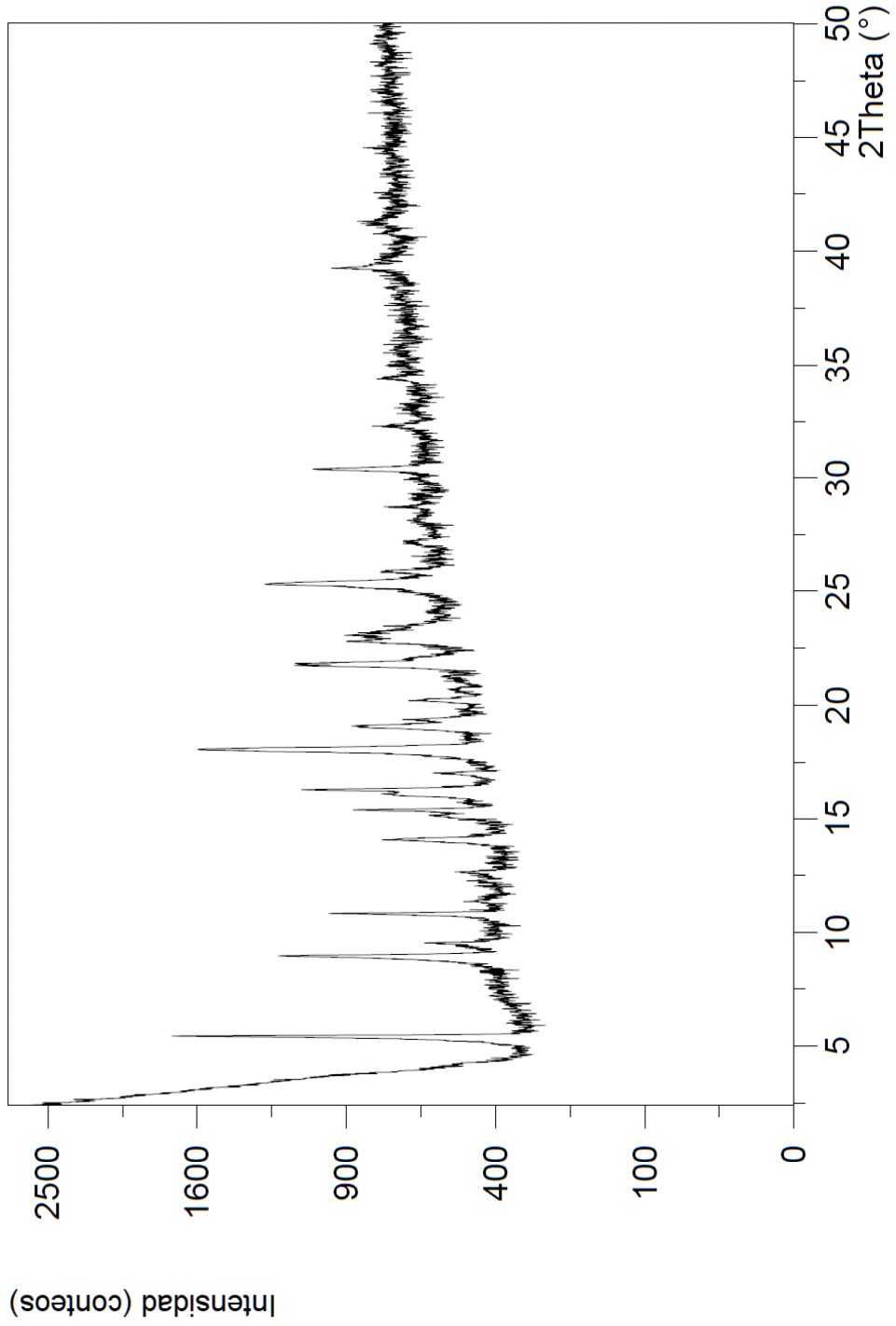


FIGURA 3

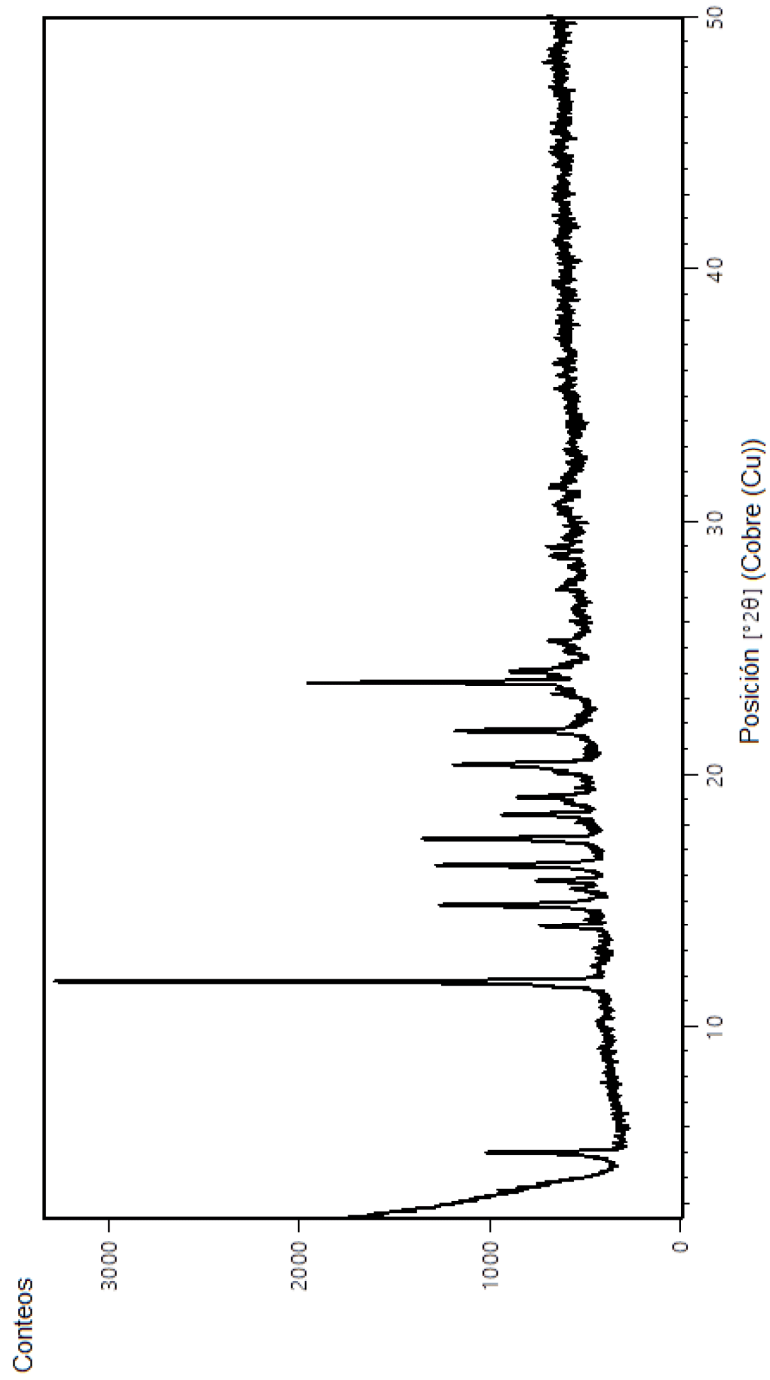


FIGURA 4

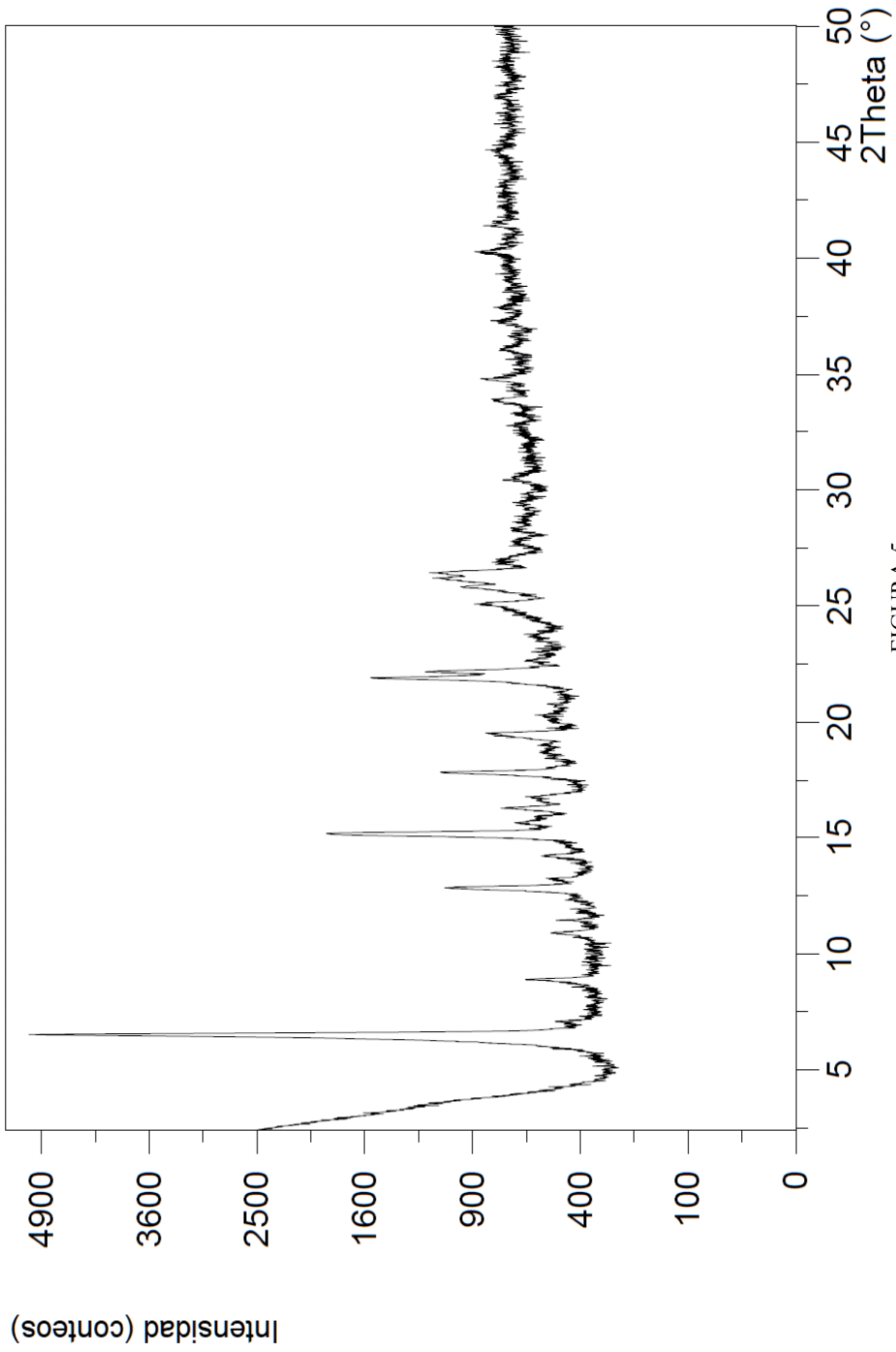


FIGURA 5

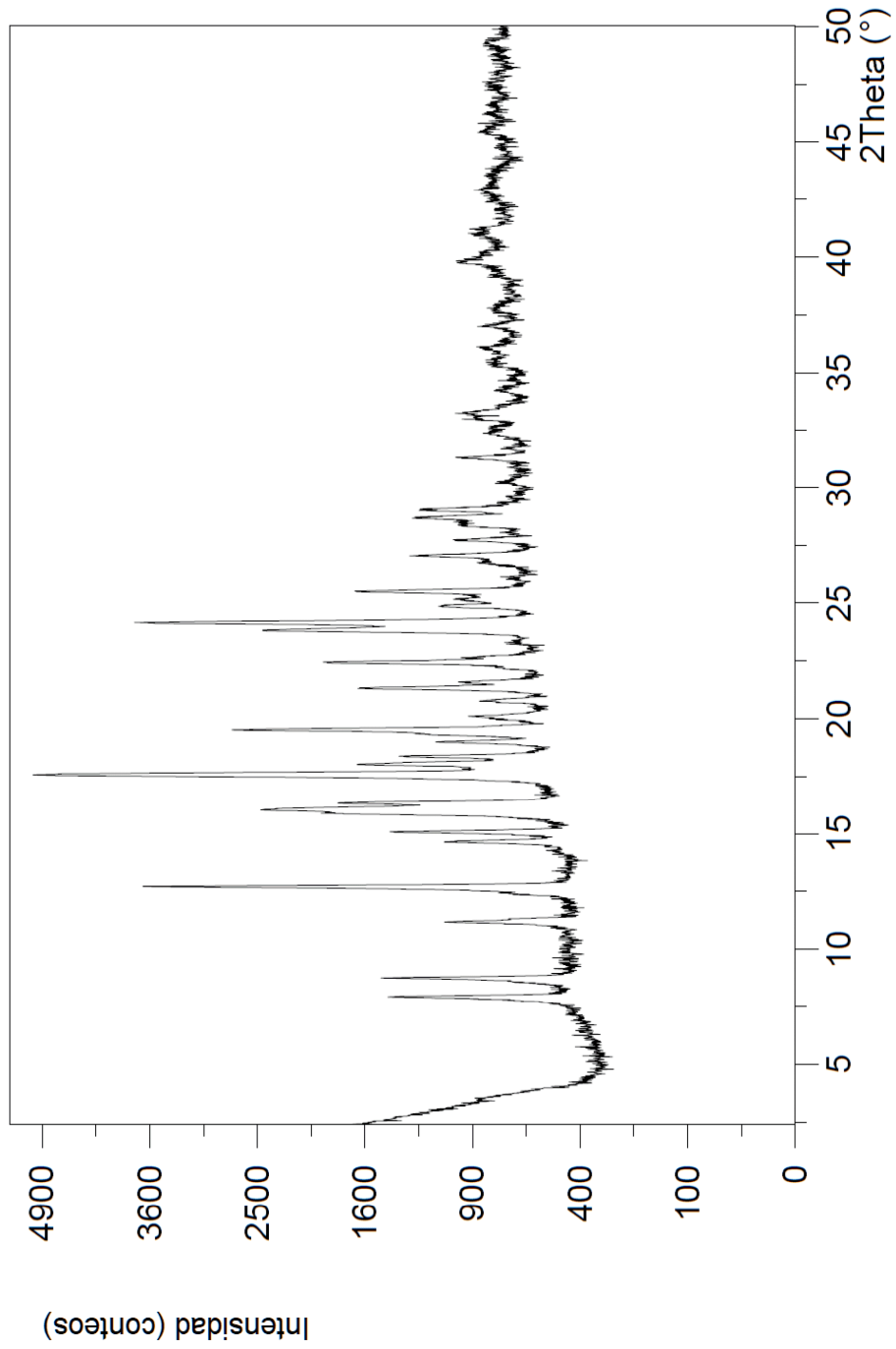


FIGURA 6

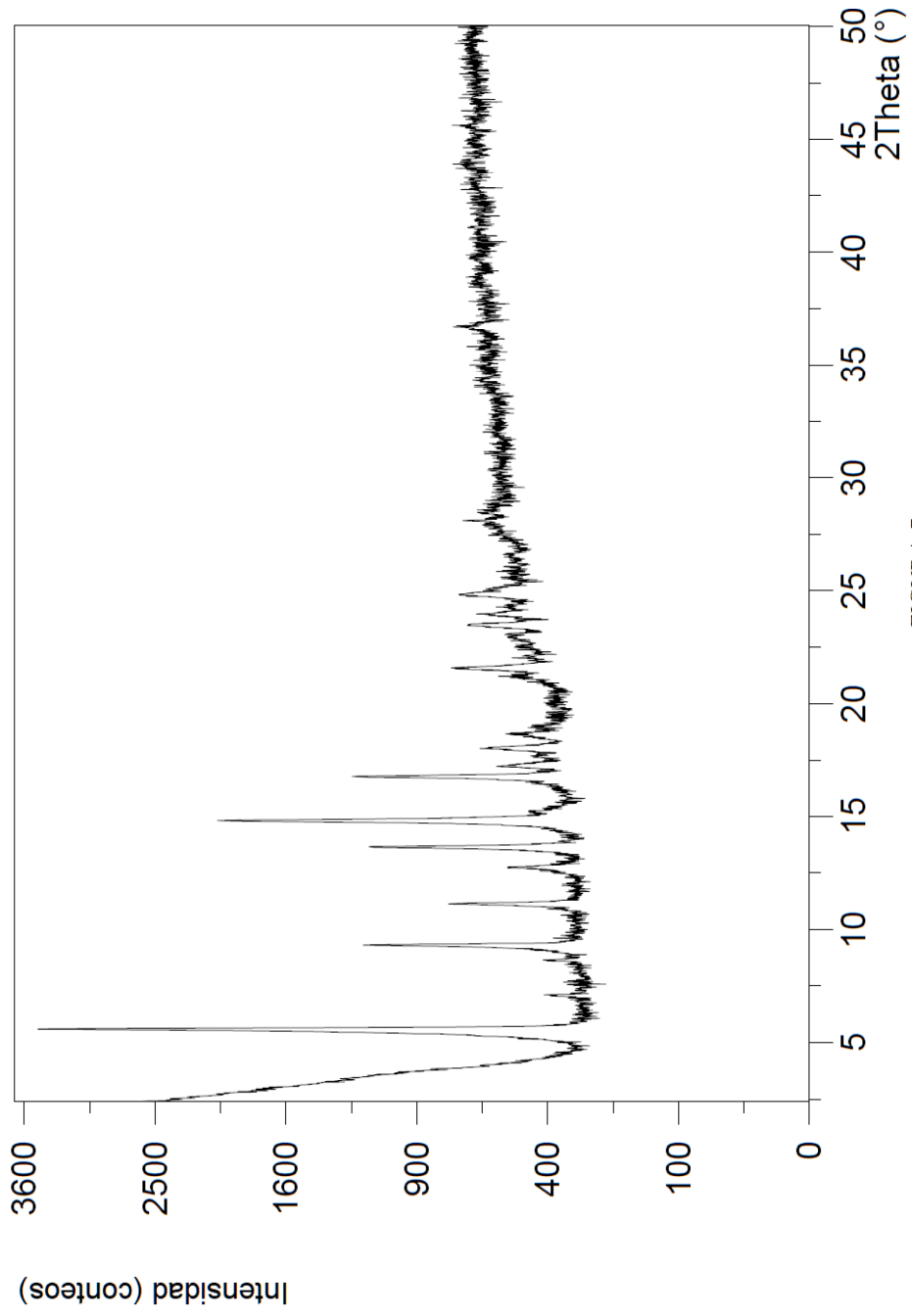


FIGURA 7

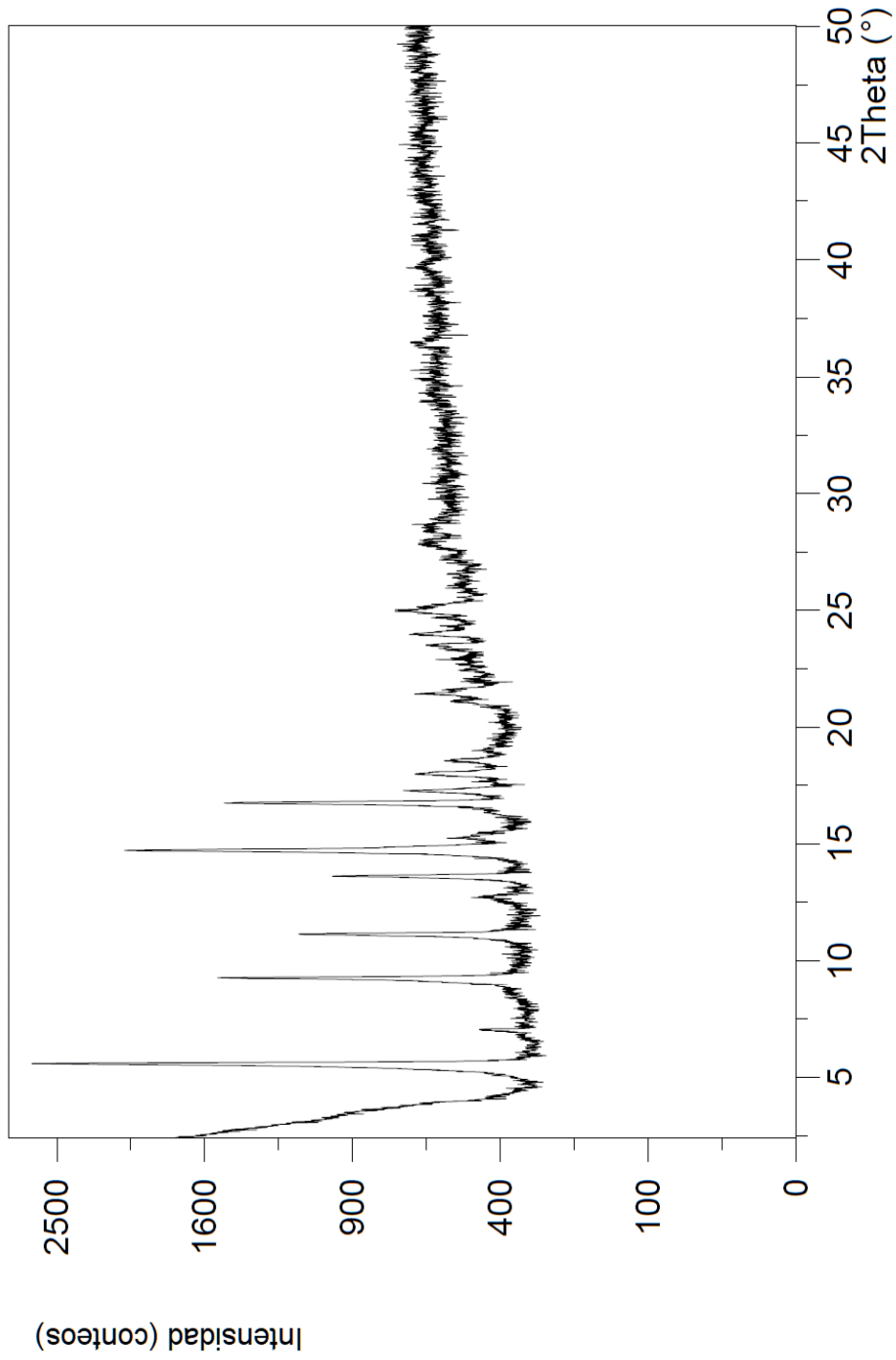


FIGURA 8

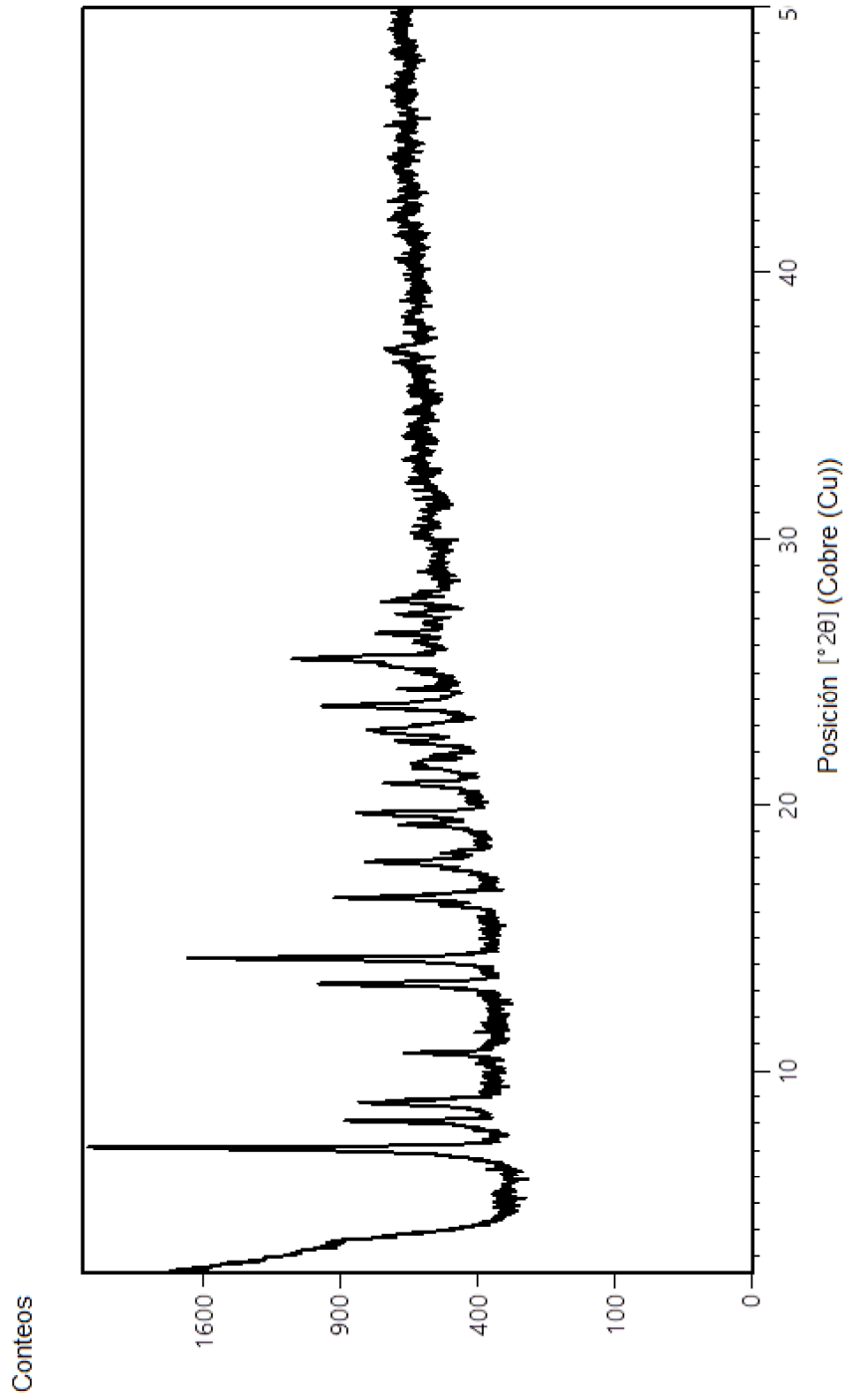


FIGURA 9