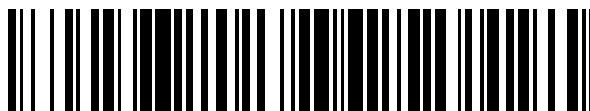


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 604**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013 E 13700833 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2802579**

54 Título: **Compuestos de piridilo sustituidos con tiazolilo o tiadiazolilo útiles como inhibidores cinasa**

30 Prioridad:

13.01.2012 US 201261586148 P

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

29.06.2016

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**PAIDI, VENKATRAM REDDY;
KUMAR, SREEKANTHA RATNA;
NAIR, SATHEESH KESAVAN;
BANERJEE, ABHISEK;
SISTLA, RAMESH;
PITTS, WILLIAM J. y
HYNES, JOHN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 575 604 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridilo sustituidos con tiazolilo o tiadiazolilo útiles como inhibidores cinasa

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la cinasa, que incluyen la modulación de IRAK-4. En el presente documento se proporcionan compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos, composiciones que comprenden tales compuestos y los métodos de su uso. La invención además trata a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de la cinasa y los métodos de inhibición de la actividad de cinasas, que incluye IRAK-4 en un mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

Los miembros de la familia del receptor Toll/IL-1 son importantes reguladores de la inflamación y la resistencia al hospedador. La familia del receptor como Toll (TLR) reconoce patrones moleculares obtenidos a partir de organismos infecciosos, que incluyen bacterias, hongos, parásitos y virus (revisado en Kawai, T., *et al.* 2010, *Nature Immunol.* 11:373-384). La unión al ligando al receptor induce la dimerización y reclutamiento de las moléculas adaptadoras para un motivo citoplasmático conservado denominado dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR). Con la excepción de TLR3, todos los TLR reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor IL-1 también contiene un motivo TIR citoplasmático y recluta MyD88 tras la unión al ligando (revisado en Sims, J.E., *et al.* 2010, *Nature Rev. Immunol.* 10: 89-102).

Los miembros de la familia de IRAK de la serina/treonina cinasas se reclutan para el receptor a través de interacciones con MyD88. La familia consiste en cuatro miembros. Varias líneas de evidencia indican que IRAK4 juega un papel crítico y no redundante en la iniciación de señalización a través de TLR dependientes de MyD88 y miembros de la familia IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y posteriormente recluta, ya sea IRAK1 o Irak2 al complejo receptor para facilitar la señalización corriente abajo (Lin, S., *et al.*, 2010, *Nature* 465: 885-890). La IRAK4 fosforila directamente a IRAK1 para facilitar la señalización aguas abajo a la E3 ubiquitina ligasa TRAF6, lo que da como resultado en la activación de la de serina/treonina cinasa TAK1 con la posterior activación de la vía de NF kappaB y cascada MAPK (Flannery, S. *et al.*, 2010, *Biochem. Pharmacol.* 80: 1981-1991). Un subgrupo de pacientes humanos se identificó como que carecían de la expresión IRAK4 (Picard, C. *et al.*, 2003, *Science* 299: 2076-2079). Las células de estos pacientes no responden a todos los agonistas de TLR con la excepción de TLR3, así como a los miembros de la familia IL-1, que incluyen IL-1 β y IL-18 (Ku, C. *et al.*, 2007, *J. Exp. Med.* 204: 2407-2422). La supresión de IRAK4 en ratones da como resultado un bloque grave en IL-1, IL-18 y todas las respuestas TLR dependientes con la excepción de TLR3 (Suzuki, N. *et al.*, 2002, *Nature* 416: 750-754). En contraste, la supresión de cualquiera IRAK1 (Thomas, JA *et al.* 1999, *J. Immunol* 163: 978-984; Swantek, JL *et al.*, 2000, *J. Immunol* 164: 4301-4306) o IRAK2 (Wan, Y. *et al.*, 2009, *J. Biol Chem* 284: 10367- 10375) da como resultado a la pérdida parcial de la señalización. Además, IRAK4 es el único miembro de la familia IRAK cuya actividad de la cinasa se ha demostrado que se requiere para la iniciación de la señalización. El reemplazo de IRAK4 de tipo salvaje en el genoma del ratón con una cinasa mutante inactiva (KDKI) deteriora señalización a través de todos los receptores dependientes de MyD88, que incluyen IL-1, IL-18 y todos los TLR con la excepción de TLR3 (Koziczak-Holbro, M. *et al.*, 2007, *J. Biol. Chem.* 282: 13552-13560; Kawagoe, T *et al.*, 2007, *J. Exp. Med.* 204: 1013-1024; y Fraczek, J. *et al.*, 2008, *J. Biol. Chem.* 283: 31697-31705).

En comparación con los animales de tipo salvaje, los ratones IRAK4 KDKI muestran una reducción en gran medida de la gravedad de la enfermedad en modelos de ratón de la esclerosis múltiple (Staschke, KA *et al.*, 2009, *J. Immunol.* 183: 568-577), la artritis reumatoide (Koziczak-Holbro, M. *et al.*, 2009, *Arthritis Rheum* 60: 1661-1671), aterosclerosis (Kim, TW *et al.*, 2011, *J. Immunol.* 186: 2871-2880 y Rekhter, M. *et al.*, 2008, *Bioch. Bioph. Res. Comm.* 367: 642 a 648) e infarto de miocardio (Maekawa, Y., *et al.*, 2009 *Circulation* 120: 1401-1414). Como se ha descrito, los inhibidores de la IRAK4 bloquearán toda la señalización dependiente de MyD88. Los TLR dependientes de MyD88 han demostrado que contribuyen a la patogénesis de la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino, que incluyen la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, uveítis autoinmune, asma, alergia, diabetes de tipo I y el rechazo de aloinjertos (Keogh, B. *et al.*, 2011, *Trends Pharmacol. Sci.* 32: 435-442; Mann, D.L. 2011, *Circ. Res.* 108: 1133-1145; Horton, C.G. *et al.*, 2010, *Med. Inflamm. Pii.* 498980; Goldstein, D.R. *et al.*, 2005, *J. Heart Lung Transpl.* 24: 1721-1729; y Cario, E., 2010, *Inflamm. Bowel Dis.* 16: 1583-1597). Oncogénicamente se han identificado mutaciones en MyD88 activos en linfomas de células grandes B difusos que son sensibles a la inhibición de IRAK24 (Ngo, VN *et al.*, 2011, *Nature* 470: 115-121). La secuenciación de todo el genoma también se identifica en mutaciones asociadas a MyD88 con la leucemia linfática crónica lo que sugiere que los inhibidores de IRAK4 también pueden tener utilidad en el tratamiento de leucemias (Puente, X.S. *et al.*, 2011, *Nature* 475: 101-105).

Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores IRAK24 también bloquean la señalización por miembros de la familia IL-1. La neutralización de IL-1 ha demostrado ser eficaz en múltiples enfermedades, que incluyen la gota; artritis gotosa; diabetes tipo 2; enfermedades autoinflamatorias, que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still

de aparición en adulto; artritis idiopática juvenil de aparición sistémica; apoplejía; GVHD; mieloma múltiple latente; pericarditis recurrente; osteoartritis; enfisema (Dinarelli, C. A., 2011, Eur J. Immunol. 41: 1203-1217 y Couillin, I. *et al.*, 2009, J. Immunol. 183: 8195-8202). En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo de IL-1 del receptor de la mejora de los defectos cognitivos, patología tau atenuada y la reducción de las formas oligoméricas de amiloide- β (Kitazawa, M. *et al.*, 2011, J. Immunol. 187: 6539-6549). IL-1 también ha demostrado ser un eslabón crítico para la inmunidad adaptativa, la diferenciación del subconjunto de células T TH17 efector de accionamiento (Chung, Y., Chang, S. H. *et al.*, 2009, Impunity. 30: 576-587). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de IRAK4 tienen eficacia en enfermedades asociadas a TH17, que incluye la esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, uveítis autoinmune y la artritis reumatoide (Wilke, C.M., *et al.*, 2011, Trends Immunol. 32: 603-61).

En vista de las condiciones que pueden beneficiarse por el tratamiento que implica la modulación de las proteínas cinasas, es inmediatamente evidente que los nuevos compuestos capaces de modular las proteínas cinasas, tales como IRAK-4 y los métodos de uso de estos compuestos podrían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes. Se conocen una serie de amidas como inhibidores de IRAK-4 (Buckley, G.M., *et al.*, 2008, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 3211-3214).

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos encontrados para ser inhibidores eficaces de proteínas cinasas, que incluyen IRAK-4.

Sumario de la invención

Los moduladores de la actividad cinasa que pueden describirse por lo general como compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos encontrados, se proporcionan en el presente documento. La invención se refiere a compuestos de Fórmula I que son útiles como inhibidores de IRAK-4, y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades autoinmunes, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para la fabricación de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para la inhibición de IRAK-4 que comprende administrar a un hospedador en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmune e inflamatorias, que comprende administrar a un hospedador en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

Una realización preferida es un método para el tratamiento inflamatorio y enfermedades autoinmunes en la que el tratamiento de enfermedades inflamatorias es incluso más preferido. Particularmente, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritomatoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de aparición en adulto, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

Una realización preferida alternativa es un método para tratar enfermedades metabólicas, que incluyen diabetes tipo 2 y aterosclerosis.

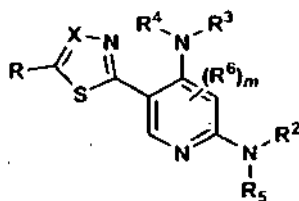
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

Estas y otras características de la invención se expondrán en la forma expandida como la divulgación continua.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

Se proporciona en el presente documento al menos una entidad química elegida entre los compuestos de fórmula (I):



(I)

- 5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente del mismo, en la que
 X es N o C-R⁷;
 R es R¹, halógeno, ciano, nitro, -O-R¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹,
 -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -NR¹¹S(=O)₂-R¹, o -NR¹¹-R¹;
 R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-4 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquino C₂₋₆ sustituido
 10 con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclo de 5-10 miembros
 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, un heteroarilo de 5-10 miembros
 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a};
 R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b,
 -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹,
 15 -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo
 de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprenden átomos de carbono y
 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;
 R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-4 R^{2a}, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados
 entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados
 20 entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a};
 R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b,
 -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹,
 -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo
 C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o
 25 -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, que cada uno comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;
 R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, alquino C₂₋₆ sustituido
 con 0-3 R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a}, un heterociclo de 5-10 miembros
 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{3a}, o un heteroarilo de 5-10 miembros
 30 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{3a};
 R^{3a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b,
 -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹,
 -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo
 de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, que cada uno comprende
 35 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;
 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, (CH₂)_r-fenilo sustituido
 con 0-3 R^d y un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S(O)_p;
 R⁶ y R⁷ son independientemente en cada aparición, se seleccionan entre hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂,
 40 -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹,
 -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo
 C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o
 -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, que cada uno comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a, con la condición de que R⁶ y R⁷ no sean ambos hidrógeno;
 45 R¹¹ en cada aparición es independientemente R^c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, CH₂-fenilo sustituido con 0-3 R^d o
 -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, que cada uno comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;
 como alternativa, R¹¹ y junto con otro R¹¹, R¹, o R² en el mismo átomo de nitrógeno pueden juntarse para formar un
 azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino o 4-(alquil C₁₋₆)piperazino opcionalmente sustituido;
 50 R^a es R^d, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b,
 -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹,
 -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo
 de 3-14 miembros o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S(O)_p; como alternativa dos R^a en el átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un
 55 acetal cíclico de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en la que n se selecciona entre 1 o 2;
 R^b es R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o (CH₂)_r-fenilo
 sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;
 R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

R^e se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

5 R^f es hidrógeno, halo, NH_2 , OH, o O(alquilo C_{1-6});

p es 0, 1 o 2;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

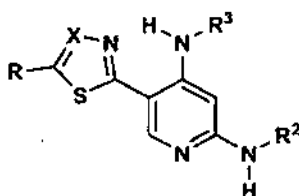
m es 0, 1 o 2.

10 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarínilo, benzopirranilo, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, cada grupo sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre R^{2a} .

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el presente documento m es 0.

20 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que tanto R^4 como R^5 son hidrógeno.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula



25

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R es $-C(=O)R^1$, $-C(=O)O-R^1$ o $-C(=O)NR^{11}R^{11}$;

30 R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-4 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} ;

35 R^{1a} es hidrógeno, $=O$, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o $-(CH_2)_r$ -heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, que cada uno comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$ sustituido con 0-3 R^a ;

40 R^2 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarínilo, benzopirranilo, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, cada grupo sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre R^{2a} ;

45 R^{2a} es hidrógeno, $=O$, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o $-(CH_2)_r$ -heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, que cada uno comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$ sustituido con 0-1 R^a ;

50 R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{3a} o un anillo cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo o oxetano, cada anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a} ;

55 R^{3a} es hidrógeno, $=O$, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$ sustituido con 0-1 R^a ;

60 R^7 es F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-OR^c$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-NR^eR^e$, o $-NR^eC(O)OR^c$ alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d ;

R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, CH₂-fenilo sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

R^a es hidrógeno, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, como alternativa dos R^a en el átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en la que n se selecciona entre 1 o 2;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

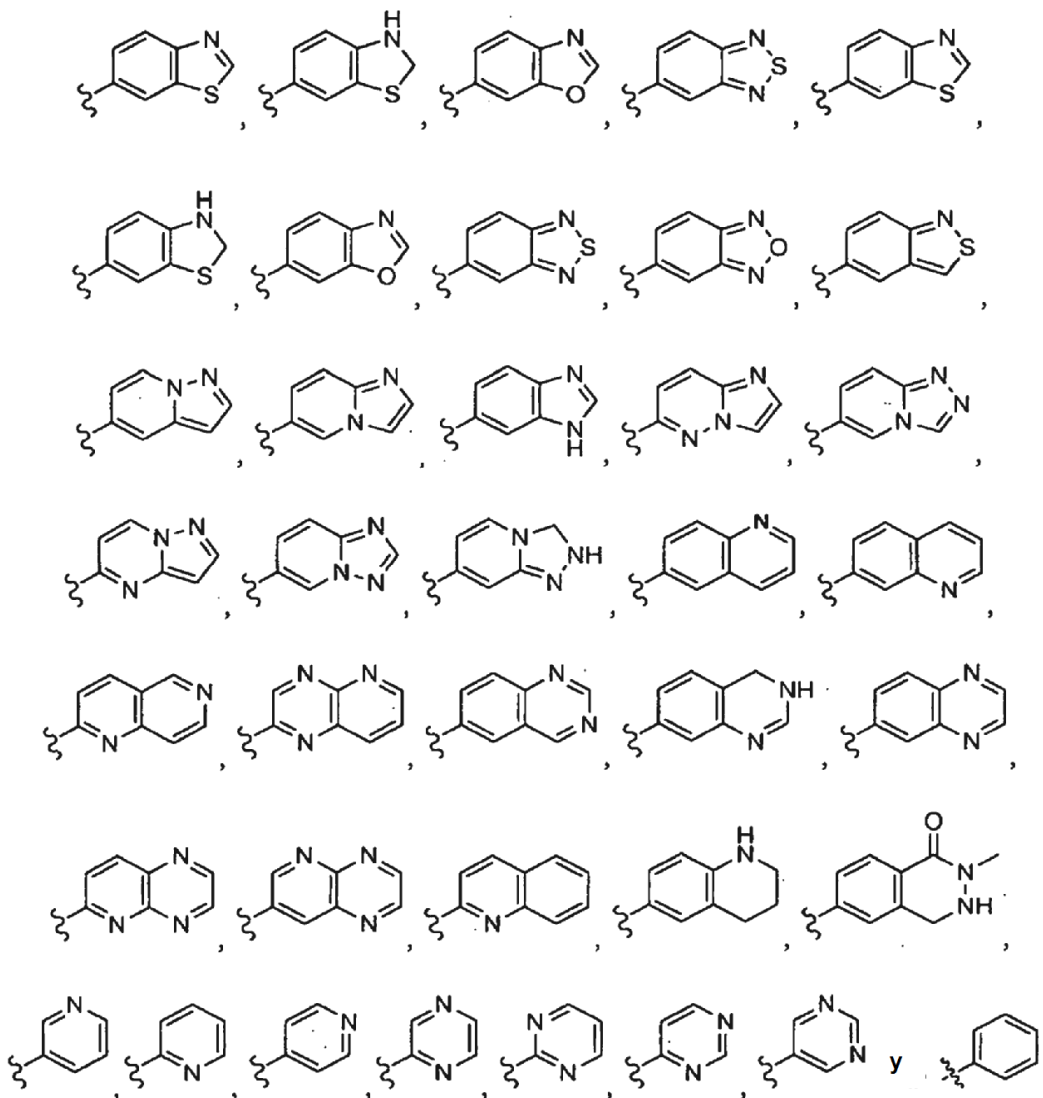
R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es hidrógeno, F, Cl, Br, NH₂, OH o O(alquilo C₁₋₆);

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

p es 0, 1 o 2.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² se selecciona entre

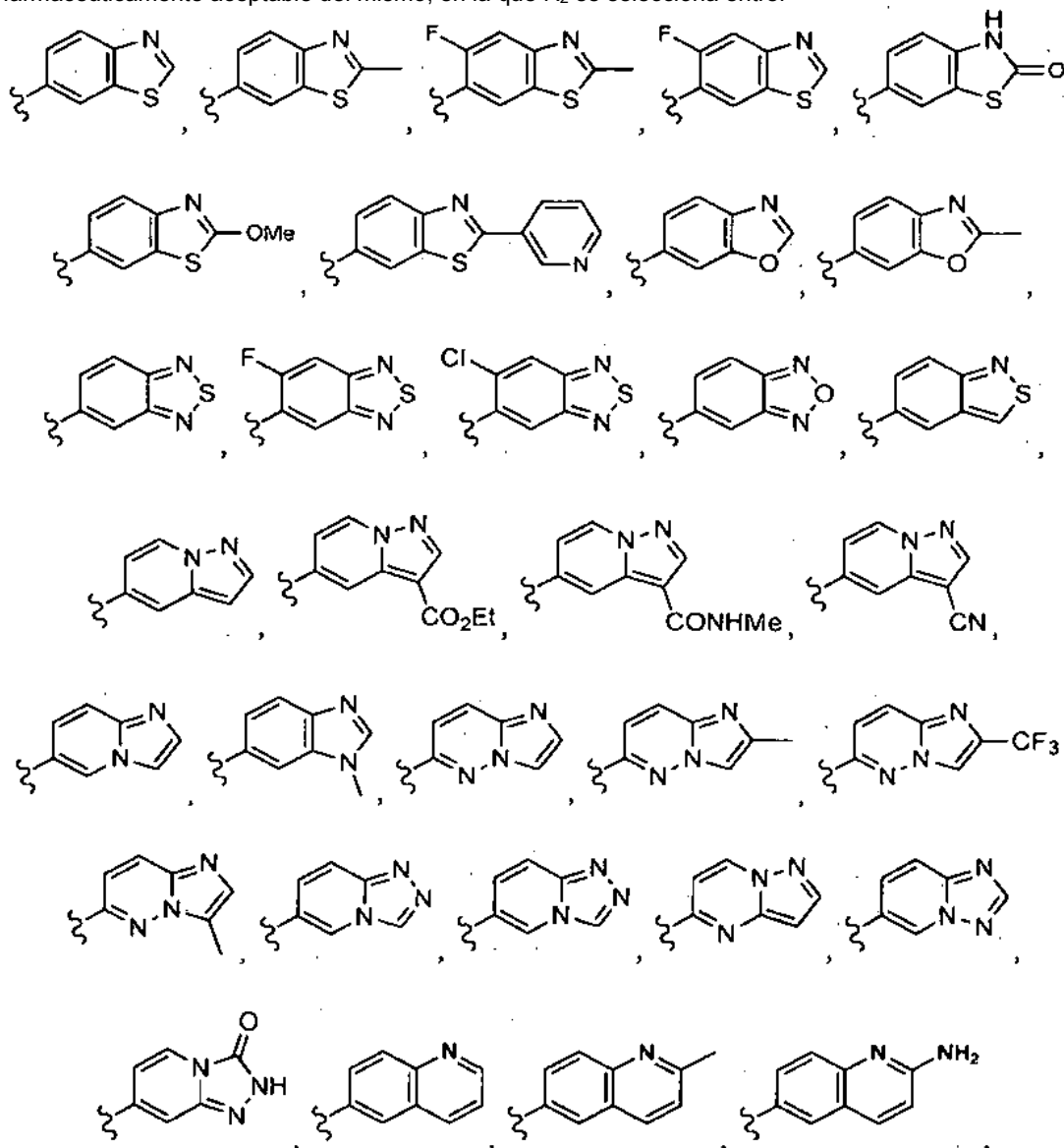


cada grupo sustituido con 0-4 R^{2a}.

En una realización incluso más preferida se proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{2a} se selecciona entre hidrógeno, =O, alquilo C_{1-6} , F, Cl, Br, -Oalquilo C_{1-6} , piridilo, morfolinilo, oxazolilo, C(O)O alquilo C_{1-6} , C(O)NHalquilo C_{1-6} , CN, haloalquilo C_{1-6} , NH_2 , -Nalquilo C_{1-6} , N(alquilo C_{1-6}), OH y un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos en el anillo seleccionados O, N o S.

En una realización más preferida se proporcionan los compuestos de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{2a} se selecciona independientemente entre 1-4 grupos en cada aparición, entre flúor, cloro, =O, -OH, OMe, hidrógeno, CO₂Et, CONHMe, CN, CF₃, NH_2 , OH, CN, CONH₂, piridilo, morfolinilo y oxazolilo.

En aún otra realización más preferida se proporcionan compuestos de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_2 se selecciona entre:

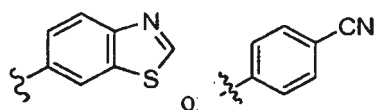




10

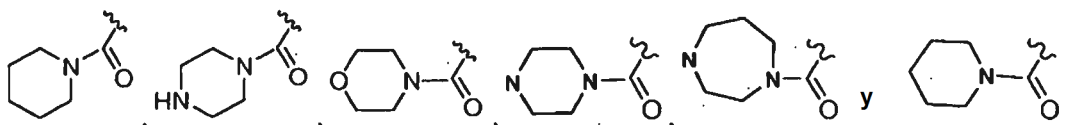


8



En una realización más, se proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R se selecciona entre

5

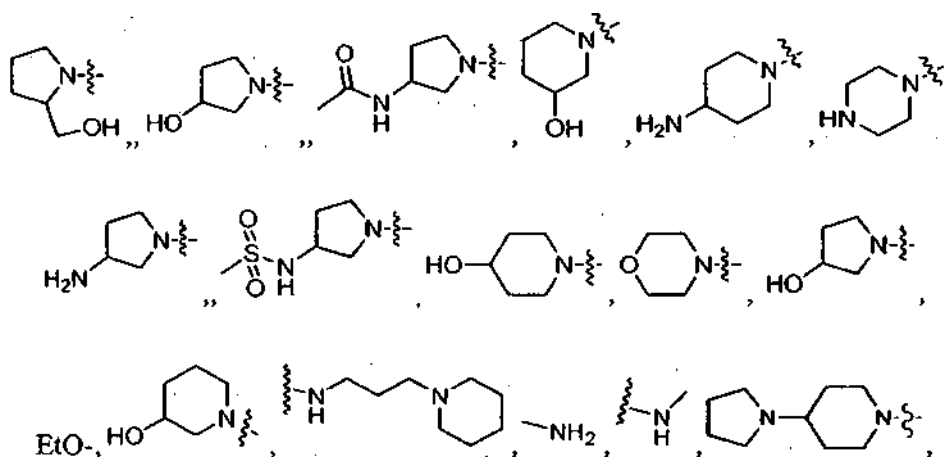


10 cada grupo sustituido con 0-3 R^{1a} .

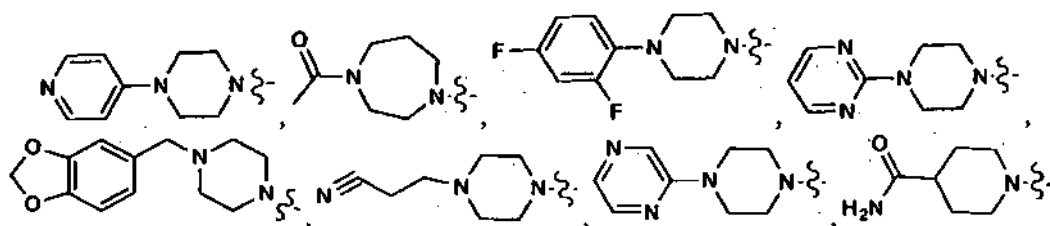
En una realización preferida adicional, se proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHalquilo C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo C}_{1-6}$, $=\text{O}$, acilo, NH_2 , H, $\text{NHC}(\text{O})_2\text{alquilo C}_{1-6}$, Oalquilo C_{1-6} , $\text{C}(\text{O})\text{fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{morfolinilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{fenilo}$, $-(\text{C}_2)_n\text{benzodioxo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{pirrolidinilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{pirimidinilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{piridilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{piperidinilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{diazapanilo}$, cada grupo opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-3 grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , tetrahydrofuranoilo, $-\text{NH}(\text{acilo})$, NH_2 , $-\text{NHalquilo C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{Oalquilo C}_{1-6}$, acilo, CN, OH, piperidinilo, piridilo, morfolinilo, pirrolidinilo y pirimidinilo, en el que n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4.

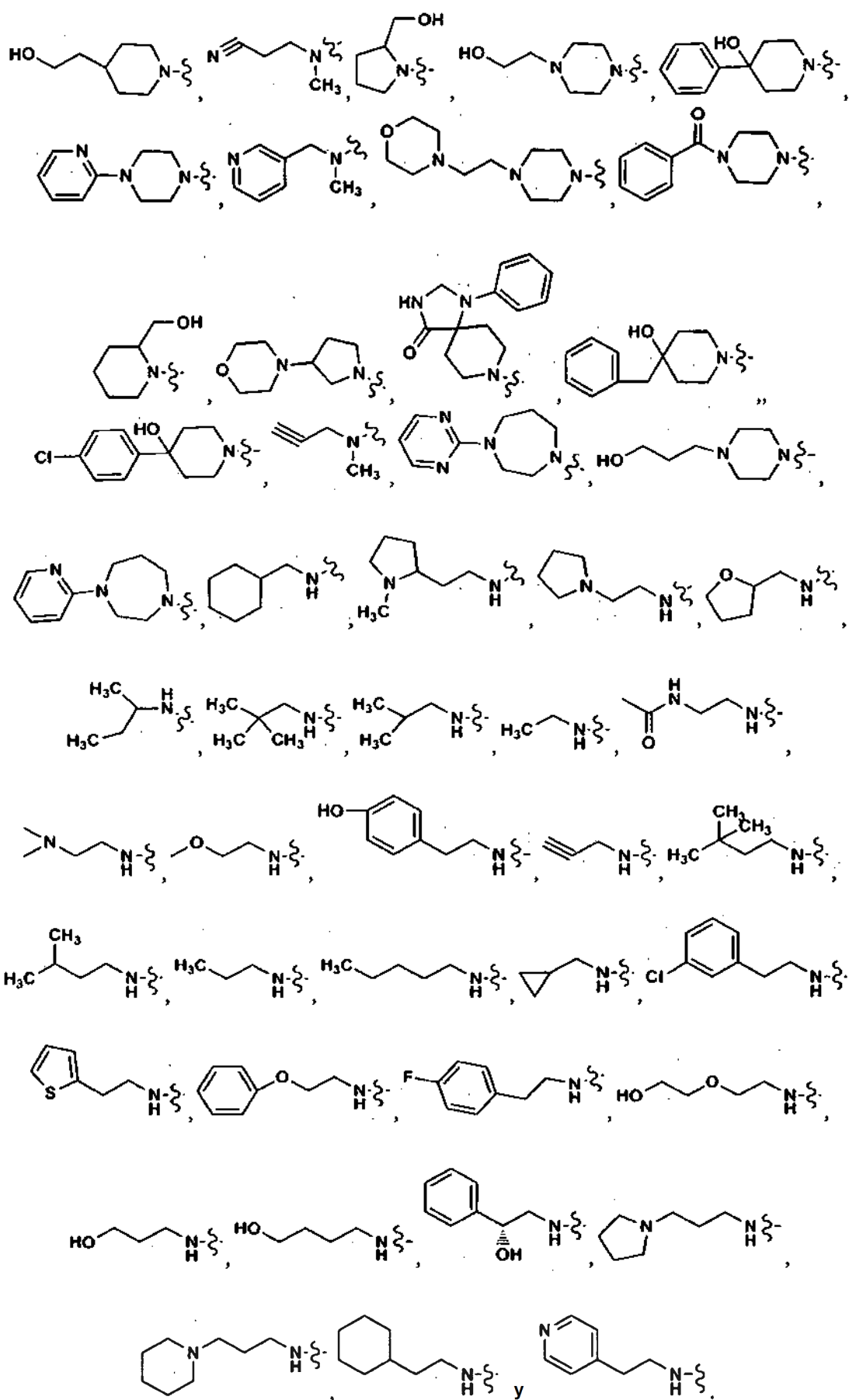
20

En una realización más preferida se proporcionan compuestos de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{1a} se selecciona entre las siguientes:



25





En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I; o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es CR⁷; y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

5 En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es N.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a} o fenilo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a}.

10 En otra realización preferida, se proporcionan compuestos de fórmula 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ (R³ es preferentemente isopropilo).

15 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación cinasa (especialmente inhibición) de IRAK-4, que comprende compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere adicionalmente a métodos de tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de la cinasa, que incluye la modulación de IRAK-4, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

25 La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

30 La presente invención proporciona adicionalmente un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un hospedador en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

35 La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que la enfermedad es Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de aparición en adulto, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

45 La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad metabólica (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades) en el que la enfermedad se selecciona entre diabetes tipo 2 y aterosclerosis.

50 Además, la presente invención también proporciona un método para tratar una afección (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones) que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que la afección se selecciona entre leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de células B, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriática, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de aglutinina fría y caliente, síndrome de Evan, síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica (SHU/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

65 La presente invención también proporciona un método para tratar una artritis reumatoide (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de fórmula I.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada con a TLR/IL-1 (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada con TLR/IL-1 (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que la enfermedad mediada con TLR/IL-1 es una enfermedad modulada por una cinasa seleccionada de IRAK-4.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otros agentes terapéuticos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para su uso en terapia.

En otra realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan entre compuestos o combinaciones de los compuestos ejemplificados u otras realizaciones en el presente documento.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para la modulación de quimiocinas o la actividad de receptores de quimiocinas que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica compuesta de un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para la modulación de la actividad del receptor de CCR-1 que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica compuesta de un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

En otra realización son compuestos que tienen una $CI_{50} < 1000$ nM en el ensayo de IRAK-4 descrito a continuación.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de los mismos. Esta invención abarca todas las combinaciones o aspectos y/o realizaciones preferidas de la invención indicadas en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en combinación con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida. Además, cualquier elemento de una realización se destina para combinarse con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier realización para describe una realización adicional.

Descripción detallada de la invención

Las siguientes son definiciones de términos usados en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a través de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. También pueden estar presentes en los compuestos muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares y se contemplan todos tales isómeros estables en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos presentes pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocida en la técnica cómo preparar las formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura se entiende, a menos que se indique específicamente la estequiometría específica o forma de isómero.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^3) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^3 , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R^3 y R^3 en cada aparición se selecciona independientemente entre la definición de R^3 .

Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, después, tales sustituyentes pueden enlazarse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se cita un sustituyente sin indicar el átomo a través del que tal sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, después tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo de tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En los casos en los que existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse a N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran para cubrir tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido ($N \rightarrow O$).

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o del sustituyente al núcleo o a la estructura principal.

Un guión "-" que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto alquilo como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente inviables y/o inherentemente inestables.

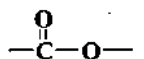
Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto."

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarburos alifáticos, saturados de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-10} " (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 y C_{10} . Además, por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos así que uno o más de sus hidrógenos están reemplazados por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden suceder en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C_{2-6} " (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tiene uno o más triples enlaces que pueden suceder en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C_{2-6} " (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 ; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Un experto en el campo entenderá que, cuando la designación " CO_2 " se usa en el presente documento, esto se pretende referir al grupo



Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta combinación define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que el alquilo sustituido podría contener. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por lo tanto, el término arilalquilo (C₀₋₄) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente enlazado a otro grupo, es decir, arilalquilo (C₀). El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

Cuando se hace referencia a un grupo alqueno, alquino, alqueno, alqueno o alqueno sustituido, estos grupos están sustituidos con de uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para grupos alquilo sustituido.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi grupos que tienen de uno a cuatro carbonos.

Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, que incluyen por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, se hicieron por un experto en el campo para proporcionar compuestos estables.

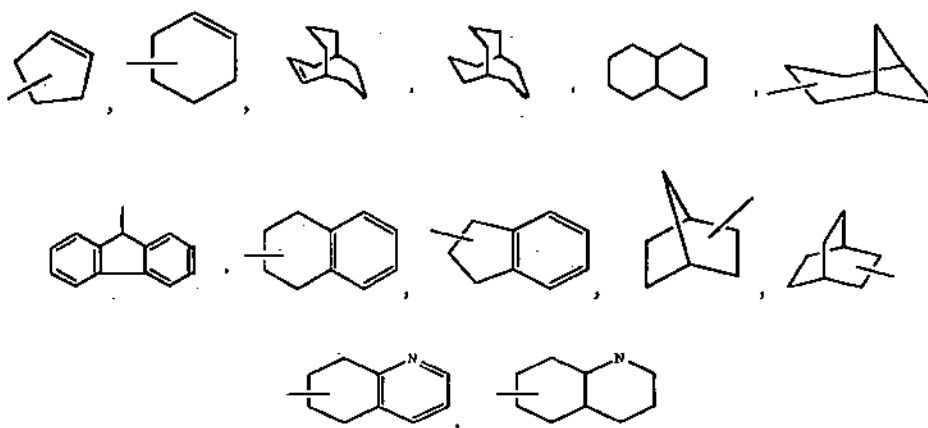
El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección entre el grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O) después 2 hidrógenos en el átomo se reemplazan. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. A menos que se especifique otra cosa, sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, se debe entender que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo. Enlaces dobles en el anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción a un grado de pureza útil y la posterior formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos actualmente citados no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. El cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplo de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbociclo" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los que pueden estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralino). Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen anillos de enlazados con puentes en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo de puente se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo se enlaza con un puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, tales como grupos fenilo y naftilo grupos, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

Por consiguiente, en compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillo,



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible en el anillo o anillos. Los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y

5



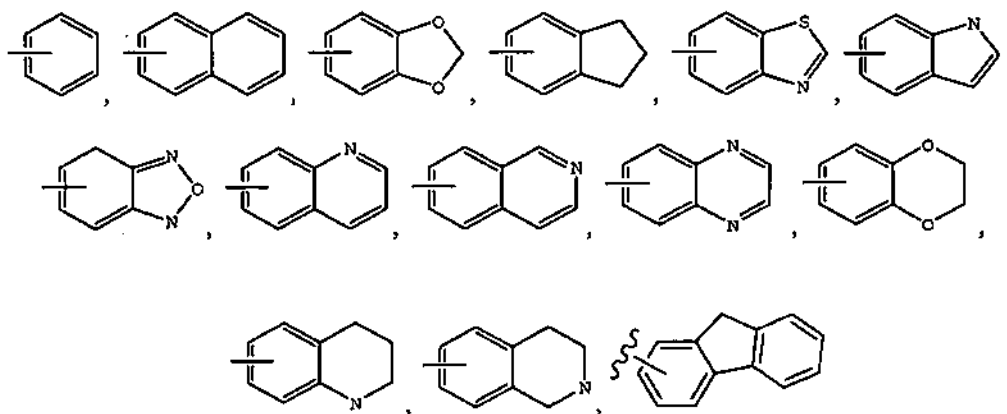
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

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

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3 .

15

Por lo tanto, los ejemplos de grupos arilo incluyen:



20

(fluorenilo) y similares, que opcionalmente pueden sustituirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

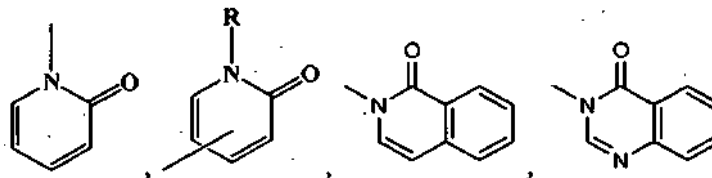
25 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" pueden usarse intercambiamente y se refieren a grupos monocíclicos, de 3-7 miembros, no aromáticos, sustituidos o sin sustituir, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en el que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), que contiene dicho heteroátomo un anillo que tiene preferentemente 1, 2 o

30 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menor y con la condición adicional de que el anillo contiene al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados.

35 El grupo heterociclo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El término "heterociclo" incluye grupos "heteroarilo". Si la valencia lo permite, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está de manera

adicional opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupos heterocíclico monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolino, oxazolidino, isoxazolino, tiazolidino, isotiazolidino, tetrahidrofurano, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepino, azepino, 1-piridonino, 4-piperidonino, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolino sulfona; 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno y similares. Los grupos heterocíclico bicíclico ejemplares incluyen quinuclidino. Los grupos heterocíclico monocíclicos adicionales incluyen



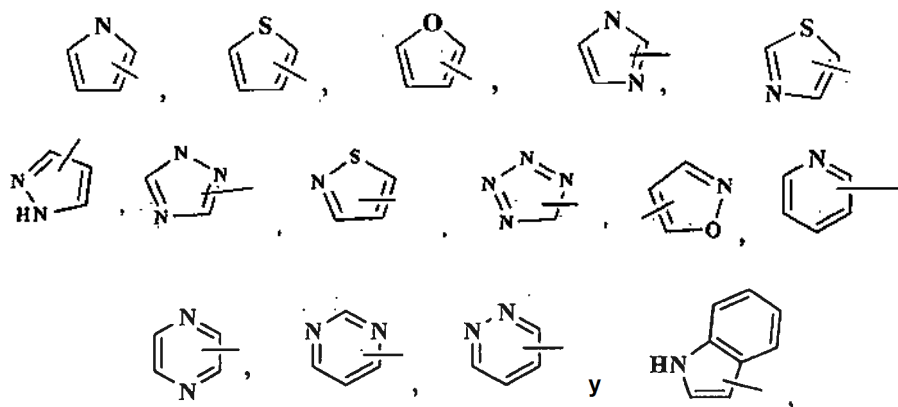
El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, aromáticos, sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho anillo que contiene el heteroátomo que tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menor y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Si la valencia lo permite, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está de manera adicional opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupo heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihydroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferidos incluyen



y similares, que opcionalmente pueden sustituirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponibles.

A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidino, piperidino y morfolino) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) la referencia pretende incluir

anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0-2, sustituyentes seleccionados entre los citados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

El término "carbocíclico" o "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 en el anillo, por ejemplo, se disponen como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos mono y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo. El anillo carbocíclico puede sustituirse en el caso en el que los sustituyentes se seleccionen entre los citados anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

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

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

A través de toda la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles compuestos y/o compuestos intermedios farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye la referencia a la forma libre y a las sales de las mismas. El término "sal (sales)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal (sales)" pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I), contiene tanto un resto básico, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y de amina aceptables, en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o a la actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

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

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trietilaminas, tal como trietilamina, procaina, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etileno-diamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes como haluros de alquilo inferiores (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales de monoclóhidratos, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los

5 mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales ácidas minerales u orgánicas de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico y isetiónico y similares.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales, generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, la divulgación por la cual se incorpora en la presente por referencia.

20 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, ya sea en una forma de mezcla, puros o sustancialmente puros. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos por virtud de la rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Muy particularmente abarca, las formas racémicas y los isómeros óptico aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

30 La presente invención pretende incluir todos isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

40 Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también están contemplados. El término "profármaco" representa un compuesto que, tras la administración a un sujeto, se somete a conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para la fórmula (I)) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I) por sí mismos. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral y a que la hidrólisis sucede en muchos casos en la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster por sí mismo esté activo o en los casos en los que la hidrólisis sucede en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula (I) incluyen alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxi-bencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la materia.

55 Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, pp. 113 -191 (1991); y
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), que se incorpora cada uno en la presente memoria como referencia.

65 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos e las moléculas se disponen consecuentemente. Debe entenderse que las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se

incluyen dentro de la invención. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Debe entenderse adicionalmente, que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación generalmente son conocidos en la técnica.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad de la cinasa, que incluye la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad de la cinasa que pueden modularse por los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la familia de Pelle/IRAK y mutantes de la misma.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con la modulación de la actividad de la cinasa y, en particular, la inhibición selectiva de la actividad de IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia de Pelle. Tales condiciones incluyen enfermedades asociadas a receptores de la familia de TLR/IL-1 en las que los niveles de citoquinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular. Por otra parte, los compuestos de fórmula (I) tienen selectividad ventajosa para actividad de IRAK-4, preferentemente de al menos 20 veces a más de 1.000 veces más selectiva.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluyen: (a) prevenir o retrasar la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto a la enfermedad, pero todavía no se ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción total o parcial de los síntomas o estado de enfermedad, y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de IRAK-4, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores de la familia de TLR/IL-1, pero no limitadas a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias incluidos CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de inicio en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes de tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas como la sepsis, choque séptico y shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple y infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más en particular, las condiciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome disneico del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de mieloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, pirexia, gripe, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en ataques cardíacos por apoplejía, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión de reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, condiciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la condición se selecciona de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriática y pénfigo vulgar. Métodos de tratamiento alternativamente preferidos son aquellos en los que la condición se selecciona de

lesión de reperfusión por isquemia, incluyendo lesión de reperfusión por isquemia cerebral resultante de apoplejía y la lesión de reperfusión por isquemia cardíaca resultante de infarto de miocardio. Otro método preferido de tratamiento es uno en el que la condición es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de la cinasa de la presente invención inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2), también denominada como ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. Por consiguiente, condiciones adicionales asociadas con IRAK-4 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor de artritis. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero no limitadas a virus de la anemia infecciosa equina o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina y virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando las expresiones "afección asociada a IRAK-4" o "enfermedad o trastorno asociado a IRAK-4" se usan en el presente documento, cada uno pretende abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repiten en su totalidad, así como cualquier otra condición que se ve afectada por la actividad de IRAK-4 cinasa.

La presente invención proporciona así métodos para tratar tales condiciones, comprendiendo administrar, a un sujeto en necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando administrado solo o en combinación para inhibir la IRAK-4 y/o tratar enfermedades.

Los métodos de tratamiento de condiciones asociadas a IRAK-4 cinasa pueden comprender la administración de compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/o otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir la IRAK-4 y/o tratar enfermedades asociadas con la IRAK-4.

Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas (CSAID), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides como la prednisona o dexametasona; agentes antivirales, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o como determine, de otra manera, un experto en la materia. En los métodos de la presente invención, tales otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas a la IRAK-4 cinasa, incluyendo enfermedades mediadas por receptores de la familia de TLR/IL-1, como se describe anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos sólidos o líquidos o diluyentes convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo a una serie de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que la composición que contiene el agente se va a administrar; la vía de administración deseada de la composición; y, la indicación terapéutica diana. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos portadores pueden incluir una serie de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, tales ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por varias razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores implicados en su selección, se encuentran en varias fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, *Pharmaceutical Sciences de Remington*, 17ª ed., 1985, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratarse, que puede depender de la necesidad de tratamiento o de la cantidad de fármaco específica de sitio para entregarse. La administración tópica generalmente se prefiere para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático preferido para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tales como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, formulaciones o líquidas incluyendo jarabes; vía tópica, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; sublingual; bucal; parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o técnicas de inyección o infusión intrasternal (por ejemplo, soluciones o suspensiones inyectables estériles ac. o no ac.); por vía nasal tal como mediante pulverización para inhalación; vía tópica, tal como en la forma de una crema o ungüento; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o en liposomas. formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos o diluyentes se pueden administrar. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

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

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes, tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral, por administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con moldeados, comprimido o comprimidos secados por congelación. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes también pueden añadirse para facilitar la fabricación y uso.

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

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

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por experto ordinario en la materia, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como los seres humanos, y animales domésticos, tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por lo tanto, cuando el término "paciente" se usa en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente las especies de mamíferos que están afectados por la mediación de los niveles de enzimas IRAK-4.

Ensayos biológicos

Ensayo de inhibición IRAK4:

Los ensayos se realizaron en placas de fondo en U de 384 pocillos. El volumen final del ensayo fue de 30 μ l preparados a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de IRAK4 con sustratos y los compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min y se terminó mediante la adición de 45 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con reacciones de control de enzima para la inhibición del 100 % y las reacciones de vehículo solo para la inhibición 0 %. Las concentraciones finales de reactivos en los ensayos son ATP, 500 μ M; péptido FL-IPTSPITTTYFFFKKK 1,5 μ M; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6%.

Datos de inhibición IRAK4

Ejemplo n.º	CI ₅₀ IRAK4 (μ M)
1	0,0253
3	0,0025
6	0,0028
7	0,0032
8	0,0033
19	0,0032
23	0,9607
25	0,0027
27	0,0018
31	0,7638
48	0,5759
56	0,795
59	0,024
81	0,026
82	0,0031
106	0,875
108	0,0027
115	0,0229
128	0,0264
129	0,0254
130	0,0221
143	0,6759
148	0,5642
152	0,0245
161	0,023
176	0,6158
177	0,8128

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

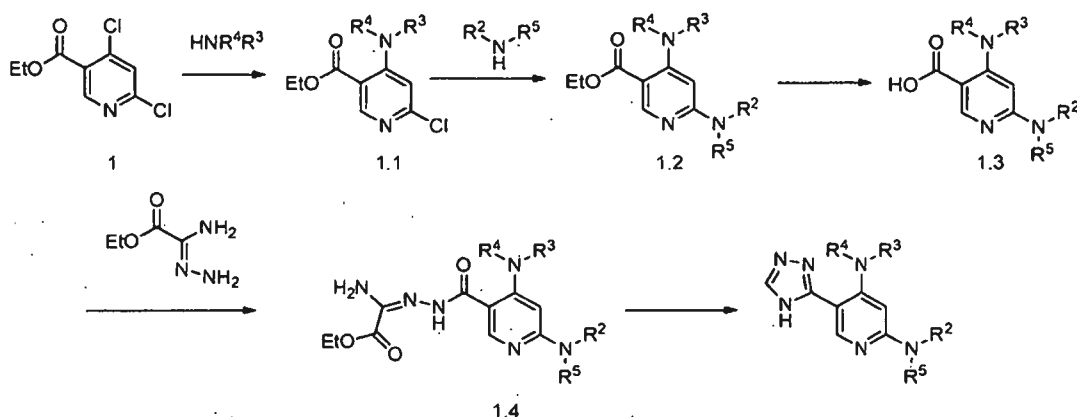
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de muchas maneras bien conocidas para un experto en la materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de la misma como apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan en la presente en su totalidad en el presente documento por referencia.

Los compuestos novedosos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados a los reactivos y materiales empleados y son adecuados para que las transformaciones sean efectivas. También, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de trabajo, se eligen para ser las condiciones estándar para que la reacción, que deben ser fácilmente reconocidas por un experto en la materia. Se entiende por un experto en la materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y después deben usarse los métodos alternativos. Esto, a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener el compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo, es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección del grupo

funcional reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley and Sons, 1999).

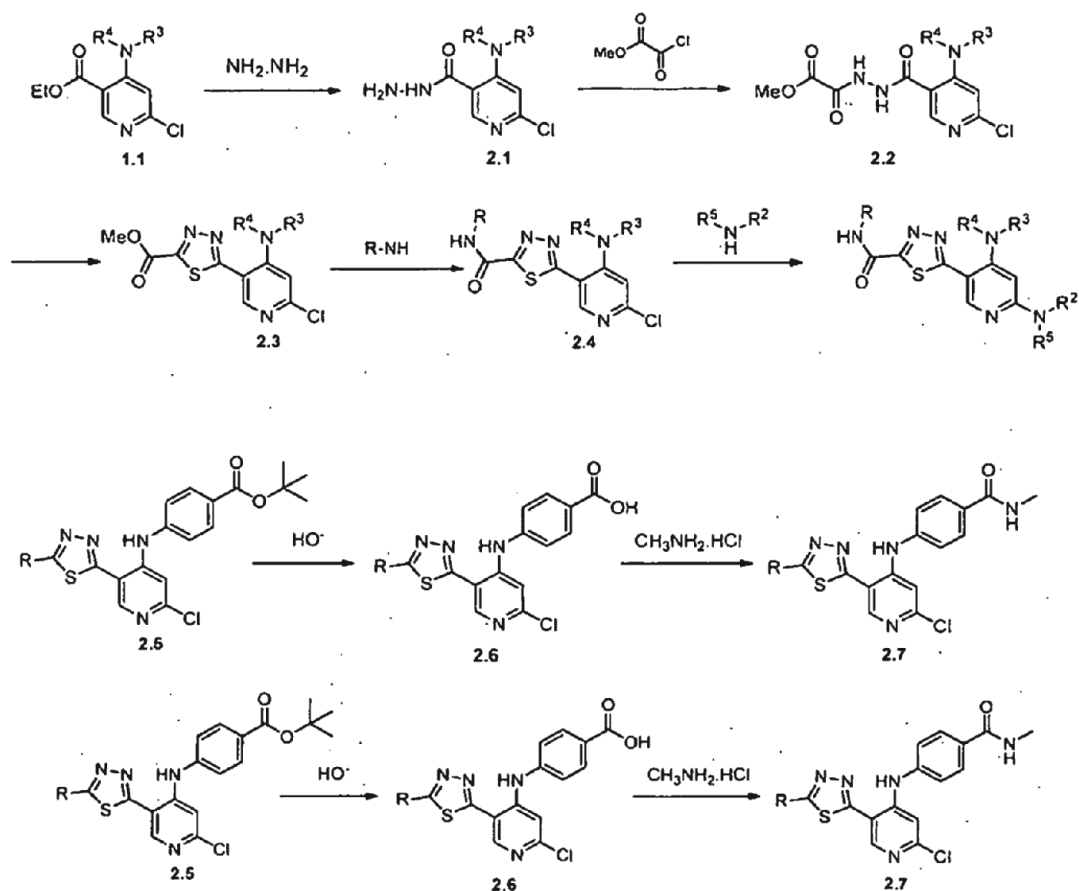
- 5 Los derivados de triazol de fórmula general (I) puede prepararse de acuerdo con el método indicado en el Esquema 1. El desplazamiento del cloruro C4 del 4,6-dicloronicotinato de etilo (1) con una amina sustituida apropiadamente puede proporcionar el producto amina C4 (1.1) que puede adicionalmente hacerse reaccionar con otra amina en presencia de un catalizador, tal como Pd o a altas temperaturas para proporcionar la piridina sustituida con bis-amino (1.2). La hidrólisis del éster con una fuente de hidróxido adecuado, tal como KOH, puede proporcionar el ácido carboxílico 1.3 que puede hacerse reaccionar con un reactivo adecuado, tal como 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo, para proporcionar el precursor heterociclo 1.4. La ciclación a control térmico puede proporcionar el triazolC5 general mostrado en el Esquema 1.

Esquema 1



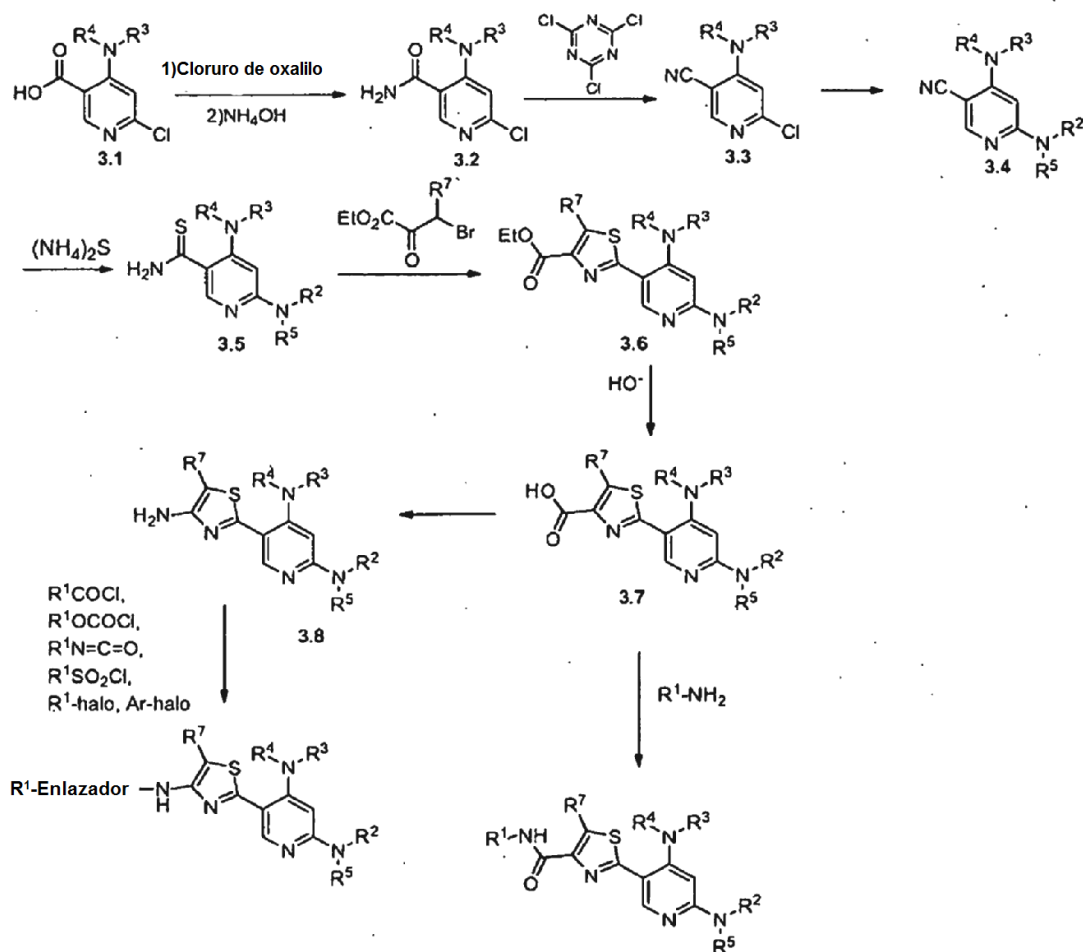
- 15 Los compuestos adicionales de fórmula general (1) que contienen sustituciones de tiadiazol en la posición 5 del anillo de piridina pueden prepararse de acuerdo con los métodos indicados en el Esquema 2. La reacción del compuesto 1.1 con hidrazina a temperatura elevadas en un disolvente apropiado, tal como etanol, puede proporcionar el compuesto 2.1. La reacción adicional con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo en presencia de una base seguida de ciclación, puede proporcionar el compuesto 2.3. La hidrólisis del éster en condiciones convencionales seguido de la formación del enlace amida puede proporcionar el compuesto 2.4. Como alternativa, el 2.4 puede prepararse directamente q partir del 2.3 mediante la reacción directa con una amina a temperatura elevadas. La incorporación del fragmento de amina C2 en condiciones de metal catalizado o a temperaturas elevadas puede proporcionar los derivados de tiadiazol de fórmula general (I). Las manipulaciones del grupo funcional adicional pueden realizarse en diversas regiones de la molécula. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula 2.5 pueden hacerse reaccionar con una fuente de hidróxido, tal como KOH, para proporcionar el ácido carboxílico 2.6. Este, después, puede hacerse reaccionar con diversos reactivos, tales como una amina, para proporcionar intermediarios, tal como 2.7, que puede hacerse reaccionar adicionalmente con aminas en la posición 2 para proporcionar compuestos de fórmula general (I).

Esquema 2



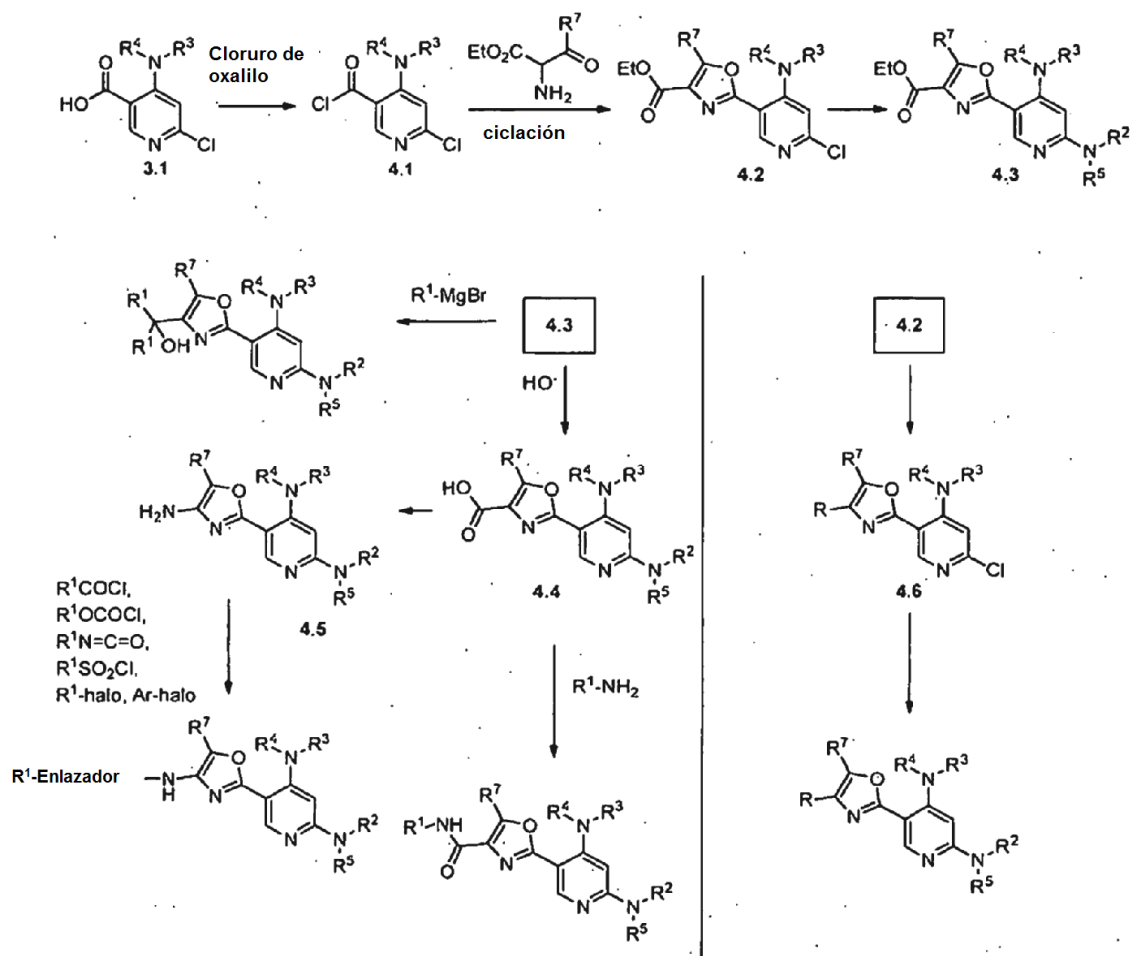
Los análogos de derivados de tiazol pueden prepararse de acuerdo con los métodos generales indicados en el Esquema 3. La reacción del compuesto 3.1, el producto de hidrólisis del compuesto 1.1, puede hacerse reaccionar con un reactivo de halogenación, tal como cloruro de oxalilo seguido de la inactivación con una fuente de amina, tal como amoníaco, para proporcionar intermedios de la fórmula 3.2. La deshidratación de la amida puede proporcionar el nitrilo 3.3 que puede hacerse reaccionar adicionalmente con una amina para proporcionar intermedios de la fórmula 3.4. La conversión del nitrilo a una tioamida (3.5) seguido de condensación con un halo cetona puede proporcionar compuestos sustituidos con tiazol de la fórmula 3.6. La hidrólisis adicional de 3.6 puede proporcionar el ácido 3.7 que, a su vez puede hacerse reaccionar en diversas condiciones de transformación del grupo funcional, tales como la conversión a una amina 3.8, para proporcionar compuestos adicionales de fórmula general I.

Esquema 3



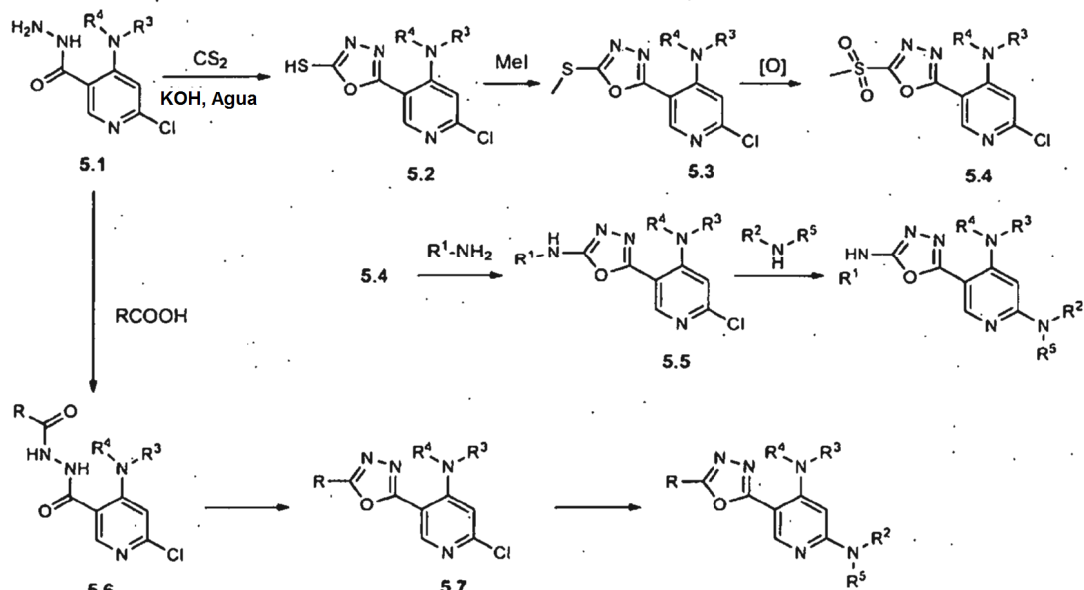
De forma análoga, los compuestos de oxazol de fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos generales anteriormente indicados en el Esquema 4. El tratamiento del compuesto 3.1 con un reactivo de cloración puede proporcionar compuestos, tales como el 4.1 que después, puede hacerse reaccionar con diversas amino cetonas sustituidas, después se ciclaron al intermedio de oxazol 4.2 deseado. La reacción en C2 con una amina usando las condiciones indicadas previamente, puede proporcionar el intermedio 4.3. Los intermedios 4.3 y 4.2 pueden manipularse ambos para proporcionar compuestos de fórmula general I de acuerdo con los métodos indicados a continuación. Primero, el 4.3 puede hidrolizarse y acoplarse con aminas para formar análogos de amina de fórmula I. Como alternativa, el ácido 4.4 puede convertirse a la amina 4.5 en las condiciones reacción de Curtius, y después se funcionalizó adicionalmente a amida, carbamatos, sulfonamidas, ureas, alquilo y arilaminas, por nombrar unos pocos. Además, el intermedio 4.2 puede someterse primero a hidrólisis y la manipulación de un grupo funcional en el oxazol como se acaba de describir, después se acopló con una amina en C2.

Esquema 4



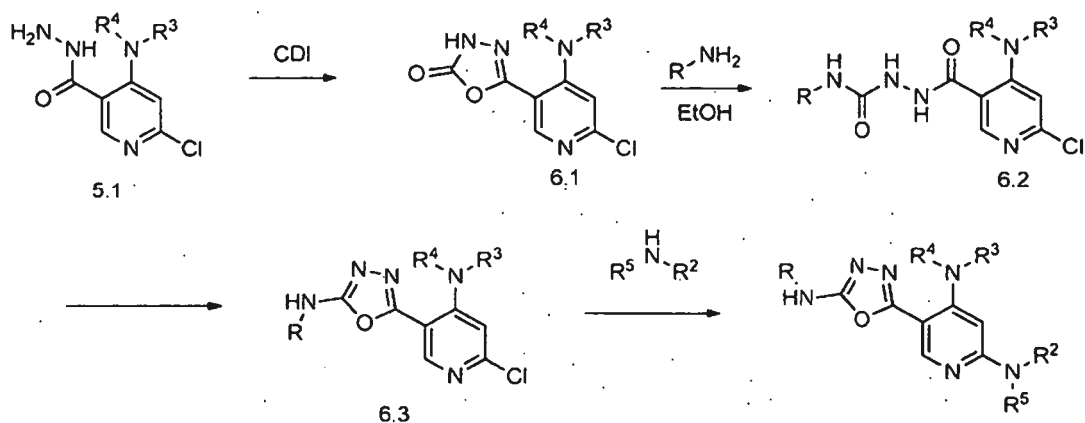
La reacción de hidrazida 5.1 con disulfuro de carbono seguido de alquilación puede proporcionar el intermedio 5.3. La oxidación con un reactivo, tal como MCPBA, puede proporcionar la sulfona 5.4 que puede hacerse reaccionar preferencialmente en el oxadiazol para dar los intermedios, tales como el 5.5. La reacción adicional con una amina en presencia de un catalizador, tal como Pd, o a temperaturas elevadas, puede proporcionar compuestos de fórmula general I. Como alternativa, la reacción del 5.1 con un ácido carboxílico con un reactivo de acoplamiento, tal como HATU puede proporcionar la acil hidrazida 5.6, que puede ciclarse al 5.7 y hacerse reaccionar adicionalmente en los compuestos de fórmula general I en presencia de una amina. Se entiende por un experto en la materia que los grupos R pueden funcionalizarse, por ejemplo como una amina o alcohol protegido, de tal manera que las manipulaciones adicionales se dejarán en el contexto de estos Esquemas generales. Los grupos funcionales adicionales que también pueden considerarse para estos tipos de manipulaciones son: grupos nitrilos, haluros, ésteres, alquenos, alquinos y nitro.

Esquema 5



La reacción hidrazida 5.1 con un reactivo de carbonilación, tal como CDI, puede proporcionar compuestos de fórmula general 6.1. La reacción del 6.1 con diversas aminas puede proporcionar los compuestos de anillo abierto 6.2 que pueden ciclarse para formar los intermedios, tales como el 6.3. El desplazamiento del cloruro C2 con una amina usando un catalizador de metal o temperatura elevada puede proporcionar compuestos adicionales de fórmula general I.

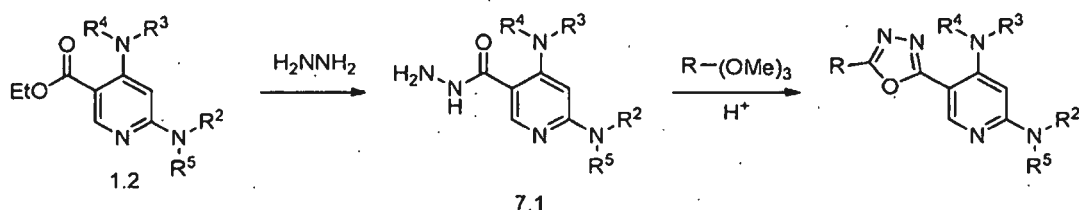
Esquema 6



10

Los análogos adicionales pueden prepararse de acuerdo con el método indicado en el Esquema 7. El éster 1.7 puede hacerse reaccionar con hidrazina para proporcionar la piridin hidrazida sustituida 7.1. La reacción del 7.1 con diversos ortoformiatos en presencia de un ácido, puede proporcionar compuestos de fórmula general I.

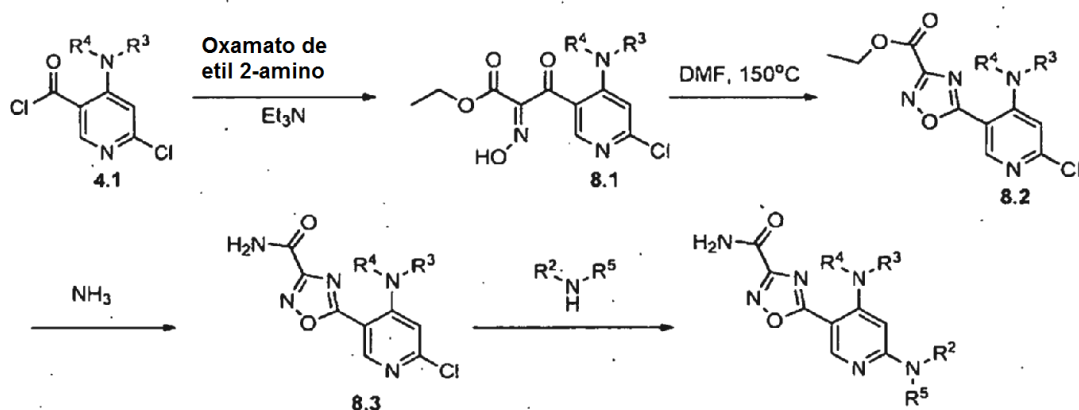
Esquema 7



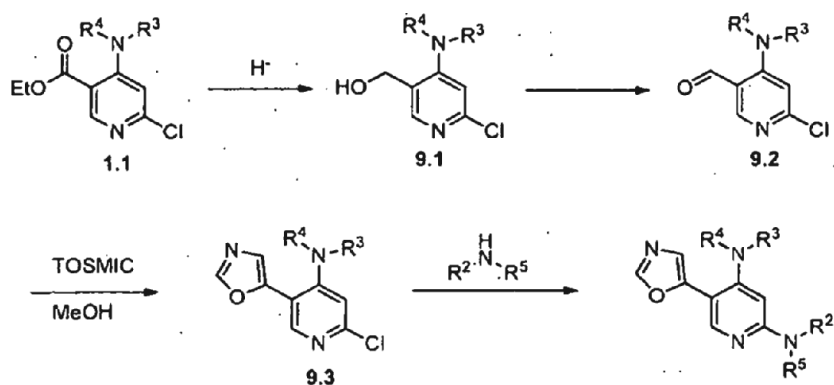
Los heterociclos adicionales pueden prepararse de acuerdo con los métodos indicados en los Esquemas 8 y 9. Primero, el compuesto 4.1 puede hacerse reaccionar con oxamato de etil-2-amino en presencia de una base, tal como TEA, para proporcionar el intermedio 8.1 que puede ciclarse al intermedio 8.2 por calentamiento a alta temperatura en un disolvente adecuado, tal como DMF. La amidolisis del éster colgante puede proporcionar el 8.3 que puede elaborarse adicionalmente tras la reacción con una amina en C2 para proporcionar el compuesto de fórmula general I.

En el Esquema 9, el compuesto 1.1 puede reducirse al alcohol 9.1 usando una fuente de hidruro apropiada, tal como DIBAL, después se oxidó al aldehído en condiciones convencionales. (COCl)₂, DMSO para formar 9.2. El intermedio 9.2 puede convertirse al oxazol tras la reacción con Tosmic y una base, tal como K₂CO₃. La reacción con una amina en C2 puede suministrar adicionalmente compuestos de fórmula general I.

Esquema 8



Esquema 9



Ejemplos

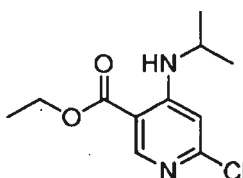
La preparación de compuestos de Fórmula (I) y los intermedios usados en la preparación de compuestos de Fórmula (I), puede prepararse usando los procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparadas en estos ejemplos, no

están destinados a ser limitativos, pero se entiende para demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I). Los materiales y reactivos de partida usados en estos ejemplos de partida, cuando no se preparó por un procedimiento descrito en el presente documento, están generalmente o bien disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía química o pueden prepararse mediante el uso de procedimientos descritos en la bibliografía química.

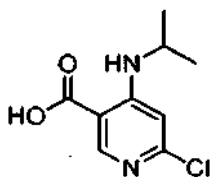
En los ejemplos dados, la frase "se secó y se concentró" generalmente se refiere al secado de una solución en un disolvente orgánico sobre sulfato sódico o sulfato de magnesio, seguido de la filtración y la retirada del disolvente del filtrado (generalmente a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que está siendo preparado). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un aparato de cromatografía a presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o el disolvente mixto indicado. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, Phenomenex Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño apropiado para la cantidad del material que se separa, generalmente eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % o 0,1 % o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación a alcanzarse. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, version 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usaron las siguientes abreviaturas:

NaHCO₃ (ac.) - bicarbonato sódico acuoso saturado
 salmuera - cloruro sódico acuoso saturado
 DCM - diclorometano
 DIEA - N,N-diisopropiletilamina
 DMAP - 4-(N,N-dimetilamino)piridina
 DMF - N,N-dimetilformamida
 DMSO - dimetilsulfóxido
 EDC - clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
 EtOAc - acetato de etilo
 HOAT - 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 HOBT - hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 ta - temperatura ambiente (generalmente alrededor de 20-25 °C)
 TEA - trietilamina
 TFA - ácido trifluoroacético
 THF - tetrahidrofurano

Triazoles

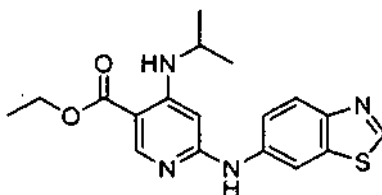


Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2): Una solución en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1) (10 g, 43,4 mmol), isopropil amina (8 ml) y DIPEA (8 ml) en DMA (50 ml) se calentaron a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para retirar el exceso de DMA de la masa de reacción. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:Éter de pet. como eluyente para obtener el compuesto del título (2). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,90 min; CLEM (ES-API), m/z 243,7 (M+H).

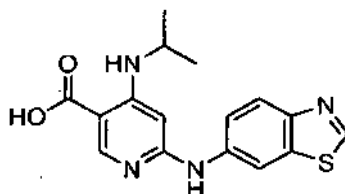


Síntesis de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (3): Se agitó 6-cloro-4-(ciclobutilamino)nicotinato de etilo (2) (3 g, 12,3 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) a ta., se añadió LiOH (61,7 mmol, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida. Se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La fase acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 usando ácido cítrico sólido. El material sólido se retiró

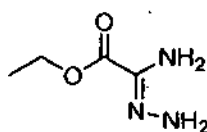
por precipitación. Se filtró el material sólido y se secó al vacío para formar el compuesto del título (3). RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,20 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,80-3,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 13,33 (s a, 1H).



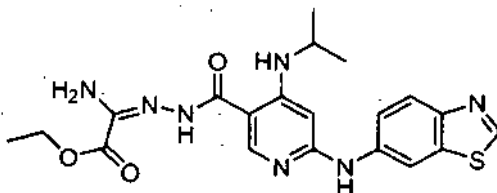
Síntesis de 6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3): A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2) (5 g, 20,66 mmol) en dioxano (30 ml): se le añadieron H_2O (5 ml), 6-amino benzotiazol (20,66 mmol, 1 equiv.), xanthphos (8,2 mmol, 0,4 equiv.) y Na_2CO_3 (82,6 mmol, 4 equiv.) y se desgasificaron durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,2 mmol, 0,4 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después se calentó a 115 $^\circ\text{C}$, durante una noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de un pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:Éter de pet. como eluyente para proporcionar 6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,78 min; CLEM (ES-API), m/z 357,8 (M+H).



Síntesis de ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (4): 6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3) (1 g, 2,8 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a ta, después se añadió LiOH (14 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se calentó a 70 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La fase acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 usando ácido cítrico sólido. El material sólido se retiró por precipitación. Se filtró el material sólido y se secó al vacío para formar el compuesto del título (4). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,65 min; CLEM (ES-API), m/z 329,8 (M+H).



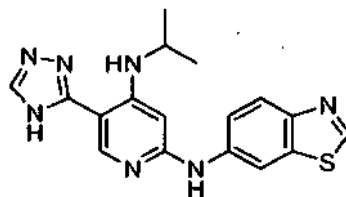
Síntesis de 2-amino-2-(2-(6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazono)acetato de etilo (7): Se disolvió 2-amino-2-tioacetato de etilo (5) (5 g, 37,5 mmol) en etanol y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota hidrazina en THF (1 M, 37,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se obtuvieron copos de color blanco de 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo.



Síntesis de 2-amino-2-(2-(6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazono)acetato de etilo (7): A una solución en agitación de ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (4) (500 mg, 3,8 mmol) y 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo (6) (3,8 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml), se le añadieron HATU (7,63 mmol, 2 equiv.) y DIPEA (15,2 mmol, 4 equiv.) y se agitaron durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo obtenido se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en

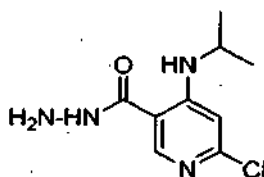
columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1

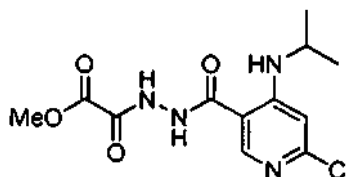


Se recogió 2-amino-2-(2-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazono)acetato de etilo (7) (300 mg, 0,679 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 180 °C durante 1 h. La masa de reacción se disolvió en metanol, después se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como agentes de elución. El material se purificó adicionalmente por HPLC prep. para obtener N2-(benzo[d]thiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2,4-diamina. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,32 (d, J = 4,00 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 3,72-3,74 (m, 1H), 4,41 (c, J = 6,80 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 2,40, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm-2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,789 min; CLEM (ES-API), m/z 422,0 (M-H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,569 min; Pureza: 99 %.

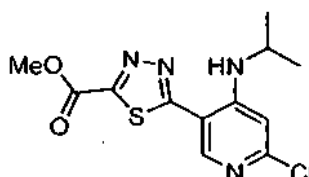
Tiadiazoles



Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10): A una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2) (3 g, 12,39 mmol) en etanol (10 ml), hidrato de hidrazina (3 ml) se le añadió y se sometió a reflujo a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico y hexano y se filtró para conseguir un sólido, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,58 min; CLEM (ES-API), m/z 229,6 (M+H).

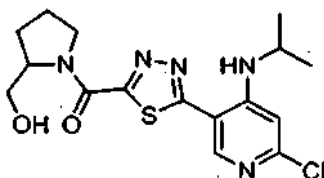


Síntesis de 2-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-2-oxoacetato de metilo (11): A una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (200 mg, 0,35 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió Et₃N (3,1 mmol, 3 equiv.) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,42 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ y se extrajo en DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente para proporcionar 2-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-2-oxoacetato de metilo.

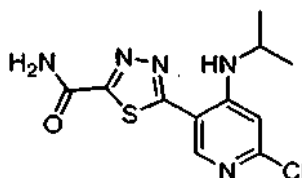


Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de metilo (12): A una solución en

agitación de 2-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-2-oxoacetato de metilo (11) (1 g, 3,1 mmol) en THF (30 ml), se añadió reactivo de Lawesson (6,3 mmol, 2 equiv.) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con una solución al 10 % de NaHCO₃. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente para proporcionar 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de metilo.

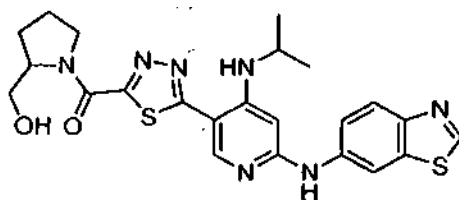


Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (13): A una solución en agitación de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de metilo (12) (60 mg, 0,1 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió (S)-Prolinol (0,9 mmol, 5 equiv.) y se sometió a reflujo a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente para aislar el producto deseado, 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (13). CLEM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 mm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,585 min; CLEM (ES-API), m/z 379,8 (M-H).



Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (14): Una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de metilo (12) (200 mg, 0,64 mmol) en MeOH (10 ml) se enfrió a -10 °C y NH₃(g) se purgó a través de la mezcla de reacción durante 5 min. La reacción se calentó durante 4 h a 80 °C, se enfrió a 0 °C y se concentró para proporcionar 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 2

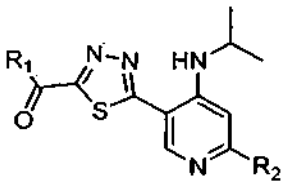
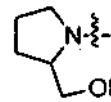
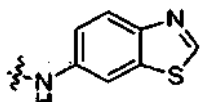
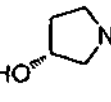
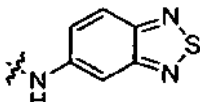
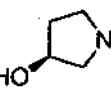
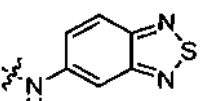
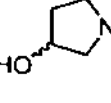
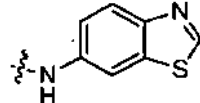
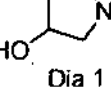
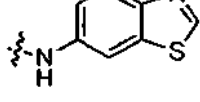
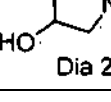
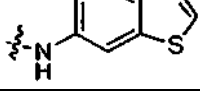
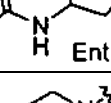
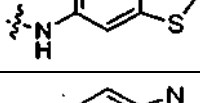
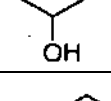
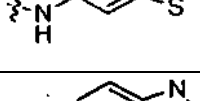
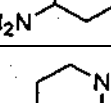
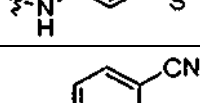
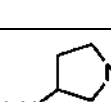
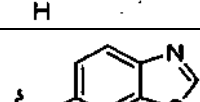


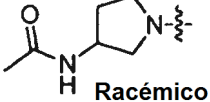
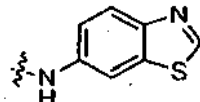
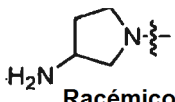
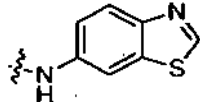
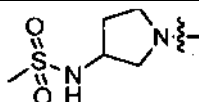
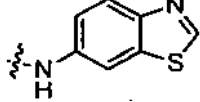
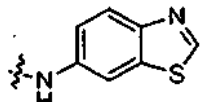
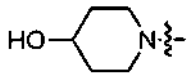
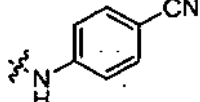
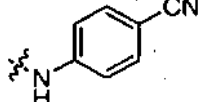
Síntesis de 5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona. A una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (27a) (50 mg, 0,15 mmol) en dioxano (5 ml): se le añadieron H₂O (1 ml), 6-amino benzotiazol (0,18 mmol, 1,2 equiv.), xanthphos (0,07 mmol, 0,5 equiv.) y Na₂CO₃ (0,7 mmol, 3 equiv.) y se desgasificaron durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,07 mmol, 0,5 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min, después se calentó a 115 °C, durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un pequeño lecho de celite. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente. El material se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,38 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 2,01-2,03 (m, 4H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,87-4,23 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,35 (s a, 1H), 9,28 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,809 min; CLEM (ES-API), m/z 496,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,317 min; Pureza: 96,7 %.

Síntesis de Ejemplos 3-18: El método indicado anteriormente para el Ejemplo 2 se usó para preparar los Ejemplos

3-18, usando las aminas apropiadas. El Ejemplo 16 se preparó a partir del compuesto 14 usando los procedimientos indicados anteriormente.

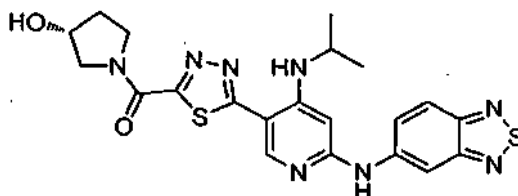
Tabla 1

		
Ejemplo n.º	R ₁	R ₂
2		
3		
4		
5		
6	 Dia 1	
7	 Dia 2	
8	 Ent 2	
9		
10		
11		
12	 Ent 2	

13	 Racémico	
14	 Racémico	
15		
16	NH ₂	
17		
18		

Ejemplo 3

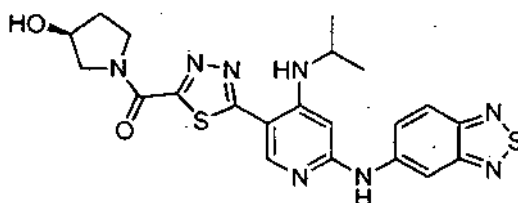
(R)-(5-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)m etanona



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,87-1,99 (m, 2H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,98-4,00 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,00, -78,20 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,91 min; CLEM (ES-API), m/z 483,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,869 min; Pureza: 98,5 %.

Ejemplo 4

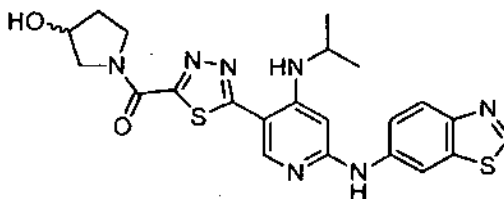
(S)-(5-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il) metanona



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,35 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,95-1,98 (m, 2H), 3,18(d, J = 5,20 Hz, 3H), 3,60-4,42 (m, 7H), 5,10 (s a, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,40, -76,60 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,91 min; CLEM (ES-API), m/z 483,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,86 min; Pureza: 95,4 %.

Ejemplo 5

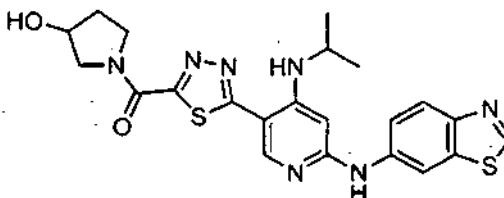
(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,87-1,99 (m, 2H), 3,54-3,79 (m, 3H), 4,00-4,02 (m, 1H), 4,20-4,42 (m, 2H), 5,07 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). LG/MS: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,515 min; CLEM (ES-API), m/z 482,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,619 min; Pureza: 97,1 %.

Ejemplo 6

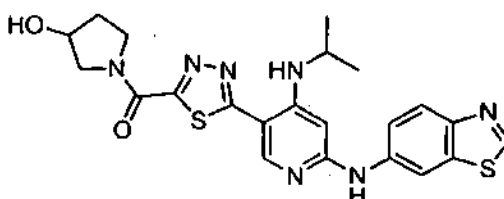
(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,86-1,97 (m, 2H), 3,50-3,78 (m, 3H), 4,00-4,01 (m, 2H), 4,01-4,41 (m, 1H), 5,06 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,40 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,510 min; CLEM (ES-API), m/z 482,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 11,92 min; Pureza: 98,9 %.

Ejemplo 7

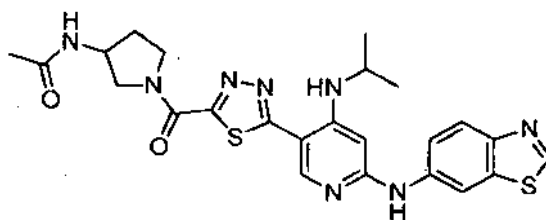
(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,94-1,97 (m, 2H), 3,50-3,78 (m, 3H), 3,97-4,04 (m, 2H), 4,19-4,41 (m, 1H), 5,06 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,510 min; CLEM (ES-API), m/z 482,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 11,43 min; Pureza: 95,1 %.

Ejemplo 8

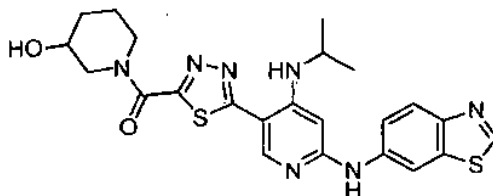
N-(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida



RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37-1,38 (m, 6H), 1,94-2,01 (m, 4H), 2,15-2,23 (m, 2H), 3,78-3,94 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,25-4,36 (m, 2H), 4,45-4,51 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 X 50 mm, 5 mm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,773 min; CLEM (ES-API), m/z 523,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,936 min; Pureza: 95,5 %.

Ejemplo 9

(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona

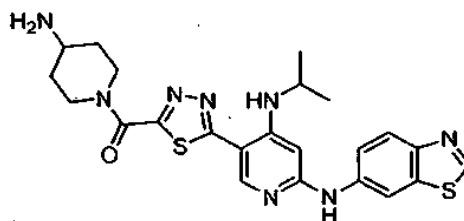


RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,38 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 3,60-3,87 (m,

5H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1), 6,19 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,57 min; CLEM (ES-API), m/z 496,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,131 min; Pureza: 95 %.

Ejemplo 10

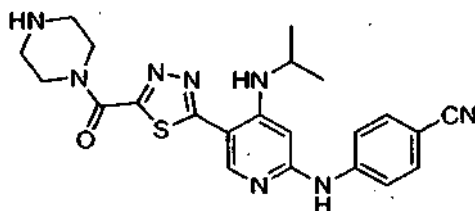
(4-Aminopiperidin-1-il)(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona



RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,39 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,67-1,69 (m, 1H), 1,78-1,80 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 3,33-3,34 (1H, fusionado con un pico de agua), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,73-4,86 (1H, fusionado con un pico de CD₃OD), 5,25-5,28 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 1,60, 8,80 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,455 min; CLEM (ES-API), m/z 495,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,621 min; Pureza: 90,7 %.

Ejemplo 11

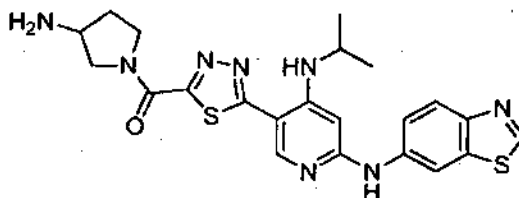
4-((4-(Isopropilamino)-5-(5-(piperazina-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 3,27-3,39 (m, 4H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,90 (s a, 2H), 4,41 (s a, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 2H), 8,40-8,42 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,09 (s a, 1H), 9,81 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C 18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,725 min; CLEM (ES-API), m/z 449,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,055 min; Pureza: 91,9 %.

Ejemplo 12

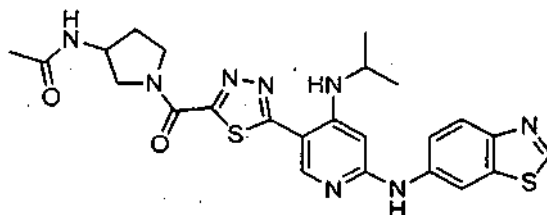
(3-Aminopirrolidin-1-il)(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona



RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36-1,38 (m, 6H), 2,19-2,31 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,81-3,97 (m, 3H), 4,22-4,35 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,68-6,70 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 26,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,656 min; CLEM (ES-API), m/z 479,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,932 min; Pureza: 99,4 %.

Ejemplo 13

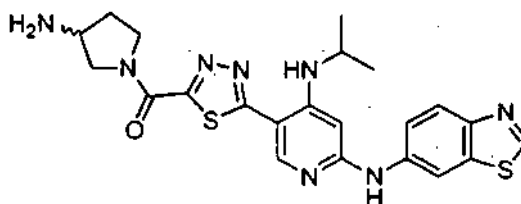
N-(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida



RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,08-2,34 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,78-3,94 (m, 3H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,25-4,34 (m, 2H), 4,50-4,57 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,503 min; CLEM (ES-API), m/z 523,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,657 min; Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 14

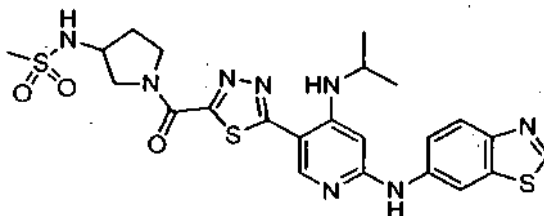
(3-Aminopirrolidin-1-il)(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona



RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,82-1,97 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,80-3,94 (m, 3H), 4,21-4,30 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,458 min; CLEM (ES-API), m/z 481,2 (M+H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150 X 4,6 mm) 5 micrómetros; Disolvente A = NH₄OAc 20 mM en agua; Disolvente B = ACN; Caudal = 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 7,946 min; Pureza: 90,5 %.

Ejemplo 15

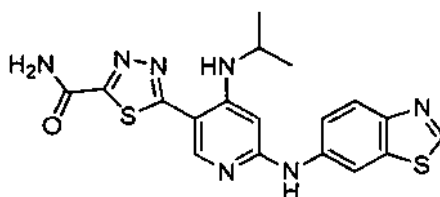
N-(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida



RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37-1,38 (m, 6H), 2,00-2,41 (m, 4H), 3,04-3,04 (m, 3H), 3,60-4,40 (m, 4H), 4,57 (s, 4H), 6,18 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,576 min; CLEM (ES-API), m/z 559,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,104 min; Pureza: 90,7 %.

Ejemplo 16

5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

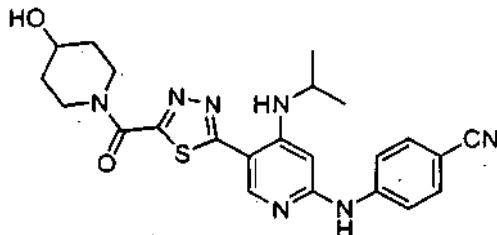


RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,77 (s, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,60 (dd, J =

2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 8,52-8,55 (m, 2H), 8,69 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μ m; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,539 min; CLEM. (ES-API), m/z 412,2 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μ l/min; Tiempo de retención: 6,653 min; Pureza: 94,9 %.

Ejemplo 17

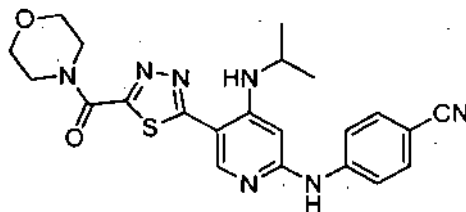
4-((5-(5-(4-Hidroxipiperidin-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



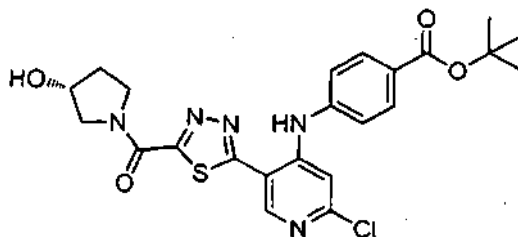
RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,40 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 1,62-1,70 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 1H), 4,19-4,22 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,40, 8,60$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,60$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μ m; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,529 min; CLEM (ES-API), m/z 496,0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μ l/min; Tiempo de retención: 6,815 min; Pureza: 98,5 %.

Ejemplo 18

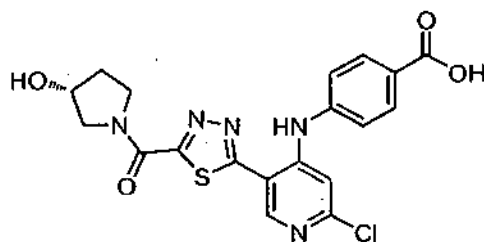
4-((4-(Isopropilamino)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



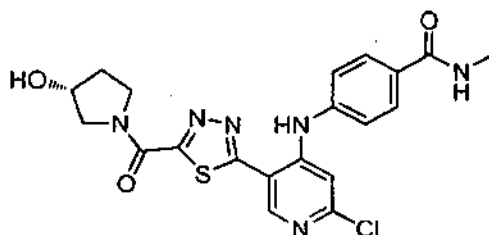
RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 1,33 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 6H), 4,40-4,42 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 6,40$ Hz, 1H), 8,92 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,612 min; CLEM (ES-API), m/z 482,2 (M+H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150 X 4,6 mm) 5 micrómetros; Disolvente A = NH₄OAc 20 mM en agua; Disolvente B = ACN; Caudal = 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 10,488 min; Pureza: 96 %.



Síntesis de 4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)benzoato de (R)-terc-butilo (14): Se preparó de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 2 a partir de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1) y 4-aminobenzoato terc-butilo. CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,113 min; CLEM (ES-API), m/z 502,0 (M+H).

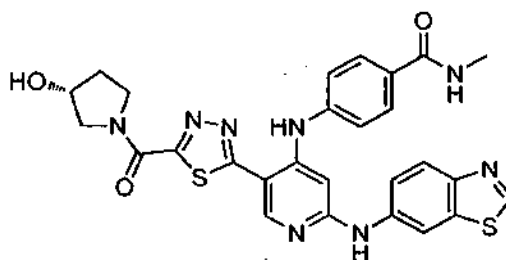


Síntesis de ácido (R)-4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)benzoico (15): Siguiendo el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis de compuesto n.º 2. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,74 min; CLEM (ES-API), m/z 446,39 (M+H).



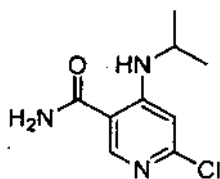
Síntesis de (R)-4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)-N-metilbenzamida (16): A una solución en agitación de ácido (R)-4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)benzoico (15) (150 mg, 0,336 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron DIPEA (1,682 mmol, 5 equiv.), metanamina.HCl (3,36 mmol, 10 equiv.) y HATU (0,673 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó para retirar el exceso de DMF. El residuo obtenido después se diluyó con agua y se extrajo usando EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para conseguir el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: DCM como eluyente para aislar el compuesto deseado, (R)-4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)-N-metilbenzamida (16). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,71 min; CLEM (ES-API), m/z 459,63 (M+H).

Ejemplo 19

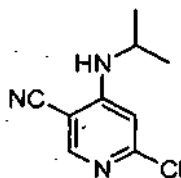


Síntesis de (R)-4-((2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(5-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)-N-metilbenzamida: Se preparó de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 2. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,95 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,53-3,54 (m, 1H), 3,74-3,75 (m, 1H), 3,83-3,85 (m, 1H), 3,93 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 4,15-4,24 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,91-7,98 (m, 3H), 8,56 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,71 min; CLEM (ES-API), m/z 573,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,148 min; Pureza: 96,3 %.

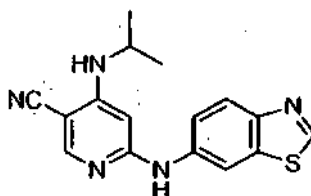
Tiazoles



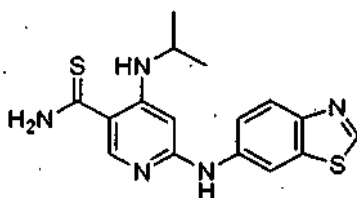
Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (17): Se disolvió ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (9) (3 g, 14 mmol) en DCM (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (2 equiv.), seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el exceso de cloruro de oxalilo y se volvió a disolver en DCM (15 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución acuosa de NH₃ se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó usando DCM y se lavó con una solución ac. de NaHCO₃. La fase orgánica se recogió separadamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto deseado, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,58 min; CLEM (ES-API), m/z 214,7 (M+H).



Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo (18): A una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (17) (2,5 g, 11,7 mmol) en DMF (10 ml), cloruro cianúrico (11,7 mmol, 1 equiv.) se añadió a 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo dos veces usando EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) y EtOAc:Éter de pet. como eluyente para formar 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,69-3,79 (m, 1H), 4,91 (s a, 1H), 6,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

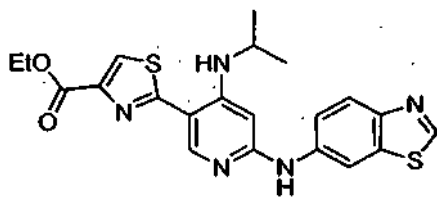


Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo (19): A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo (18) (lg, 5,1 mmol) en dioxano (40 ml): H₂O (4 ml), se añadieron 6-amino benzotiazol (5,1 mmol, 1 equiv.), xanthphos (2,0 mmol, 0,4 equiv.) y Na₂CO₃ (20,5 mmol, 4 equiv.) y se desgasificaron durante 10 min. A la mezcla de reacción Pd₂(dba)₃ (2,0 mmol, 0,4 equiv.) se le añadió y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después se calentó a 115 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: CHCl₃ como eluyente para proporcionar 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo.



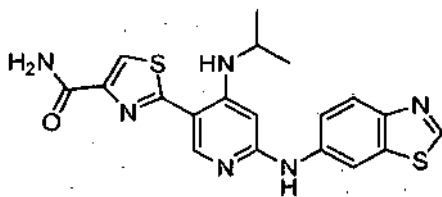
Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-carbotioamida (20): A una solución en agitación de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo (19) (30 mg, 0,09 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió tiosulfuro de amonio (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en un tubo de presión durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó después para retirar el exceso del disolvente. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente para proporcionar 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-carbotioamida.

Ejemplo 20



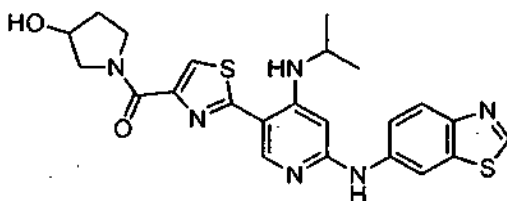
Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo: se recogieron 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-carbotioamida (20) (30 mg, 0,08 mmol) y bromo piruvato de etilo (0,17 mmol, 2 equiv.) en DMF (5 ml) y se calentó a 100 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente para proporcionar 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 20,00 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 3,75-3,77 (m, 1H), 4,41 (c, J = 7,20 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,00, 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 2,131 min; CLEM (ES-API), m/z 440,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,409 min; Pureza: 98 %.

Ejemplo 21



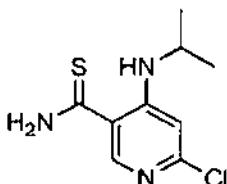
Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida: El 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 20) (200 mg, 0,455 mmol) se recogió en un tubo cerrado herméticamente, se añadió metanol (2 ml), seguido de la adición de amoníaco metanólico (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente. El material obtenido se purificó adicionalmente en TLC preparativa para obtener 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,64-3,72 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,933 min; CLEM (ES-API), m/z 411,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,137 min; Pureza: 99,8 %.

Ejemplo 22

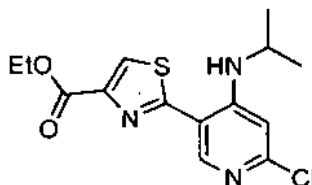


Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona: El 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 20) (100 mg, 0,228 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió pirrolidin-3-ol (0,455 mmol, 2 equiv.) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el extracto en bruto obtenido se purificó el TLC preparativa para

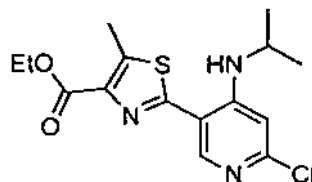
obtener 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona. RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,24 (d, J = 4,00 Hz, 6H), 1,85-1,86 (m, 3H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,56-3,57 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 1H), 3,90-3,91 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 5,00-5,01 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 8,13-8,13 (m, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 8,52-8,52 (m, 1H), 8,72-8,72 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C 18, 5 x 2,1 mm- 2,7 μm ; Disolvente A = ACN al 2 %: H_2O al 98 %: NH_4COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H_2O al 2 %: NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,883 min; CLEM (ES-API), m/z 481,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H_2O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H_2O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 5,062 min; Pureza: 92,2 %.



Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-carbotioamida (21): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 20.



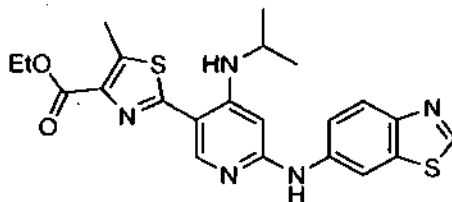
Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (22a): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 20.



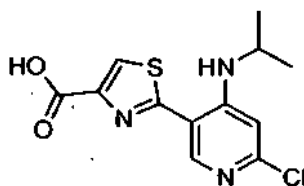
Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (22b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 20, en lugar de bromo piruvato de etilo (2 equiv.), se usó bromopiruvato de metiletilo (2 equiv.).

Ejemplo 23

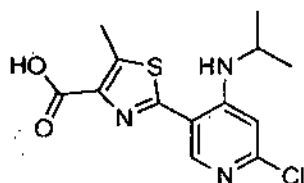
2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo



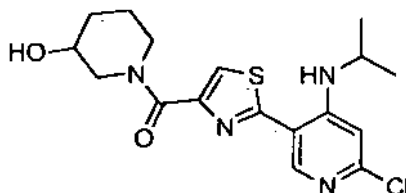
RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,31-1,37 (m, 6H), 1,41-1,46 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 4,35 (c, J = 7,20 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 X 50 mm, 5 μm ; Disolvente A = MeOH al 10 %: H_2O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H_2O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,249 min; CLEM (ES-API), m/z 454,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H_2O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H_2O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 7,622 min; Pureza: 88,2 %.



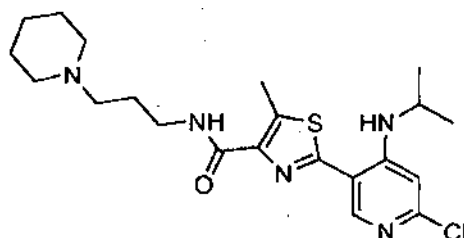
Síntesis de ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxílico (23a): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 9.



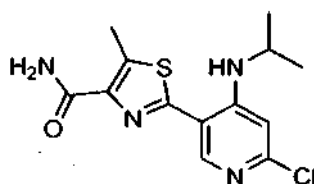
Ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxílico (23b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 9.



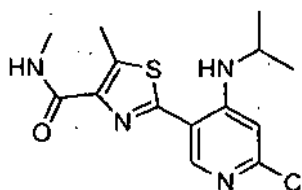
Síntesis de (2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona (24a): El ácido 2-(6-cloro-4-(isopropil)amino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxílico (23a) (100 mg, 0,336 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadió piperidin-3-ol (1,679 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió DIPEA (1,343 mmol), seguido de la adición de HATU (1,008 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo obtenido se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente para proporcionar el compuesto del título, (2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona.



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxamida (24b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 24a, en lugar de piperidin-3-ol, se usó 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina.



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxamida (24c): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 24a, en lugar de piperidin-3-ol, se usó cloruro de amonio.



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)5-metiltiazol-4-metil carboxamida (24d): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 24a, en lugar de piperidin-3-ol, se usó metil amina.

5

Tabla 2

Ejemplo n.º	R	R ₁
24	H	
25	CH ₃	
26	CH ₃	NH ₂

Síntesis de (2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona (Ejemplo 24): Se disolvió (2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona (24a) (100 mg, 0,263 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml): H₂O (2 ml), se añadieron benzo[d]tiazol-6-amina (0,263 mmol), Na₂CO₃ (1,05 mmol) y xanthphos (0,105 mmol) y se desgasificaron durante 10 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,105 mmol) y se desgasificó una vez, de nuevo, durante 15 min y se calentó a 115 °C, durante una noche. La masa de reacción se filtró a través de celite y se concentró para retirar el disolvente. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente. El material obtenido se purificó adicionalmente por HPLC prep. para obtener el compuesto del título, (2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 0,87-0,94 (m, 1H), 1,31-1,36 (m, 6H), 1,62-0,00 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 3,42-3,43 (m, 1H), 3,75-3,98 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 X 2,1 mm- 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,754 min; CLEM (ES-API), m/z 495,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,431 min; Pureza: 96,29 %.

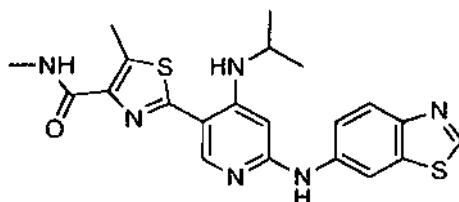
Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxamida (Ejemplo 25): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 24. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,50-1,91 (m, 8H), 2,20-2,34 (m, 2H), 2,545 (2H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 2,75 (s, 3H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,64-3,69 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 X 2,1 mm- 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,766 min; CLEM (ES-API), m/z 550,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 10,867 min; Pureza: 96,2 %.

Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo 26): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 24. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 1,28-1,34 (m, 6H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,62-3,67 (m, 1H), 5,54-5,57 (m, 1H), 6,08 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 7,42 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 8,29 (s a, 2H), 8,90 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,846 min; CLEM (ES-API), m/z 423,0

(M-H). HPLC: XBridge (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,399 min; Pureza: 73,5 %.

- 5 Síntesis de ácido 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxílico (25a) y ácido 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxílico (25b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 9.

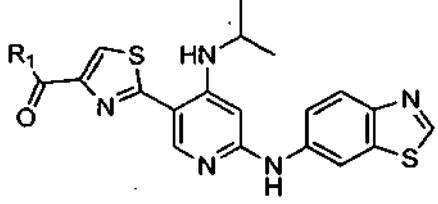
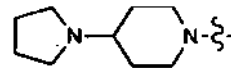
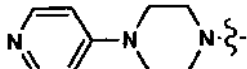
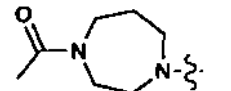
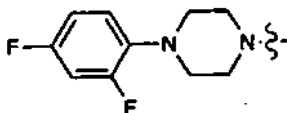
Ejemplo 27

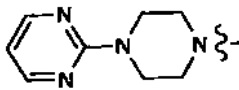
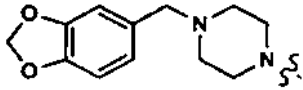
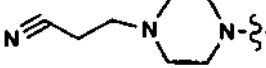
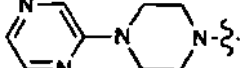
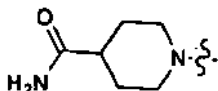
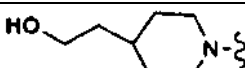
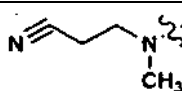
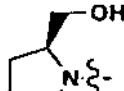
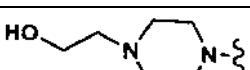
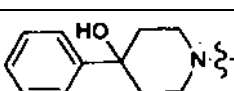
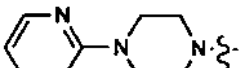
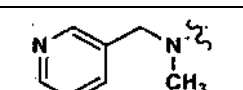
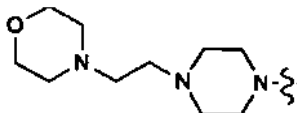
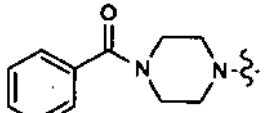
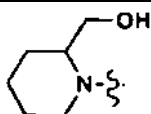
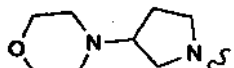


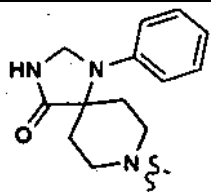
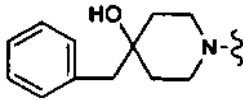
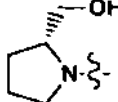
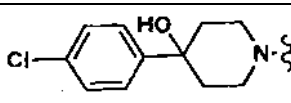
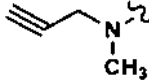
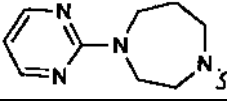
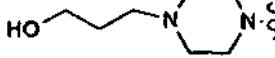
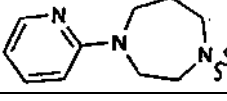
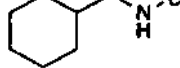
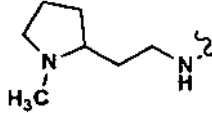
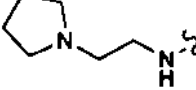
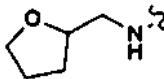
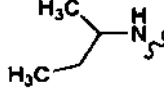
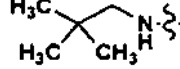
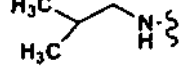
Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo 27). Se disolvió ácido 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxílico (25b) en DMF (10 ml), se añadió metanamina (1 equiv.) seguido de la adición de HATU (1,5 equiv.) y DIPEA (4 equiv.) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar DMF a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente. El material obtenido se trituró con éter dietílico y hexano para proporcionar 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,40 Hz, 3H), 3,64-3,69 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,33 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,606 min; CLEM (ES-API), m/z 439,0 (M+H). HPLC: Sunfire C 18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,323 min; Pureza: 96,3 %.

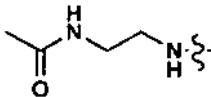
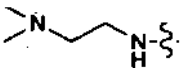
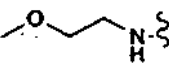
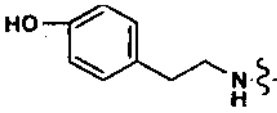
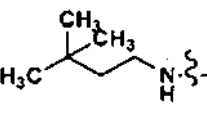
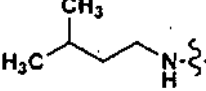
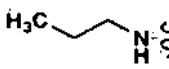
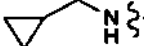
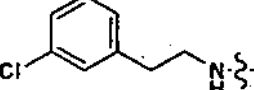
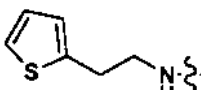
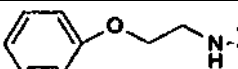
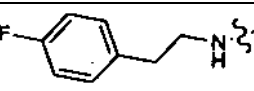
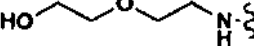
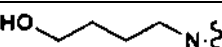
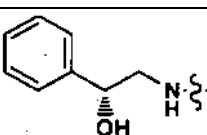
Síntesis de Ejemplos 28-85: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto Ejemplo 27.

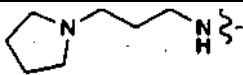
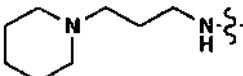
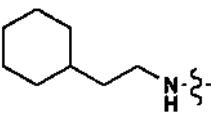
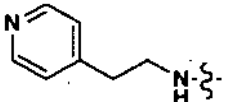
Tabla 3

	
Ejemplo n.º	R ₁
28	
29	
30	
31	

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

82	
83	
84	
85	

Ejemplo 28

(2-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)thiazol-4-il)(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28-1,30 (m, 6H), 1,42-1,44 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 4H), 1,85-1,99 (m, 5H), 2,33-2,34 (m, 1H), 2,52 (1H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,04 (s a, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,98-4,28 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,36 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 547,74. CL/EM: Tiempo de retención: 1,895 min. Pureza: 99,7 %.

Ejemplo 29

(2-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)thiazol-4-il)(4-((1Z,3E)-1-(metilenoamino)penta-1,3-dien-3-il)piperazin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,28 (m, 6H), 3,46 (s a, 4H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,82 (s a, 4H), 6,17 (s, 1H), 6,86 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,20 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). Peso mol.: 556,71. CL/EM: Tiempo de retención: 1,956 mm. Pureza: 99,4 %.

Ejemplo 30

1-(4-(2-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)thiazol-4-carbonil)-1,4-diazepan-1-il)etanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,27-1,29 (m, 6H), 1,62-1,91 (m, 3H), 2,01-2,08 (m, 2H), 3,50-3,80 (m, 9H), 6,16 (s, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 8,18-8,27 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 535,68. CL/EM: Tiempo de retención: 1,93 min. Pureza: 97 %.

Ejemplo 31

(2-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)thiazol-4-il)(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,04 (s, 4H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,83-3,84 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 7,01-7,13 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Peso mol.: 591,7. CL/EM: Tiempo de retención: 2,962 min. Pureza: 99,5 %.

Ejemplo 32

(2-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)thiazol-4-il)(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,28 (m, 6H), 3,71-3,84 (m, 9H), 6,17 (s, 1H), 6,69 (t, J = 4,80 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 557,69. CL/EM: Tiempo de retención: 2,483 min. Pureza: 96 %.

Ejemplo 33

(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)(2-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)thiazol-4-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28-1,30 (m, 6H), 2,41-2,43 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,62-3,64 (m, 4H), 3,65-3,75 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,76-6,78 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,31 (dd, J = 7,20, Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,00, Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 613,75. CL/EM: Tiempo de retención: 2,748 min. Pureza: 98,8 %.

5

Ejemplo 34

3-(4-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carbonil)piperazin-1-il)propanonitrilo

10 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,63-2,73 (m, 4H), 3,67-3,73 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,32-8,34 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38(s, 1H). Peso mol.: 532,68. CL/EM: Tiempo de retención: 2,146 min. Pureza: 98,5 %.

Ejemplo 35

15

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il)metanona

20 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 3,69-3,72 (m, 5H), 3,82 (s a, 4H), 6,17 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12-8,13 (m, 1H), 8,31 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 557,69. CL/EM: Tiempo de retención: 2,277 min. Pureza: 95,4 %.

Ejemplo 36

25 1-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carbonil)piperidin-4-carboxamida

30 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,78-1,80 (m, 2H), 2,40-2,46 (m, 1H), 2,88 (s a, 1H), 3,18 (s a, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,07 (s a, 1H), 4,44 (s a, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,80 (s a, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,36 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 521,66. CL/EM: Tiempo de retención: 1,831 min. Pureza: 99,1 %.

Ejemplo 37

35 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metanona

40 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,05-1,14 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,37-1,42 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 3H), 2,67-3,10 (m, 3H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,38 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 4,45 (s a, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 522,69. CL/EM: Tiempo de retención: 2,059 min. Pureza: 95,4 %.

Ejemplo 38

45 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-cianoetil)-N-metiltiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,71-3,90 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,95-8,05 (m, 2H), 8,43-8,51 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,40 (s, 1H). Peso mol.: 477,61. CL/EM: Tiempo de retención: 2,166 min. Pureza: 99,5 %.

Ejemplo 39

50 (S)-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona

55 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,29 (m, 6H), 1,81-2,03 (m, 4H), 3,17 (s a, 1H), 3,50-3,64 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 2H), 4,22 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 0,00 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 494,63. CL/EM: Tiempo de retención: 2,109 min. Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 40

60

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metanona

65 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 2,42-2,51 (m, 3H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 5H), 4,44-4,45 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,33 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 523,67. CL/EM: Tiempo de retención: 1,849 min. Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 41

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)metanona

- 5 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,25-1,26 (m, 6H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,31 (1H, fusionado con un pico de agua), 3,59 (s a, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 4,01 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 7,20, Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 570,73. CL/EM: Tiempo de retención: 2,477 min. Pureza: 98,2 %.

10

Ejemplo 42

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metanona

- 15 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,27 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,60 (s a, 4H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 4,80, 6,60 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,96 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,20, 4,80 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 0,00 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). Peso mol.: 556,71. CL/EM: Tiempo de retención: 1,55 min. Pureza: 96 %.

20

Ejemplo 43

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-4-carboxamida

- 25 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,21 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,94-3,15 (m, 3H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,76-4,92 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 8,41-8,60 (m, 3H), 8,70 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 515,65. CL/EM: Tiempo de retención: 2,197 min. Pureza: 99,9 %.

Ejemplo 44

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metanona

- 35 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 2,50 (4H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 2,99 (s a, 2H), 3,30 (5H, fusionado con un pico de agua), 3,57-3,75 (m, 9H), 6,17 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,33 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 592,78. CL/EM: Tiempo de retención: 2,008 min. Pureza: 96 %.

Ejemplo 45

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-benzoilpiperazin-1-il)metanona

- 40 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,29 (m, 6H), 3,71-3,78 (m, 9H), 6,16 (s, 1H), 7,46-7,48 (m, 5H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). Peso mol.: 583,73. CL/EM: Tiempo de retención: 2,352 min. Pureza: 97,6 %.

45

Ejemplo 46

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona

- 50 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28-1,30 (m, 6H), 1,31-1,43 (m, 5H), 2,75-3,15 (m, 1H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,06-4,34 (m, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 0,00 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). Peso mol.: 508,66. CL/EM: Tiempo de retención: 2,196 min. Pureza: 95,2 %.

55

Ejemplo 47

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-morfolinopirrolidin-1-il)metanona

- 60 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,31 (m, 6H), 1,71-1,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,50-0,00 (m, 5H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,45-3,62 (m, 5H), 3,70-3,85 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 14,80 Hz, 1H), 8,17-8,30 (m, 1H), 8,52 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 549,71. CL/EM: Tiempo de retención: 2,124 min. Pureza: 96,8 %.

65

Ejemplo 48

8-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,25 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,79 (s a, 2H), 2,38-2,41 (m, 1H), 2,50 (1H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,59 (s a, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 4,23 (s a, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,78-6,82 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 624,78. CL/EM: Tiempo de retención: 2,485 min. Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 49

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,27 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,40-1,51 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,18-7,29 (m, 5H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 584,76. CL/EM: Tiempo de retención: 2,578 min. Pureza: 97,9 %.

Ejemplo 50

(R)-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,27-1,29 (m, 6H), 1,81-2,03 (m, 4H), 3,18 (s, 1H), 3,50-3,64 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 3H), 4,22 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20-8,32 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). Peso mol.: 494,63. CL/EM: Tiempo de retención: 2,141 min. Pureza: 99,7 %.

Ejemplo 51

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,25-1,26 (m, 6H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 3,98-3,99 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 5,32-5,34 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 8,04-8,08 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,66 (s a, 1H). Peso mol.: 605,17. CL/EM: Tiempo de retención: 2,695 min. Pureza: 99,1 %.

Ejemplo 52

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,50 (1H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,09-3,23 (m; 3H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,35-4,49 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,05-8,42 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 462,59. CL/EM: Tiempo de retención: 2,419 min. Pureza: 96,2 %.

Ejemplo 53

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,21-1,29 (m, 6H), 1,80-1,81 (m, 1H), 1,91-1,92 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 3H), 3,82-3,95 (m, 6H), 6,15-6,17 (m, 1H), 6,51-6,64 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,65-7,88 (m, 1H), 7,96 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,16-8,38 (m, 3H), 8,50-8,51 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 571,72. CL/EM: Tiempo de retención: 2,466 min. Pureza: 97,4 %.

Ejemplo 54

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,58-1,63 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 6H), 3,43-3,46 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 4H), 3,70-3,75 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 4,40 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 537,7. CL/EM: Tiempo de retención: 1,935 min. Pureza: 99,1 %.

Ejemplo 55

(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,22-1,30 (m, 6H), 1,80-1,82 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,50 (1H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 3H), 3,83 (s a, 3H), 6,16-6,17 (m, 1H), 6,51-6,74 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,89-7,97 (m, 2H), 8,09-8,19 (m, 1H), 8,31 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,51 (s a, 1 H), 8,72 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s a, 1H). Peso mol.: 570,73. CL/EM: Tiempo de retención: 2,62 min. Pureza: 99,4 %.

Ejemplo 56

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(ciclohexilmetil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,94-0,97 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 3H), 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,64-1,76 (m, 6H), 3,16 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 506,69. CL/EM: Tiempo de retención: 3,040 min. Pureza: 97,2 %.

Ejemplo 57

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,42-1,49 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 3H), 2,52 (2H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 2,98 (s a, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,31-8,33 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 521,7. CL/EM: Tiempo de retención: 2,202 min. Pureza: 95,4 %.

Ejemplo 58

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,71 (s a, 4H), 2,50 (4H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 2,55-2,64 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 507,67. CL/EM: Tiempo de retención: 2,386 min. Pureza: 96,9 %.

Ejemplo 59

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,57-1,62 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 3H), 3,35 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1 H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 494,63. CL/EM: Tiempo de retención: 2,399 min. Pureza: 97,7 %.

Ejemplo 60

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(sec-butil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,90 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 1,29-1,34 (m, 6H), 1,51-1,59 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,44-8,52 (m, 2H), 8,68 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,42 (s a, 1H). Peso mol.: 466,62. CL/EM: Tiempo de retención: 2,644 min. Pureza: 99,6 %.

Ejemplo 61

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-neopentiltiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,82 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 1,32 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 3,15-3,18 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,14-8,19 (m, 2H), 8,46-8,50 (m, 2H), 8,61 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,56 (s a, 1H). Peso mol.: 480,65. CL/EM: Tiempo de retención: 2,832 min. Pureza: 95 %.

Ejemplo 62

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-isobutiltiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,92 (d, J = 6,80 Hz, 6H), 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,83-1,88 (m, 1H), 3,14 (t, J =

6,40 Hz, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,40, 9,00$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,26 (t, $J = 6,00$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 466,62. CL/EM: Tiempo de retención: 2,645 min. Pureza: 96,3 %.

5 Ejemplo 63

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-etiltiazol-4-carboxamida

10 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,16 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 3,35 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 9,00$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,39 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 438,57. CL/EM: Tiempo de retención: 2,298 min. Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 64

15 N-(2-Acetamidoetil)-2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida

20 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,35 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 1,82 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 4H), 3,67-3,72 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 9,00$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,04-8,05 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32-8,36 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 495,62. CL/EM: Tiempo de retención: 1,834 min. Pureza: 99,6 %.

Ejemplo 65

25 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)tiazol-4-carboxamida

30 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,34 (d, $J = 6,00$ Hz, 6H), 2,24 (s, 6H), 2,52 (2H, fusionado con un pico de DMSO- d_6), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,40, 8,80$ Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 481,64. CL/EM: Tiempo de retención: 2,269 min. Pureza: 95,9 %.

Ejemplo 66

35 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-metoxietil)tiazol-4-carboxamida

40 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,34 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 3,29 (3H, fusionado con un pico de agua), 3,48-3,50 (m, 4H), 3,67-3,70 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 468,6. CL/EM: Tiempo de retención: 2,243 min. Pureza: 96,6 %.

Ejemplo 67

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(4-hidroxifenetil)tiazol-4-carboxamida

45 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,29 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 2,73-2,77 (m, 2H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,67-6,70 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,58 (dd, $J = 2,40, 8,80$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 530,66. CL/EM: Tiempo de retención: 2,284 min. Pureza: 98,7 %.

50 Ejemplo 68

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(prop-2-in-1-il)tiazol-4-carboxamida

55 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,34 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 3,15 (t, $J = 2,40$ Hz, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,09 (dd, $J = 2,40, 5,60$ Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,70-8,72 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 448,56. CL/EM: Tiempo de retención: 2,291 min. Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 69

60 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3,3-dimetilbutil)tiazol-4-carboxamida

65 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 0,94 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 1,47-1,51 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (t, $J = 6,00$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 494,68. CL/EM: Tiempo de retención: 2,866 min. Pureza: 95,1 %.

Ejemplo 70

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-isopentiltiazol-4-carboxamida

- 5 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,91 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 1H), 3,35 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,70 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H). Peso mol.: 480,65. CL/EM: Tiempo de retención: 2,826 min. Pureza: 96,7 %.

10 Ejemplo 71

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-propiltiazol-4-carboxamida

- 15 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,92 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,54-1,59 (m, 2H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25-8,26 (m, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 8,36 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 452,6. CL/EM: Tiempo de retención: 2,49 min. Pureza: 99,4 %.

Ejemplo 72

- 20 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-pentiltiazol-4-carboxamida

- 25 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,87-0,90 (m, 3H), 1,30-1,34 (m, 6H), 1,53-1,57 (m, 2H), 3,29 (4H, fusionado con un pico de agua), 3,68-3,73 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,80 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25-8,29 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,54 (s a, 1H). Peso mol.: 480,65. CL/EM: Tiempo de retención: 2,864 min. Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 73

- 30 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(ciclopropilmetil)tiazol-4-carboxamida

- 35 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,25-0,29 (m, 2H), 0,43-0,48 (m, 2H), 1,05-1,08 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 3,19 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,23 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 464,61. CL/EM: Tiempo de retención: 2,531 min. Pureza: 99,5 %.

Ejemplo 74

- 40 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-clorofenetil)tiazol-4-carboxamida

- 45 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,28 (m, 6H), 2,90 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 3,55-3,66 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25-8,32 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 549,11. CL/EM: Tiempo de retención: 2,917 min. Pureza: 99,5 %.

Ejemplo 75

- 50 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-(tiofen-2-il)etil)tiazol-4-carboxamida

- 55 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,10 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,67-3,68 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 1,20, 5,00 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,38-8,41 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,42 (s a, 1H). Peso mol.: 520,69. CL/EM: Tiempo de retención: 2,689 min. Pureza: 94,5 %.

Ejemplo 76

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-fenoxietil)tiazol-4-carboxamida

- 60 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,27-1,31 (m, 6H), 3,65-3,72 (m, 3H), 4,15 (t, J = 5,60 Hz, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,93-6,97 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,36-8,38 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,70 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H). Peso mol.: 530,66. CL/EM: Tiempo de retención: 2,742 min. Pureza: 97,8 %.

65 Ejemplo 77

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(4-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,27 (m, 6H), 2,87 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,63-3,68 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24-8,29 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 532,66. CL/EM: Tiempo de retención: 2,76 min. Pureza: 98,9 %.

Ejemplo 78

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 3,45-3,52 (m, 6H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,66-3,70 (m, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,82 (d, J = -100,40 Hz, 1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 8,33 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 498,62. CL/EM: Tiempo de retención: 1,888 min. Pureza: 99,5 %.

Ejemplo 79

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,69-1,72 (m, 2H), 3,35 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,68-3,69 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 468,6. CL/EM: Tiempo de retención: 1,916 min. Pureza: 99,6 %.

Ejemplo 80

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(4-hidroxibutil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,40 (t, J = 4,80 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,24 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 482,62. CL/EM: Tiempo de retención: 1,961 min. Pureza: 99,6 %.

Ejemplo 81

(R)-2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-feniletil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31-1,35 (m, 6H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 4,80-4,81 (m, 1H), 5,67 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). Peso mol.: 530,66. CL/EM: Tiempo de retención: 2,392 min. Pureza: 99,1 %.

Ejemplo 82

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,69-1,73 (m, 6H), 2,50 (4H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,35 (4H, fusionado con un pico de agua), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32-8,34 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 521,7. CL/EM: Tiempo de retención: 2,24 min. Pureza: 94,6 %.

Ejemplo 83

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33-1,39 (m, 8H), 1,45-1,51 (m, 4H), 1,68-1,73 (m, 2H), 2,29-2,34 (m, 5H), 2,52 (2H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 535,73. CL/EM: Tiempo de retención: 2,402 min. Pureza: 96,7 %.

Ejemplo 84

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-ciclohexiletil)tiazol-4-carboxamida

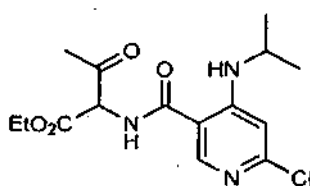
RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,89-0,95 (m, 2H), 1,12-1,19 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,61-1,75 (m, 5H), 1,99-2,01 (m, 1H), 3,36 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s a, 1H). Peso mol.: 520,7. CL/EM: Tiempo de retención: 3,236 min. Pureza: 98,2 %.

Ejemplo 85

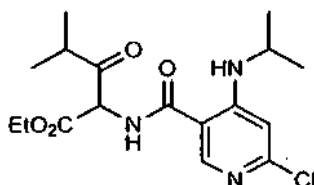
2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)tiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,26 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,92 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,59-3,66 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 7,30 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,47-8,49 (m, 3H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 515,65. CL/EM: Tiempo de retención: 2,13 min. Pureza: 99,7 %.

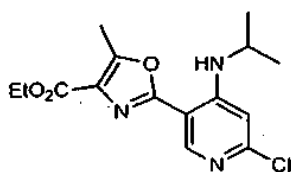
Oxazoles



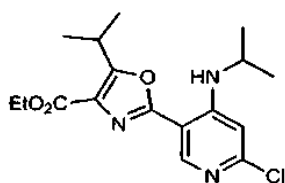
Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-oxobutanoato de etilo (27a): Una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (2 equiv.), seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el exceso de cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo, generado in situ se disolvió en THF y se añadió gota a gota a una solución en agitación, enfriada de 2-amino-3-oxobutanoato etilo (1,1 equiv.) y NMM (5 equiv.) en THF se agitó. La temperatura de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera. La fase de EtOAc se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:Éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-oxobutanoato de etilo.



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (27b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado para la síntesis de compuesto n.º 27a, usando el compuesto 26b, en lugar del compuesto, 26a.

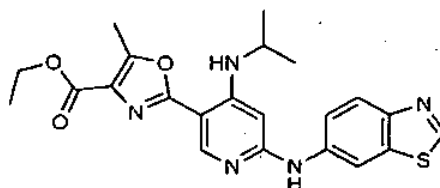


Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (28a): A una solución en agitación de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-oxobutanoato de etilo (27a) (200 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron trifenil fosfina (2 equiv.) y trietil amina (3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó usando DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y EtOAc:Éter de pet. como eluyente para obtener el compuesto del título, 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,25 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,31 (c, J = 7,20 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

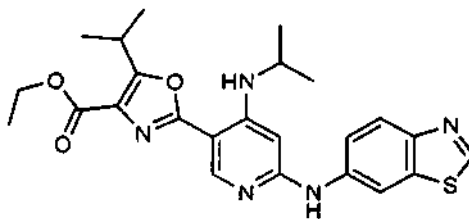


Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-carboxilato de etilo (28b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado para la síntesis de compuesto n.º 28a, usando el respectivo material de partida, del compuesto n.º 27b.

Ejemplo 86



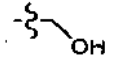
Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo: Se disolvió 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (28a) (50 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml): H₂O (1 ml), se añadieron benzo[d]tiazol-6-amina (0,15 mmol), Na₂CO₃ (0,6 mmol) y xanthphos (0,06 mmol) y se desgasificaron durante 10 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,06 mmol) y se desgasificó una vez de nuevo durante 15 min y se calentó a 115 °C, durante una noche. La masa de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de celite y se concentró el filtrado para retirar el disolvente. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente. El material obtenido se purificó adicionalmente por TLC preparativa para obtener el compuesto del título, 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28-1,35 (m, 9H), 2,66 (s, 3H), 3,71-3,72 (m, 1H), 4,30 (c, J = 7,20 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,127 min; CLEM (ES-API), m/z 438,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,483 min; Pureza: 99,7 %.



Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-carboxilato de etilo (29): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado para la síntesis del Ejemplo 86, usando el respectivo material de partida, del compuesto n.º 28b.

Tabla 4

Ejemplo n.º	R	R ₁
87	<i>i</i> -Pr	NH ₂
88	<i>i</i> -Pr	

89	<i>i</i> -Pr	
----	--------------	--

Ejemplo 87

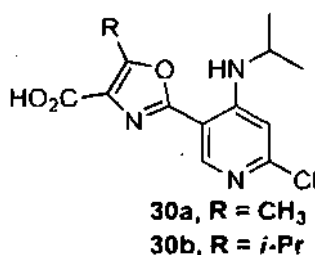
Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamida: Una solución de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 86) (30 mg, 0,06 mmol) en MeOH (4 ml) se enfrió a 0 °C, NH₃ (g) se purgó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en una condición cerrada durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a rbf, se concentró para conseguir un material sólido. El material en bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para formar el compuesto deseado, 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamida. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 2,63 (s, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). CL/EM: (Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,687 min; CLEM (ES-API), *m/z* 409,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 12 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,651 min; Pureza: 99,9 %.

Ejemplo 88

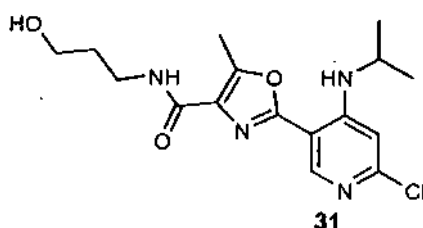
Síntesis de 2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-il)propan-2-ol: A una solución de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (29) (150 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió bromuro de metil magnesio (2,132 mmol) (3,0 M en éter dietílico) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para conseguir el producto en bruto, que se purificó por columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos como eluyente para formar 2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-il)propan-2-ol. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,26-1,27 (m, 13H), 1,48 (s, 6H), 3,63-3,71 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,28 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C 18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,842 min; CLEM (ES-API), *m/z* 452,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,608 min; Pureza: 97,8 %.

Ejemplo 89

Síntesis de (2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-il)metanol: A una solución de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (29) (150 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añadió LAH (0,739 mmol) (4 % en THF) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después la temperatura de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C se inactivó usando copos de hielo (hasta que cesó el desprendimiento de gas H₂), seguido de una solución 1 N de NaOH, se filtró a través de celite, el precipitado se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar (2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-il)metanol. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28-1,30 (m, 12H), 3,68-3,73 (m, 1H), 4,38-4,39 (m, 2H), 5,03-5,03 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,703 min; CLEM (ES-API), *m/z* 424,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,663 min; Pureza: 99,2 %.

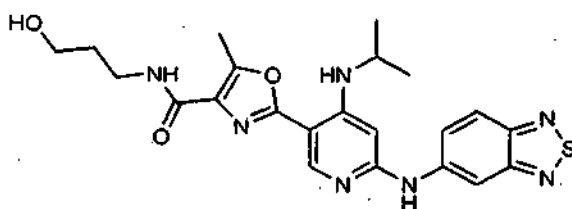


Síntesis de ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxílico (30a) y ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-carboxílico (30b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 9. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,492 min; CLEM (ES-API), m/z 296,2 (M+H).



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida (31): se disolvió ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxílico (30a) (100 mg, 0,338 mmol) en DMF (5 ml). Se añadieron 3-aminopropan-1-ol (1,691 mmol, 5 equiv.) y DIPEA (1,353 mmol, 4 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió HATU (1,014 mmol, 3 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo obtenido se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida (31).

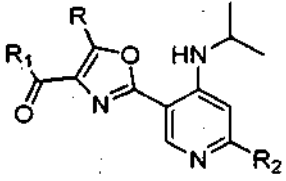
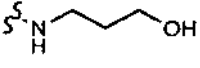
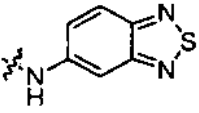
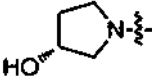
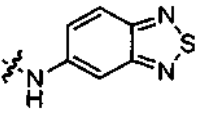
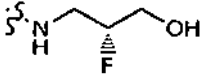
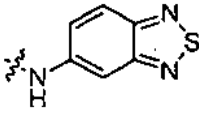
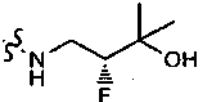
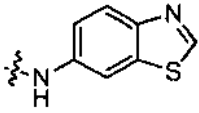
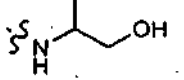
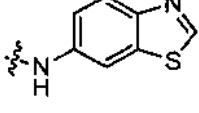
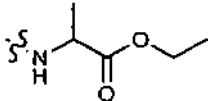
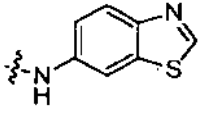
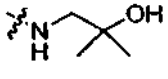
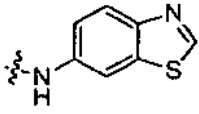
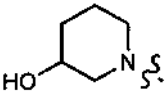
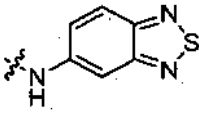
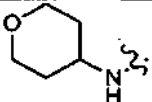
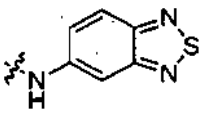
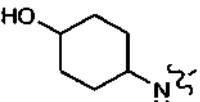
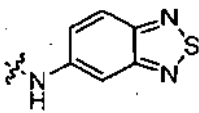
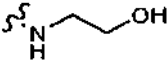
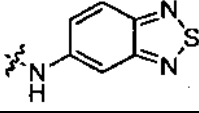
Ejemplo 90

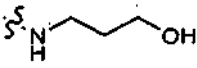
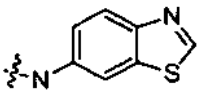
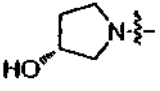
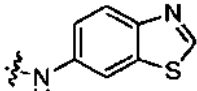
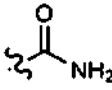
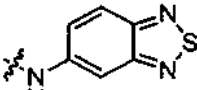
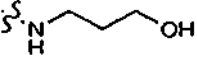
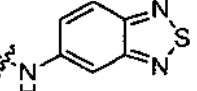
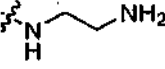
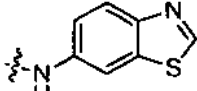


Síntesis de 2-(6-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida: A una solución en agitación de (2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida (31) (100 mg, 0,283 mmol) en 1,4-Dioxano (10 ml), se le añadieron benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina (0,283 mmol, 1 equiv.), Na₂CO₃ (1,134 mmol, 4 equiv.) y Xanthphos (0,113 mmol, 0,4 equiv.) y se desgasificaron durante 10 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,113 mmol, 0,4 equiv.) y se desgasificó una vez, de nuevo, durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción at 115 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente para proporcionar 2-(6-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida [Ejemplo 90]. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,42 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,83-1,84 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,51 (t, J = 1,20 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 3,81-3,83 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 2,00, 9,40 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,60, 9,20 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,896 min; CLEM (ES-API), m/z 466,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,335 min; Pureza: 98,7 %.

Síntesis de Ejemplos 91-105: Los Ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el método general indicado para el Ejemplo 90, usando las aminas apropiadas y sus respectivos materiales de partida.

Tabla 5

			
Compuesto n.º	R	R ₁	R ₂
90	CH ₃		
91	CH ₃		
92	CH ₃		
93	CH ₃		
94	CH ₃		
95	CH ₃		
96	CH ₃		
97	CH ₃		
98	CH ₃		
99	CH ₃		
100	CH ₃		

101	CH ₃		
102	CH ₃		
103	<i>i</i> -Pr		
104	<i>i</i> -Pr		
105	CH ₃		

Ejemplo 91

(R)-(2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona

RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37-1,37 (m, 7H), 2,09-2,10 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 3H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,15-4,17 (m, 1H), 4,50-4,51 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,00, 9,40 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,853 min; CLEM (ES-API), *m/z* 478,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,104 min; Pureza: 96,6 %.

Ejemplo 92

2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxipropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 1,36 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,52-3,54 (m, 5H), 4,59-4,60 (m, 1H), 5,05 (t, *J* = 5,60 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,40, 9,40 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 6,00 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C 18, 5 X 2,1 mm- 2,7 mm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,920 min; CLEM (ES-API), *m/z* 486,2 (M+H). HPLC: XBridge (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,057 min; Pureza: 97,7 %.

Ejemplo 93

2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 1,18 (s, 6H), 1,34 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,68-3,73 (m, 2H), 4,31-4,45 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,13 (t, *J* = 5,60. Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 X 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,809 min; CLEM (ES-API), *m/z* 513,4 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,982 min; Pureza: 95,2 %.

Ejemplo 94

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-5-metiloxazol-4-carboxamida

- 5 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,18 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 X 50 mm, 5 μm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,61 min; CLEM (ES-API), m/z 467,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,892 min; Pureza: 92,1 %.
- 10

15 Ejemplo 95

2-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamido)propanoato de etilo

- 20 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,35-1,36 (m, 6H), 1,43-1,45 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,45-4,49 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18 5 X 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,943 min; CLEM (ES-API), m/z 509,4 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,044 min; Pureza: 93,2 %.
- 25

Ejemplo 96

- 30 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

- RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,14 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,74 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 3,23 (3H, fusionado con un pico de agua), 3,70-3,73 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,84 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,927 min; CLEM (ES-API), m/z 481,2 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,568 min; Pureza: 92,8 %.
- 35
- 40

Ejemplo 97

- 45 (2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona

- RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31-1,32 (m, 6H), 1,46 (s a, 2H), 1,76-1,89 (m, 5H), 2,84 (2 Hz, fusionado con un pico de agua), 3,55 (s a, 1H), 3,74-3,75 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 2H), 4,81-4,96 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 2,00, 9,60 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,95 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,916 min; CLEM (ES-API), m/z 494,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,398 min; Pureza: 97,4 %.
- 50
- 55

Ejemplo 98

- 60 2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)oxazol-4-carboxamida

- RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,79-1,81 (m, 2H), 2,65 (s, 3H); 3,39-3,45 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,72-3,75 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,99-4,00 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 1,60, 9,40 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de
- 65

retención: 1,924 min; CLEM (ES- API), m/z 494,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,082 min; Pureza: 96,8 %.

Ejemplo 99

2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(4-hidrox ciclohexil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,31 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,76-1,88 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 4,55-4,57 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,93-7,96 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,938 min; CLEM (ES-API), m/z 508,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,653 min; Pureza: 95,5 %.

Ejemplo 100

2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-hidroxietil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,36 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,36 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 1H), 4,82 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 2,00, 9,60 Hz, 1H), 7,83-7,90 (m, 2H), 7,95 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,868 min; CLEM (ES-API), m/z 454,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,748 min; Pureza: 98,4 %.

Ejemplo 101

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,772 min; CLEM (ES-API), m/z 467,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,342 min; Pureza: 91,4 %.

Ejemplo 102

(R)-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,31 (m, 6H), 1,81-1,95 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,41-4,10 (m, 6H), 4,32-4,35 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,20, 15,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,728 min; CLEM (ES-API), m/z 479,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,704 min; Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 103

2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30-1,36 (m, 12H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,71 (dd, J = 2,00, 9,60 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al

98 %: NH_4COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H_2O al 2 %: NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 2,051 min; CLEM (ES-API), m/z 436,2 (M-H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H_2O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H_2O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 7,876 min; Pureza: 96,5 %.

Ejemplo 104

2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-5-isopropiloxazol-4-carboxamida

RMN ^1H : 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 1,30-1,36 (m, 12H), 1,67-1,73 (m, 2H), 3,31-3,41 (m, 3H), 3,51-3,55 (m, 2H),

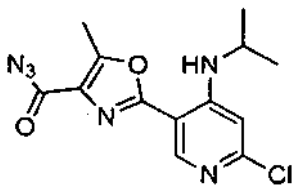
3,71-3,76 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,40, 9,40$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 8,07 (t, $J = 5,60$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm ; Disolvente A = ACN al 2 %: H_2O al 98 %: NH_4COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H_2O al 2 %: NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,938 min; CLEM (ES-API), m/z 496,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H_2O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H_2O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 7,134 min; Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 105

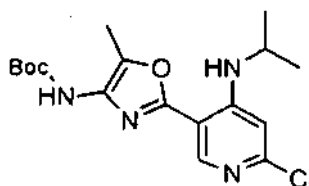
Síntesis de N-(2-aminoetil)-2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamida

Etapla A: Se preparó (2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo siguiendo el mismo como se mencionó en la síntesis de compuesto n.º 3, usando (2-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo como el material de partida.

Etapla B: Una solución de (2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo en DCM (5 ml) se trató con éter.HCl (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El material obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar N-(2-aminoetil)-2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamida RMN ^1H : 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 1,35 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,00, 9,00$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm ; Disolvente A = ACN al 2 %: H_2O al 98 %: NH_4COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H_2O al 2 %: NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,646 min; CLEM (ES-API), m/z 452,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H_2O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H_2O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 8,956 min; Pureza: 91,1 %.

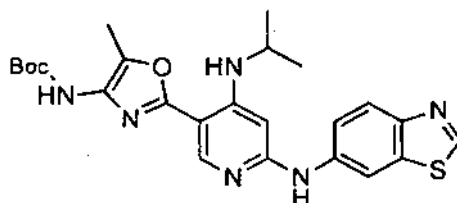


Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carbonil azida (33): Se calentaron ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxílico (30a) (750 mg, 2,54 mmol) y cloruro de tionilo (12,68 mmol) a reflujo a 100 °C durante 20 h. Se retiró cloruro de tionilo a presión reducida. El cloruro de ácido sólido resultante se disolvió en acetona (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se disolvió azida sódica (7,61 mmol) en agua (3 ml), se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 30 min. La temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. El compuesto precipitó en la fase acuosa, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carbonil azida. CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm ; Disolvente A = MeOH al 10 %: H_2O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H_2O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,363 min.

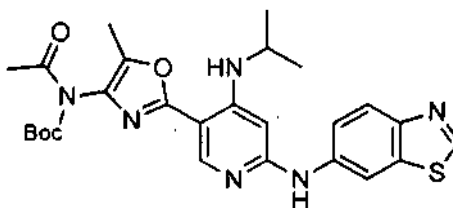


Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (34): Una solución de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carbonil azida (33) (500 mg, 1,559 mmol) en cloroformo (15 ml) se calentó a reflujo durante 10 h. Se añadió *t*-butanol (0,5 ml, 4,68 mmol) y de nuevo se sometió a reflujo una vez durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAC:éter de pet. como agentes de elución para proporcionar 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,086 min; CLEM (ES-API), *m/z* 367,2 (M+H).

Ejemplo 106

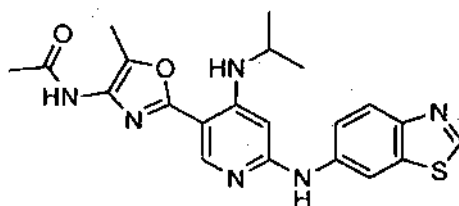


Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 3 usando los respectivos materiales de partida. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 1,28 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,101 min; CLEM (ES-API), *m/z* 481,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,712 min; Pureza: 96,5 %.

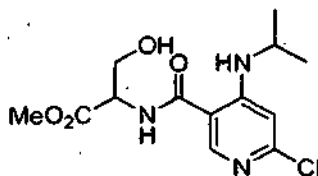


Síntesis de acetil(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (35): Una solución de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 106) (20 mg, 0,042 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (0,042 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min. Se añadió Ac₂O (0,042 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con piezas de hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar acetil(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,90 min; CLEM (ES-API), *m/z* 523,6 (M+H).

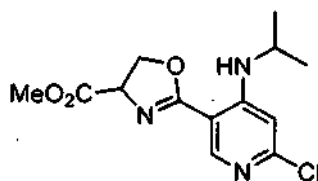
Ejemplo 107



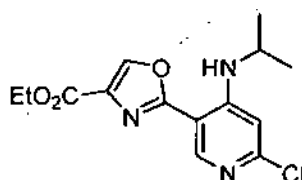
Síntesis de N-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)acetamida: Una solución de acetil(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (35) (30 mg, 0,057 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TFA (0,230 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató azeotrópicamente con cloroformo tres veces para obtener un sólido gomoso. El material en bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para formar N-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)acetamida. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,823 min; CLEM (ES-API), m/z 423,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,484 min; Pureza: 95,1 %.



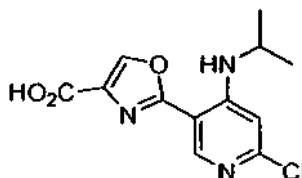
Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-hidroxiopropanoato de metilo (36): A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (9) (1,3 g, 6,06 mmol) en DMF (25 ml), se le añadieron 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metilo (12,11 mmol) y DIPEA (18,17 mmol) seguido de la adición de HATU (30,3 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró DMF a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con EtOAC y se lavó con agua y una solución al 10 % de NaHCO₃. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAC:éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-hidroxiopropanoato de metilo. CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,312 min; CLEM (ES-API), m/z 316,0 (M+H).



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (37): A una solución en agitación de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-hidroxiopropanoato de metilo (36) (100 mg, 0,317 mmol) en DCM (15 ml), se le añadió DAST (0,317 mmol) a -78 °C y se agitó durante 4 h. Se añadió K₂CO₃ (0,633 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (dos veces) seguido de una solución de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAC:éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,20-1,21 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,84-3,89 (m, 1H), 4,51-4,59 (m, 2H), 5,07-5,12 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,80 (d, J = 7,60 Hz, 1H).



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (38): A una solución en agitación de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,5-dihidroxazol-4-carboxilato de metilo (37) (100 mg, 0,336 mmol) en DCM (20 ml), se le añadieron DBU (1,008 mmol) y bromotriclorometano (0,403 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, una solución al 10 % de NaHCO₃ y una solución de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (38). RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,27 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 1 H), 6,92 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

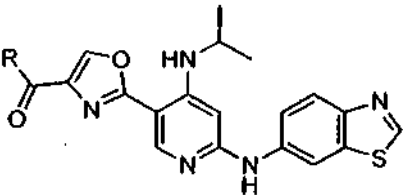
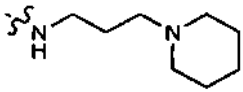
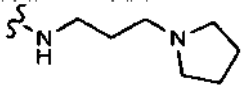


Síntesis de ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (39): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 9. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,473 min; CLEM (ES-API), m/z 282,2 (M+H).

[2-(6-Cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)oxazol-4-carboxamida (40b)]: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,622 min; CLEM (ES-API), m/z 406,2 (M+H).

Síntesis de Ejemplos 108-110: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado para el compuesto n.º 13, usando las aminas apropiadas y sus respectivos materiales de partida.

Tabla 6

	
Ejemplo n.º	R
108	NH ₂
109	
110	

Ejemplo 108

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,70-3,74 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,56-8,56 (m, 2H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente 0-100 %. B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,43 min; CLEM (ES-API), m/z 395,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,34 min; Pureza: 96,8 %.

Ejemplo 109

2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)oxazol-4-carboxamida

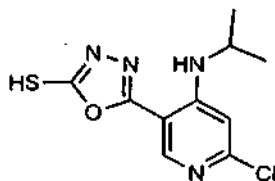
RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31-1,40 (m, 6H), 1,61-1,72 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,34-3,49 (4H, fusionado con un pico de agua), 3,71-3,78 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,01-8,03 (m, 1H), 8,45-8,56 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,58 (s a, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,322 min; CLEM (ES-API), m/z 520,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 9,410 min; Pureza: 97,6 %.

Ejemplo 110

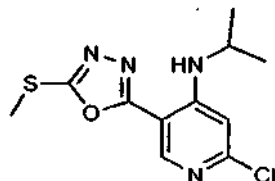
2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)oxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,35 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,68-1,76 (m, 6H), 1,85-1,89 (m, 4H), 2,42-2,47 (m, 6H), 3,69-3,74 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,307 min; CLEM (ES-API), m/z 506,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 9,117 min; Pureza: 92,3 %.

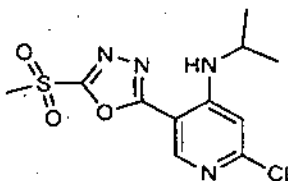
Oxadiazoles



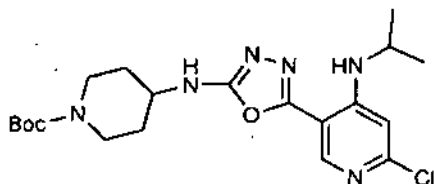
Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (42): se recogió 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (1,5 g, 8,7 mmol) en EtOH (10 ml):H₂O (5 ml). Se añadió KOH (13 mmol, 1,5 equiv.) seguido de la adición de CS₂ (87 mmol, 10 equiv.) a la mezcla de reacción y se calentó a 90 °C, durante una noche. La masa de reacción se concentró a presión reducida para retirar los disolventes de la mezcla de reacción. El material en bruto obtenido se recogió para la siguiente etapa, como tal, sin purificación. CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,27 min; CLEM (ES-API), m/z 269,0 (M-H).



Síntesis de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(metiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (43): Se añadió yoduro de metilo (22 mmol, 2 equiv.) a una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (42) (1,5 g, 5,5 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente para formar el compuesto deseado, 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(metiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (43). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,994 min; CLEM (ES-API), m/z 285,1 (M+H).

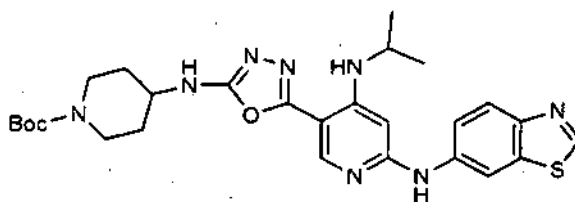


Síntesis de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(metilsulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (44): se añadió m-CPBA (4 mmol, 3 equiv.) a una solución en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(metiltilio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (43) (500 mg, 1,4 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La masa de reacción se diluyó usando DCM. La fase de DCM se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Se recogió la fase de DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto contenía sulfona, así como compuestos sulfóxido. Los dos compuestos se separaron por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,805 min; CLEM (ES- API), m/z 316,8 (M+H).



Síntesis de 4-((5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (45): se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8 mmol, 5 equiv.) a una solución en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(metilsulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (44) (500 mg, 1,7 mmol) en dioxano (5 ml) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La masa de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, 4-((5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il) amino)piperidin-1-carboxilato *tert*-butilo. CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,049 min; CLEM (ES-API), m/z 437,2 (M+H).

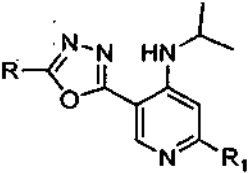
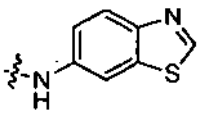
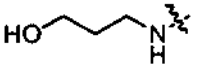
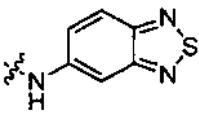
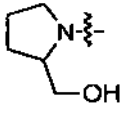
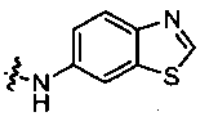
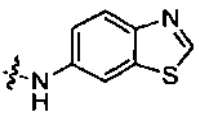
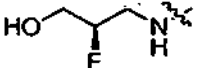
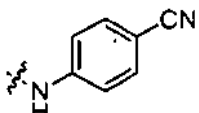
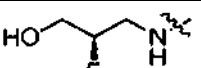
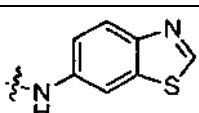
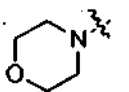
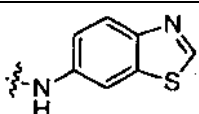
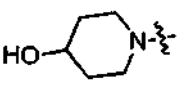
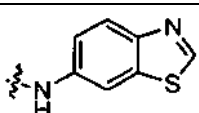
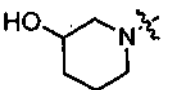
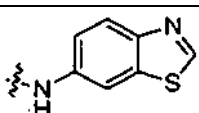
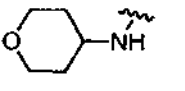
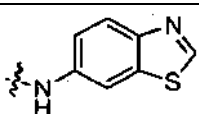
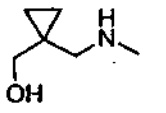
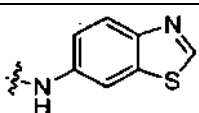
Ejemplo 111

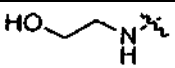
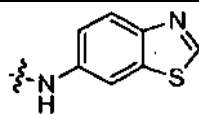
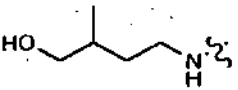
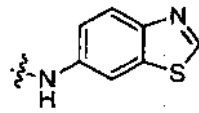
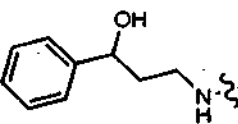
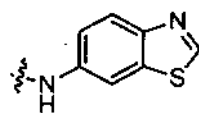
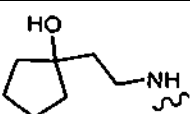
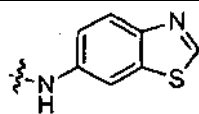
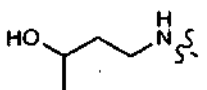
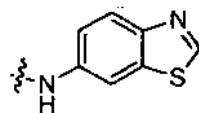
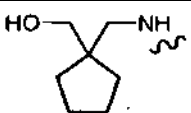
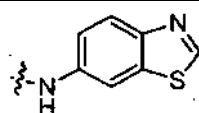
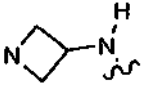
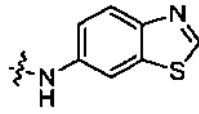
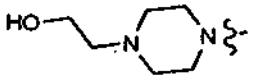
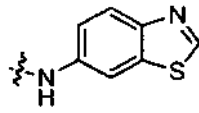
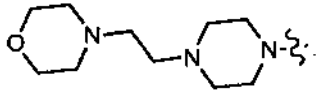
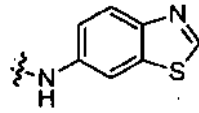


Síntesis de 4-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 4-((5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (45) (400 mg, 0,9 mmol) en dioxano (10 ml):H₂O (2 ml), se le añadieron 6-amino benzotiazol (1,3 mmol, 1,5 equiv.), xanthphos (0,4 mmol, 0,5 equiv.) y Na₂CO₃ (2,7 mmol, 3 equiv.) y se desgasificaron durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,4 mmol, 0,5 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después, se calentó a 110 °C durante una noche. La masa de reacción se enfrió y se filtró a través de pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: DCM como eluyente. El material obtenido se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar 4-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 4H), 3,29-3,34 (2H, fusionado con el pico de agua), 3,61-3,64 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 4,00-4,04 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,028 min; CLEM (ES-API), m/z 551,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,276 min; Pureza: 98,8 %.

Síntesis de Ejemplos 112-130: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 111, usando sus respectivos materiales de partida y la amina apropiada.

Tabla 7

		
Compuesto n.º	R	R ₁
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		

122		
123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		

Ejemplo 112

3-((5-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,73-1,76 (m, 2H), 3,31 (1H, fusionado con un pico de agua), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,00, 9,40 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,95 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc ; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,601 min; CLEM (ES-API), m/z 427,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,991 min; Pureza: 93,1 %.

Ejemplo 113

(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-2-il)metanol

RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,96-2,20 (m, 5H), 3,59-3,83 (m, 5H), 4,05-4,08 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 M NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,628 min; CLEM (ES-API), m/z 452,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm),

3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,722 min; Pureza: 98,4 %.

5 Ejemplo 114

1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol

10 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,12-2,26 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 5H), 4,59 (s a, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,499 min; CLEM (ES-API), m/z 436,2 (M-H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,216 min; Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 115

20 (R)-4-((5-(5-((2-Fluoro-3-hidroxipropil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo

25 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,35 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,60-3,86 (m, 5H), 4,70-4,80 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,60 (d, J = 11,20 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,582 min; CLEM (ES-API), m/z 410,2 (M-H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,648 min; Pureza: 96,6 %.

30 Ejemplo 116

(R)-3-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-2-fluoropropan-1-ol

35 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,31-1,35 (m, 6H), 3,60-3,84 (m, 5H), 4,68-4,70 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,482 min; CLEM (ES-API), m/z 442,2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,274 min; Pureza: 96,8 %.

Ejemplo 117

45 N2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-morfolino-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina

50 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,31-1,35 (m, 6H), 3,58-3,60 (m, 4H), 3,78-3,86 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,746 min; CLEM (ES-API), m/z 438,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,072 min; Pureza: 96,8 %.

55 Ejemplo 118

1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-ol

60 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,31-1,34 (m, 6H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 3,39-3,42 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,731 min; CLEM (ES-API), m/z 452,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución);

Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,801 min; Pureza: 97,5 %.

Ejemplo 119

5 1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-3-ol

10 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,33-1,37 (m, 6H), 1,64-1,66 (m, 2H), 1,98-2,00 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,16-8,18 (m, 3H), 9,28 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C 18, x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,757 min; CLEM (ES-API), m/z 452,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,620 min; Pureza: 89,2 %.

15 Ejemplo 120

N2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-di- amina

20 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,769 min; CLEM (ES-API), m/z 452,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 11,908 min; Pureza: 94,05 %.

Ejemplo 121

30 (1-(((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)ciclopropil)metanol

35 CLEM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,742 min; CLEM (ES-API), m/z 450,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,676 min; Pureza: 93,2 %.

Ejemplo 122

40 2-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)etanol

45 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,31-1,35 (m, 6H), 3,45-3,51 (m, 3H), 3,75-3,81 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,657 min; CLEM (ES-API), m/z 412,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,389 min; Pureza: 93,2 %.

50 Ejemplo 123

4-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-2-metilbutan-1-ol

55 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,89 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 1,28-1,36 (m, 7H), 1,59-1,74 (m, 2H), 3,25 (4H, fusionado con un pico de agua), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,46 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,31 (s, 1H). Peso mol.: 453,57. CL/EM: Tiempo de retención: 1,987 min. Pureza: 99,5 %.

60 Ejemplo 124

3-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)-1-fenilpropan-1-ol

65 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,90-1,92 (m, 2H), 3,69-3,73 (m, 1H), 4,66-4,70 (m, 1H), 5,31-5,32 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,52 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H),

9,32 (s, 1H). Peso mol.: 501,61. CL/EM: Tiempo de retención: 2,288 min. Pureza: 99,5 %.

Ejemplo 125

5 1-(2-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)etil)ciclopentanol

10 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,46-1,63 (m, 7H), 1,71-1,72 (m, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 3,38 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,31 (s, 1H). Peso mol.: 479,61. CL/EM: Tiempo de retención: 2,245 min. Pureza: 96,5 %.

Ejemplo 126

15 1-(2-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)etil)ciclopentanol

20 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,10 (d, J = 6,40 Hz, 3H), 1,24-1,29 (m, 6H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 4,52 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). Peso mol.: 439,54. CL/EM: Tiempo de retención: 1,986 min. Pureza: 99,8 %.

Ejemplo 127

(1-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)metil)ciclopentil)metanol

25 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,29 (m, 6H), 1,41-1,43 (m, 4H), 1,56-1,58 (m, 4H), 1,98-2,01 (m, 2H), 3,23 (4H, fusionado con un pico de agua), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,71 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 4,80 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,49 (d, J = Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). Peso mol.: 479,61. CL/EM: Tiempo de retención: 2,364 min. Pureza: 99,6 %.

Ejemplo 128

5-(5-(Azetidin-3-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina

35 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,18-1,21 (m, 3H), 1,24-1,28 (m, 6H), 3,67-3,82 (m, 1H), 4,02-4,20 (m, 4H), 4,57-4,62 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H), 8,17-8,18 (m, 1H), 8,25-8,32 (m, 1H), 8,94-8,96 (m, 1H), 9,19 (s, 2H), 9,37-9,40 (m, 1H), 10,40 (s, 1H). Peso mol.: 422,52. CL/EM: Tiempo de retención: 1,504 min. Pureza: 95 %.

Ejemplo 129

2-(4-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)etanol

45 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,46 (2H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 2,56 (4H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,49-3,57 (m, 6H), 3,71-3,72 (m, 1H), 4,45 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). Peso mol.: 480,6. CL/EM: Tiempo de retención: 1,878 min. Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 130

50 N2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina

55 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,38-2,40 (m, 4H), 2,45 (4H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 2,55 (4H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,48-3,50 (m, 4H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). Peso mol.: 549,7. CL/EM: Tiempo de retención: 2,015 min. Pureza: 95,2 %.

Ejemplo 131

60 Síntesis de N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-(piperidin-4-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina: A una solución en agitación de 4-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 111) (250 mg, 0,3 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió Éter.HCl (10 ml) a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. La temperatura de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a presión reducida a sequedad. El material obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título,

N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-(piperidin-4-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 1,20, 8,40 Hz, 1H), 8,21-8,27 (m, 3H), 9,54 (s, 1H). CL/EM: Purospher®star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,277 min; CLEM (ES-API), m/z 451,2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,965 min; Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 132

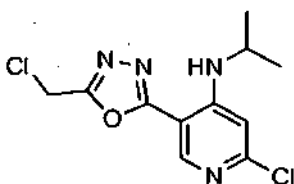
N2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina

A una solución en agitación de N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-(piperidin-4-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina (Ejemplo 131) (30 mg, 0,06 mmol) en DCM (4 ml):THF (4 ml), se le añadió DIPEA (0,09 mmol, 1,5 equiv.) y DMAP (0,006 mmol, 0,1 equiv.) y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (0,5 mmol, 0,8 equiv.) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, se llevó la temperatura de la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La fase de DCM se lavó con una solución al 10 % de NaHCO₃ seguida de agua. La fase de DCM se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título, N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,66-1,75 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 3,027 (s, 3H), 3,30-3,36 (1H, fusionado con un pico de agua), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,501 min; CLEM (ES-API), m/z 529,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,771 min; Pureza: 99,7 %.

Ejemplo 133

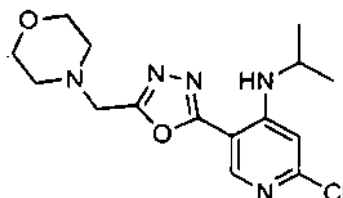
1-(4-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-il)etanona

A una solución en agitación de N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-(piperidin-4-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina (Ejemplo 131) (40 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 ml):THF (5 ml), se le añadieron DIPEA (0,08 mmol, 1,5 equiv.) y DMAP (0,008 mmol, 0,1 equiv.) y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,8 mmol, 0,8 equiv.) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, la temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La fase de DCM se lavó con una solución al 10 % de NaHCO₃ seguida de agua. La fase de DCM se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título, 1-(4-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-il)etanona. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,00-2,06 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,514 min; CLEM (ES-API), m/z 493,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,396 min; Pureza: 99,4 %.



Síntesis de 2-cloro-5-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (46): A una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (500 mg, 2 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron Et₃N (6 mmol, 3 equiv.) y cloruro de 2-cloroacetilo (3 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió cloruro de tosilo (3,2 mmol, 1,5 equiv.), se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

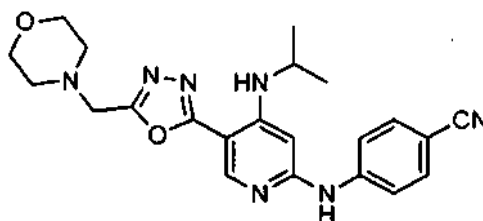
diluyó con DCM. La fase de DCM se lavó con una solución al 10 % de NaHCO_3 seguida de agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, 2-cloro-5-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-isopropilpiridin-4-amina. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,95 min; CLEM (ES-API), m/z 287,6 (M+H).



Síntesis de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (47): se recogió 2-cloro-5-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (46) (60 mg, 0,2 mmol) un rbf, se añadió morfolina (4 ml) al rbf seguido de la adición de yoduro potásico (0,2 mmol), se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de morfolina. El material en bruto obtenido se recogió para la siguiente etapa como tal, sin purificación. CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm ; Disolvente A = ACN al 10 %: H_2O al 90 %: NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H_2O al 10 %: NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,608 min; CLEM (ES-API), m/z 338,2 (M+H).

Ejemplo 134

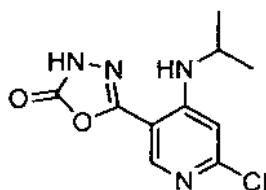
4-((4-(isopropilamino)-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



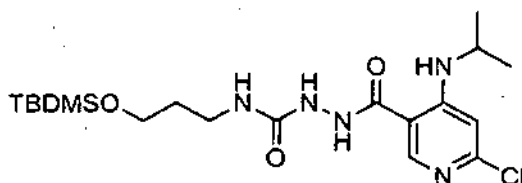
A una solución de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (47) (100 mg, 0,2 mmol) en dioxano (5 ml): H_2O (1 ml), se le añadieron 4-cianoanilina (0,3 mmol, 1,1 equiv.), xanthphos (0,1 mmol, 0,5 equiv.) y Na_2CO_3 (0,8 mmol, 3 equiv.) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción, se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 mmol, 0,5 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después, se calentó a 110 °C durante una noche. La masa de reacción se enfrió y se filtró a través de pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente. El material obtenido se volvió a purificar por TLC preparativa para proporcionar 4-((4-(isopropilamino)-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo. RMN ^1H : 400 MHz, CD_3OD : δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,67 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,87 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,57 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm ; Disolvente A = ACN al 2 %: H_2O al 98 %: NH_4COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H_2O al 2 %: NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,595 min; CLEM (ES-API), m/z 420,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H_2O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H_2O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 5,964 min; Pureza: 95,1 %.



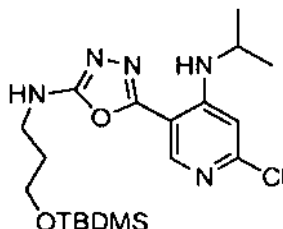
Síntesis de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-1-amina (48): A una solución en agitación de 3-aminopropan-1-ol (2 g, 20 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió imidazol (79 mmol, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió en porciones cloruro de *t*-butil dimetil sililo (30 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción usando DCM, la fase de DCM se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. ELSD método CL/EM: Tiempo de retención: 1,5 min; (ES-API), m/z 189,7 (M+H).



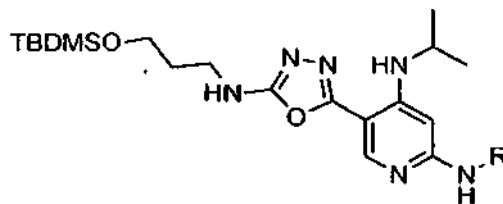
Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (49): se recogió 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (800 mg, 3,5 mmol) en DMF (4 ml). Se añadió CDI (3,8 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La masa de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo se diluyó usando EtOAc, se lavó la fase de EtOAc con agua seguido de una solución de salmuera. Se recogió la fase de EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se recogió para la siguiente etapa como tal, sin purificación. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,76 min; CLEM (ES-API), m/z 255,6 (M+H).



Síntesis de N-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinacarboxamida (50): se disolvieron 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (49) (1,2 g, 4 mmol) y 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-1-amina (48) (7 mmol, 1,5 equiv.) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 90 °C, durante una noche. La masa de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de disolvente. El material en bruto obtenido se recogió para la siguiente etapa como tal, sin purificación. CL/EM: Acquity BEH C 18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 1,02 min; CLEM (ES-API), m/z 444,9 (M+H).



Síntesis de N-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (51): se agitó N-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinacarboxamida (50) (1 g, 2,2 mmol) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron trifetil fosfina (6 mmol, 3 equiv.), Et₃N (18 mmol, 8 equiv.) y CCl₄ (6 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó usando DCM. La fase de DCM se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de sílice y EtOAc: Éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, N-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 1,2 min; CLEM (ES-API), m/z 426,9 (M+H).



52a R= 4-ciano anilina

52b R= 6-amino benzotiazol

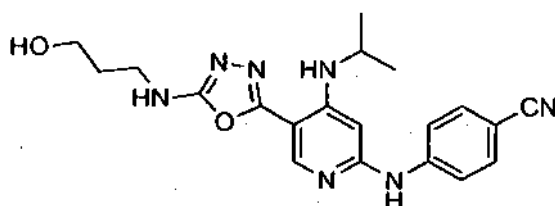
Síntesis de 4-((5-(S-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo (52a) y N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-5-(5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)amino)-1,3,4-

oxadiazol-2-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina (52b): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 134 usando sus respectivos materiales de partida y aminas apropiadas.

CL/EM (Compuesto 52a): XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,922 min; CLEM (ES-API), m/z 506,0 (M-H).

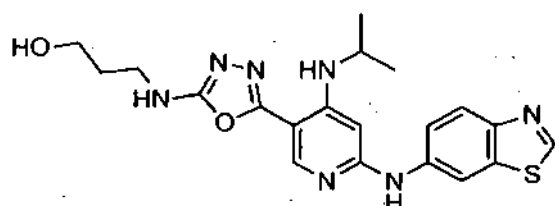
CL/EM (Compuesto 52b): Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,524 min; CLEM (ES-API), m/z 540,2 (M+H).

Ejemplo 135



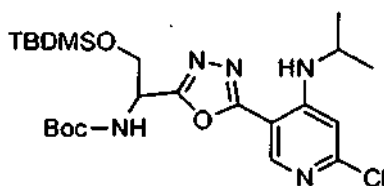
Síntesis de 4-((5-(5-((3-hidroxipropil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo: se enfrió N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-5-(5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina (52a) (150 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Se añadió TBAF (1 M en THF) (2 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó usando una solución al 10 % de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas se recogieron juntas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente. El material obtenido se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar el compuesto deseado, 4-((5-(5-((3-hidroxipropil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,35 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,89-1,96 (m, 2H), 3,46 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,79-3,83 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,37 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,486 min; CLEM (ES-API), m/z 394,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,812 min; Pureza: 99,4 %.

Ejemplo 136



Síntesis de 3-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 135. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,88-1,94 (m, 2H), 3,46 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,78-3,82 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,443 min; CLEM (ES-API), m/z 424,2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,157 min; Pureza: 99,1 %.

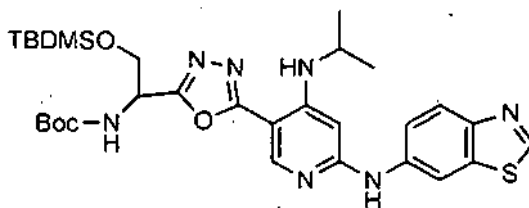
Síntesis de (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (55)



Etapa 1: A una solución en agitación de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoico (500 mg, 2,4 mmol) y 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (2,6 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (10 ml), se le añadieron DIPEA (12 mmol, 5 equiv.) y HATU (2,6 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de disolvente presente. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con agua seguido de una solución de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para conseguir (1-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il) carbamato de *tert*-butilo (53).

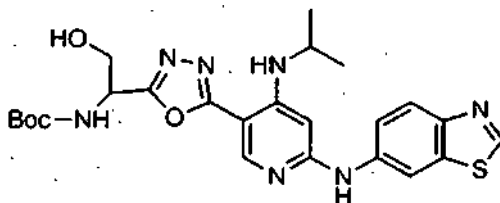
Etapa 2: Se añadió (1-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (53) (1 g, 2 mmol) en DCM (10 ml), se añadió imidazol (7 mmol, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió en porciones cloruro de *t*-butil dimetil sililo (3,6 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción usando DCM, la fase DCM se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para conseguir (3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (54). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,319 min; CLEM (ES-API), m/z 530,2 (M+H).

Etapa 3: se agitó (3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (54) (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron trifetil fosfina (0,56 mmol, 3 equiv.), Et₃N (1,5 mol, 8 equiv.) y CCl₄ (0,56 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó usando DCM. La fase de DCM se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:Éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (55). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,567 min; CLEM (ES-API), m/z 512,3 (M+H).



Síntesis de (1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (56): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 134, usando los respectivos materiales de partida. CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,975 min; CLEM (ES-API), m/z 626,0 (M+H).

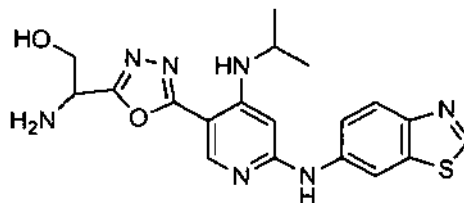
Ejemplo 137



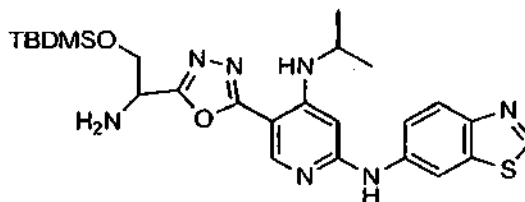
Síntesis de (1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi)etil)carbamato *tert*-butilo: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 135. RMN ¹H:

400 MHz, CD₃OD: δ 1,31-1,49 (m, 15H), 3,05 (s a, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,98 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 5,06 (s a, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,654 min; CLEM (ES-API), m/z 512,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μ l/min; Tiempo de retención: 6,518 min; Pureza: 92,3 %.

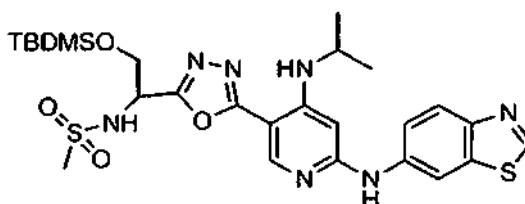
Ejemplo 138



Síntesis de 2-amino-2-(5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (56) (60 mg, 0,096 mmol) en DCM (5 ml), se enfrió a 0 °C. Se añadió éter.HCl (5 ml) a la mezcla de reacción, se agitó a 0 °C durante 10 min. De manera gradual, la temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La masa de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto deseado, 2-amino-2-(5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etanol. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,39 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,88-3,94 (m, 1H), 4,15 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 4,97 (t, J = 4,80 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μ m; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,359 min; CLEM (ES-API), m/z 412,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μ l/min; Tiempo de retención: 8,639 min; Pureza: 98,4 %.

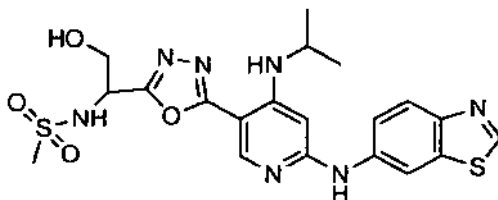


Síntesis de 5-(5-(1-amino-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N2-(benzo[d]thiazol-6-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina (57): se disolvió (1-(5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (56) (200 mg, 0,3 mmol) en DCM (10 ml), se enfrió a -10 °C. Se añadió 2,6-lutidina (1,9 mmol, 6 equiv.) y se agitó durante 15 min. Se añadió en porciones TBDMS-Triflato (1,6 mmol, 5 equiv.), gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a -10 °C durante 30 min. De manera gradual, la temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción usando DCM y se inactivó mediante la adición de una solución al 5 % de ácido cítrico. Se extrajo la mezcla de reacción en DCM. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, 5-(5-(1-amino-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N2-(benzo[d]thiazol-6-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,79 min; CLEM (ES-API), m/z 526,9 (M+H).



Síntesis de N-(1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)metanosulfonamida (58): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 132. CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,846 min; CLEM (ES-API), m/z 604,2 (M+H).

Ejemplo 139



Síntesis de N-(1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi)etil)metanosulfonamida: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 135. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,490 min; CLEM (ES-API), m/z 490,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,484 min; Pureza: 99,9 %.

Ejemplo 140

Síntesis de N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina

Etapa 1: Se disolvieron 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (500 mg, 2,1 mmol) y ácido benzoico (2,1 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml). Se añadieron EDC.HCl (1,5 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y HOBT (1,5 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La masa de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de disolvente presente. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con agua seguido de una solución de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para conseguir N'-benzoil-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida.

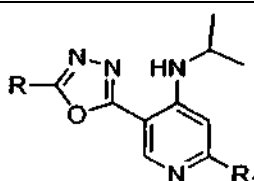
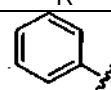
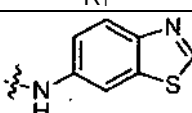
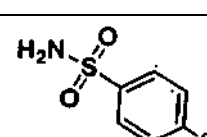
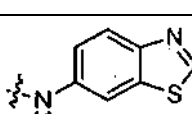
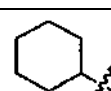
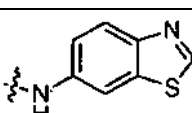
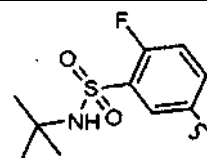
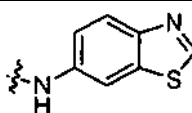
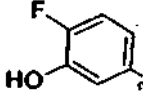
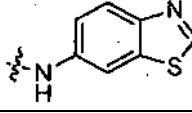
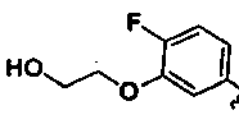
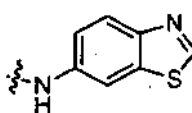
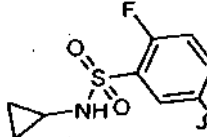
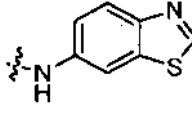
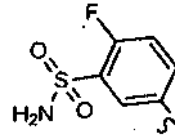
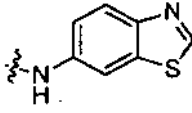
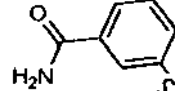
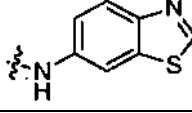
Etapa 2: El material en bruto de N'-benzoil-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida se disolvió en DCM (15 ml). Se añadieron cloruro de tosilo (1,5 equiv.) y trietil amina (3 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó usando DCM. La fase de DCM se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, 2-cloro-N-isopropil-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina.

Etapa 3: A una solución de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (200 mg, 0,6 mmol) en dioxano (10 ml): H₂O (2 ml), se le añadieron 6-amino benzotiazol (0,63 mmol, 1 equiv.), xanthphos (0,2 mmol, 0,4 equiv.) y Na₂CO₃ (2,5 mmol, 4 equiv.) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción, se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,2 mmol, 0,4 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después, se calentó a 110 °C durante una noche. La masa de reacción se enfrió y se filtró a través de pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM como eluyente. El material obtenido se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina.

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,74-3,82 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 4H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: 20 mM NH₄COOAc; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,332 min; CLEM (ES-API), m/z 429,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 9,891 min; Pureza: 94,5 %.

Síntesis de Ejemplos 141-148: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado para la síntesis del Ejemplo 140, usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 8

		
Ejemplo n.º	R	R ₁
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		

Ejemplo 141

5 4-(5-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonamida

RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,39 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,84-3,87 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H), 8,33-8,35 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).
 CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM;
 10 Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de

retención: 1,881 min; CLEM (ES- API), m/z 508,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,774 min; Pureza: 99,5 %.

5

Ejemplo 142

N2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-5-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina

10 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30-1,31 (m, 6H), 1,36-1,48 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 3H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,80, 9,20 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,43 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,273 min; CLEM (ES-API), m/z 435,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,135 min; Pureza: 98,3 %.

15

Ejemplo 143

20

5-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(*terc*-butil)-2-fluorobenceno-sulfonamida

25 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,19 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,75-3,80 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,00, 9,20 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,42-8,45 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,79 (d, J = Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,107 min; CLEM (ES-API), m/z 582,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,135 min; Pureza: 95 %.

25

30

Ejemplo 144

35

5-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorofenol

40 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,76-3,81 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,59 (s a, 1H), 10,52 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,973 min; CLEM (ES-API), m/z 461,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5micro; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,283 min; Pureza: 95,5 %.

40

45

Ejemplo 145

2-(5-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorofenoxi)etanol

50 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,80-3,83 (m, 3H), 4,25-4,27 (m, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,90-7,99 (m, 1H), 8,73 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,954 min; CLEM (ES-API), m/z 507,0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,259 min; Pureza: 97,6 %.

55

Ejemplo 146

60

5-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-ciclopropil-2-fluorobenceno-sulfonamida

65 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,46-0,47 (m, 2H), 0,54-0,56 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,76-3,81 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48-8,51 (m, 3H), 8,73 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). CL/EM:

ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,726 min; CLEM (ES-API), m/z 566,0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,941 min; Pureza: 96,9 %.

Ejemplo 147

5-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida

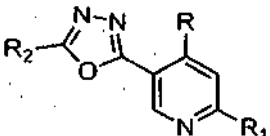
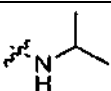
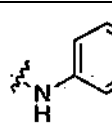
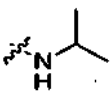
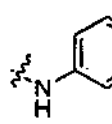
RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,76-3,81 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,52 (d, J = 720 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,74 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 7,96-8,00 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,42-8,45 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 X 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,576 min; CLEM (ES-API), m/z 526,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5micron; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,771 min; Pureza: 94,1 %.

Ejemplo 148

3-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33-1,37 (m, 6H), 3,79-3,81 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,74 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,63-8,65 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,60 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C 18, 5 X 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,839 min; CLEM (ES-API), m/z 470,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5micron; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,51min; Pureza: 91,1 %.

Tabla 9

			
Compuesto n.º	R	R ₁	R ₂
149			H
150			H

Etapa 1: A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2) en dioxano (5 ml):H₂O (1 ml), se le añadieron 4-fluoro anilina (1 equiv.), xanthphos (0,4 equiv.) y Na₂CO₃ (4 equiv.) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción, se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,4 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después, se calentó a 115 °C, durante una noche. La masa de reacción se enfrió y se filtró a través de pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: CHCl₃ como eluyente para proporcionar el compuesto sustituido C-4 y C-6 61.

Etapa 2: A una solución en agitación de 61 en etanol (10 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (3 ml) y se sometió a reflujo 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El residuo obtenido se lavó con éter dietílico y hexano para conseguir un compuesto derivado de hidrazida, 6-((4-fluorofenil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (62).

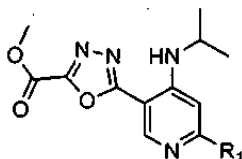
Etapa 3: Una solución de 6-((4-fluorofenil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (91) (100 mg) y PT- SA(10 mg)

en ortoacetato de trimetilo (5 ml) se calentó a 100 °C, durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución sat. de NaHCO₃, agua y una solución de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar N2-(4-fluorofenil)-N4-isopropil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina (Ejemplo 149).

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 2,57 (3H, fusionado con un pico de DMSO-d₆), 3,69-3,82 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,96-7,21 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 9,20 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,673 min; CLEM (ES-API), m/z 328,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,545 min; Pureza: 91,05 %.

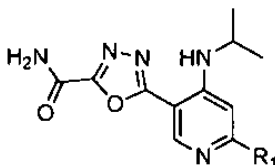
Ejemplo 150

Síntesis de N2-(4-fluorofenil)-N4-isopropil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 149. Se reemplazó ortoacetato de trimetilo por ortoformiato de trimetilo para conseguir el compuesto deseado. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,70-3,75 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,24 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,663 min; CLEM (ES-API), m/z 314,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,44 min; Pureza: 97,9 %.



Síntesis de 5-(4-(isopropilamino)-piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo sustituido en C-6 (65): Los compuestos de fórmula general 64 se disolvieron en DCM, se añadió trietil amina (3 equiv.) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metiloxalilo (1,2 equiv.) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió cloruro de tosilo (2 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. y se extrajo en DCM. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna, gel de sílice, MeOH:DCM como eluyente para proporcionar 5-(4-(isopropilamino)-piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo sustituido en C-6.

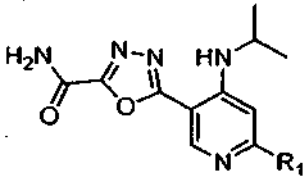
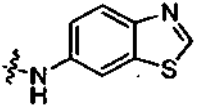
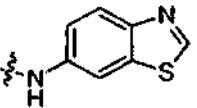
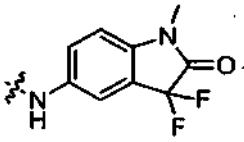
Ejemplo 151



Síntesis de 5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida: Una solución de 5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (derivado de 95) en MeOH (10 ml) se enfrió a -10 °C y se purgó NH₃ (g) a través de la mezcla de reacción durante 5 min. Se calentó la reacción durante 4 h en una condición cerrada a 80 °C. Se enfrió a 0 °C y se transfirió a rbf y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto deseado, 5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36-1,38 (m, 6H), 3,82-3,86 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,465 min; CLEM (ES-API), m/z 396,2 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,45 min; Pureza: 95,2 %.

Síntesis de los Ejemplos 152 y 153: Se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis Ejemplo 151, usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 10

	
Ejemplo n.º	R ₁
151	
152	
153	

5

Ejemplo 152

(S)-5-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

- 10 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 2,90-2,95 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,85-3,87 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 5H), 7,53 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 8,36 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,12 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,682 min; CLEM (ES-API), m/z 488,4 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,579 min; Pureza: 88,1 %.

Ejemplo 153

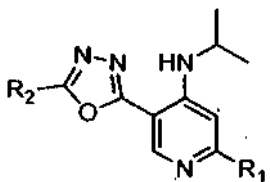
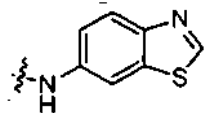
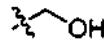
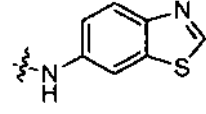
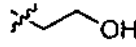
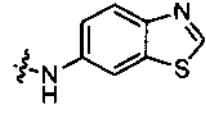
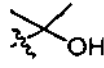
20

5-(6-((3,3-Difluoro-1-metil-2-oxoindolin-5-il)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

- 25 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,18 (s, 3H), 3,70-3,77 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,58-8,61 (m, 2H), 9,47 (s a, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,75 min; CLEM (ES-API), m/z 444,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,321 min; Pureza: 98,4 %.

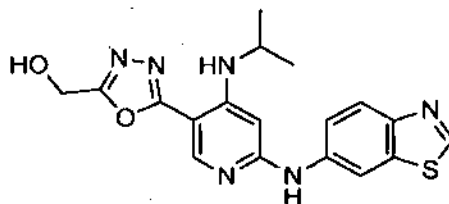
30

Tabla 11

		
Ejemplo n.º	R ₁	R ₂
154		
155		
156		

Ejemplo 154

5



Síntesis de (5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol: Una solución de 5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (200 mg) en THF (10 ml):MeOH (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones LiBH₄ (3 equiv.) a la mezcla de reacción, se agitó durante 30 min a 0 °C. De manera gradual, la temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió usando piezas de hielo. La masa de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto deseado, (5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 6,57,15 (d, J = 524681,20 Hz, 6H), 3,71-3,79 (m, 1H), 4,71 (d, J = 6,40 Hz, 2H), 5,93 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8,4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: tiempo de retención: 1,454 min; CLEM (ES-API), m/z 383,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,528 min; Pureza: 85,66 %.

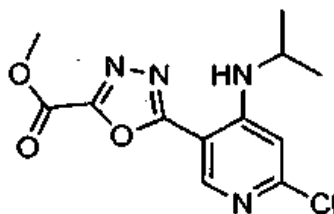
Ejemplo 155

Síntesis de 2-(5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etanol: Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 154, usando los materiales de partida apropiados. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,17 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,641 min; CLEM (ES-API), m/z 396,9 (M-H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min;

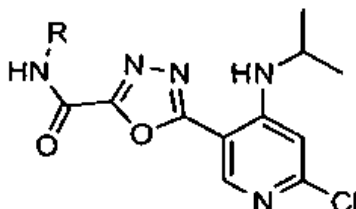
Tiempo de retención: 6,196 min; Pureza: 97 %.

Ejemplo 156

- 5 Síntesis de 2-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan- 2-ol : A una solución de 5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (150 mg) en tetrahidrofurano seco (10 ml), se le añadió bromuro de metil magnesio (3 equiv.) (3,0 M en éter dietílico) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para conseguir el producto en bruto, que se purificó por columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos como eluyente para formar 2-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: 8 1,30 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,61 (s, 6H), 3,71-3,79 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,788 min; CLEM (ES-API), m/z 409,2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 11,704 min; Pureza: 98,6 %.



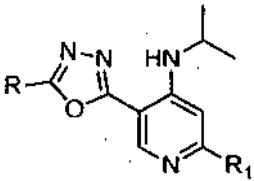
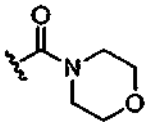
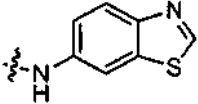
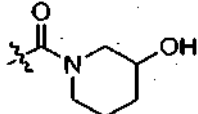
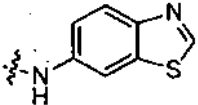
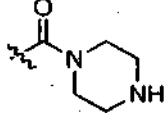
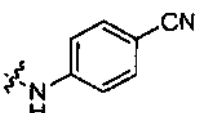
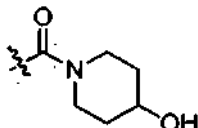
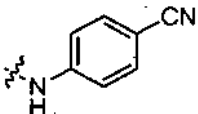
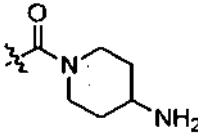
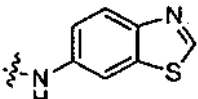
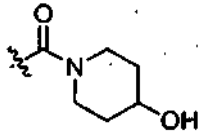
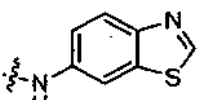
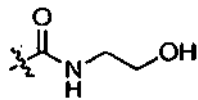
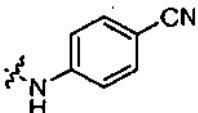
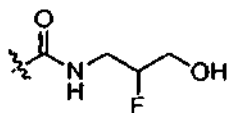
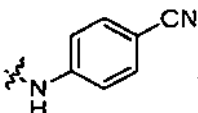
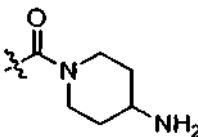
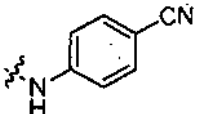
- 25 Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (66): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto n.º 65. CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,821 min; CLEM (ES-API), m/z 297,2 (M+H).

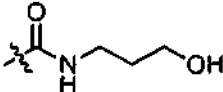
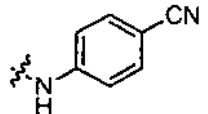
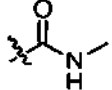
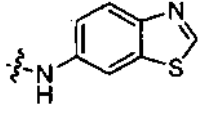


- 30 Síntesis de (5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(morfolino)metanona (67): Una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (66) (150 mg, 0,51 mmol) en morfolina (1 ml) y MeOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La masa de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido se trituró con éter dietílico y se filtró para conseguir el compuesto deseado, (5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(morfolino)metanona. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,88 min; CLEM (ES-API), m/z 352,7 (M+H).

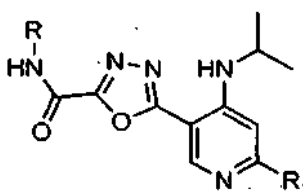
40

Tabla 12

		
Ejemplo n.º	R	R ₁
157		
158		
159		
160		
161		
162		
163		
164		
165		

166		
167		

Ejemplo 157



Síntesis de (5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(morfolin)metanona: A una solución de (5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(morfolino)metanona en dioxano (5 ml):H₂O(1 ml), se le añadieron 6-amino benzotiazol (1,2 equiv.), xanthphos (0,5 equiv.) y Na₂CO₃ (3 equiv.) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción, se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,5 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después, se calentó a 115 °C, durante una noche. La masa de reacción se enfrió y se filtró a través de pequeño lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice (230-400 mesh) y MeOH:CHCl₃ como eluyente. Se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: 8 1,31-1,38 (m, 6H), 3,81-3,86 (m, 7H), 4,19-4,22 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 8,60 Hz, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,604 min; CLEM (ES-API), m/z 463,8 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,224 min; Pureza: 98,3 %.

Síntesis de Ejemplos 158-167: Siguiendo el mismo método como el mencionado para el Ejemplo 157, usando las aminas apropiadas.

Ejemplo 158

(5-(6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona

RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,63-1,73 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 4H), 4,15-4,16 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,00, 7,20 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,48 min; CLEM (ES-API), m/z 480,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,95 min; Pureza: 98,8 %.

Ejemplo 159

4-((4-(Isopropilamino)-5-(5-(piperazina-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,23-3,32 (m, 4H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,88-7,90 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,81 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,552 min; CLEM (ES-API), m/z 431,2(M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm),

3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,062 min; Pureza: 96,8 %.

5 Ejemplo 160

4-((5-(5-(4-Hidroxipiperidin-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo

10 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,86 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,76 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,552 min; CLEM (ES-API), m/z 448,0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,235 min; Pureza: 99,6 %.

20 Ejemplo 161

(4-Aminopiperidin-1-il)(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

25 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,62-1,76 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,33-3,51 (4H, fusionado con un pico de agua), 3,83-3,86 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,434 min; CLEM (ES-API), m/z 479,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,613 min; Pureza: 99,4 %.

Ejemplo 162

35 (5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

40 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36-1,38 (m, 6H), 1,62-1,68 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,96-4,01 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,494 min; CLEM (ES-API), m/z 480,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,723 min; Pureza: 97,5 %.

45 Ejemplo 163

5-((4-Cianofenil)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-(2-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

50 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37-1,39 (m, 6H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,58 min; CLEM (ES-API), m/z 406,2 (M+H). HPLC: Purospher RP18 (4,6 X 150 mm), 3 micrómetros; Disolvente A = NH₄COOAc 20 mM; Disolvente = ACN; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 8,905 min; Pureza: 95,7 %.

Ejemplo 164

60 5-(6-((4-Cianofenil)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

65 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,50-3,68 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,61-4,77 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,40 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,389 min; CLEM (ES-API), m/z 440,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al

95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,446 min; Pureza: 95,2 %.

Ejemplo 165

4-((5-(5-(4-Aminopiperidin-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,42-1,58 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,31-3,38 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,74-3,82 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,05 (s a, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,80 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,289 min; CLEM (ES-API), m/z 447,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,118 min; Pureza: 99,2 %.

Ejemplo 166

5-(6-((4-Cianofenil)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,69-1,76 (m, 2H), 3,31-3,40 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,15-9,20 (m, 1H), 9,77 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,733 min; CLEM (ES-API), m/z 420,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,282 min; Pureza: 97,2 %.

Ejemplo 167

5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,00 (s, 3H), 3,79-3,87 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,66-7,67 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,515 min; CLEM (ES-API), m/z 410,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,921 min; Pureza: 97,3 %.

Ejemplo 168

4-((5-(5-(4-Acetilpiperazina-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo

Se preparó siguiendo procedimientos similares como los mencionados para la síntesis del Ejemplo 157. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,06 (s, 3H), 3,59-3,81 (m, 7H), 3,94-4,02 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 9,79 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,576 min; CLEM (ES-API), m/z 473,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,646 min; Pureza: 97,9 %.

Ejemplo 169

N-(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)piperidin-4-il)acetamida

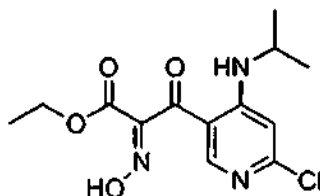
Se preparó siguiendo procedimientos similares como los mencionados para la síntesis del Ejemplo 157. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 4,04-4,05 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,74-4,86 (1H, fusionado con un pico de CD₃OD), 6,19 (s, 1H), 7,57 (dd, J₂,40, 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH

10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,487 min; CLEM (ES-API), m/z 521,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,617 min; Pureza: 91,6 %.

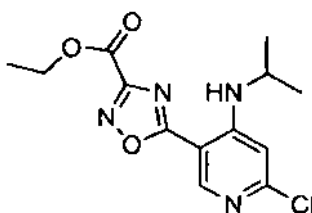
Ejemplo 170

N-(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)piperidin-4-il)metanosulfonamida

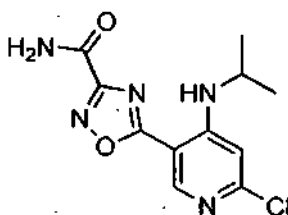
Se preparó siguiendo procedimientos similares como los mencionados para la síntesis del Ejemplo 157. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,43-1,59 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,557 min; CLEM (ES-API), m/z 557,0 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,261 min; Pureza: 98,07 %.



Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (69): Una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (2 equiv.), seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el exceso de cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo, generado in situ se disolvió en DCM y se añadió gota a gota a una solución en agitación, enfriada de 2-amino oxamato de etilo (1,5 equiv.) y Et₃N (5 equiv.) en DCM. La temperatura de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera. La fase de DCM se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo obtenido, se recogió para la siguiente etapa como tal, sin purificación.

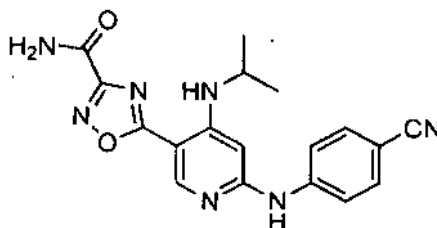


Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (69): Una solución de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-2-(hidroxiimino)acetato (68) (800 mg) en DMF (15 ml) se calentó a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:DCM para proporcionar 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo.



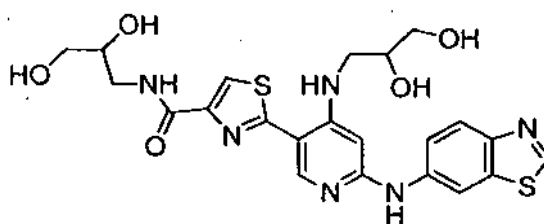
Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (70): Siguiendo el mismo procedimiento como el mencionado en la síntesis del Ejemplo 87.

Ejemplo 171

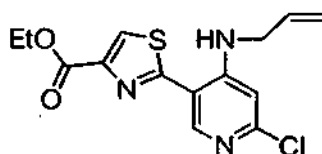


- 5 Síntesis de 5-(6-((4-cianofenil)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida: Una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (70) (200 mg, 0,7 mmol) en NMP (2 ml) se trató con dioxano.HCl (4 ml) y se calentó en una condición cerrada a 150 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua enfriada con hielo. Después, la fase de EtOAc se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido
- 10 se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5-(6-((4-cianofenil)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,42 (d, J = 6,80 Hz, 6H), 3,89-3,95 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 2H), 8,71 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 X 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,543 min; CLEM (ES-API), m/z 364,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,744 min; Pureza: 98,4 %.

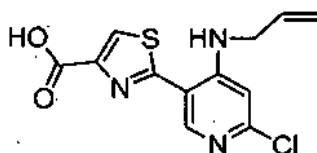
Ejemplo 172



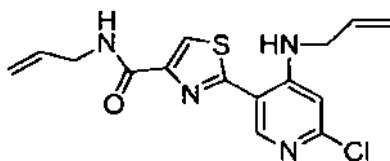
- 25 Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(2,3-dihidroxipropilamino)piridin-3-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)tiazol-4-carboxamida: El Ejemplo 172 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 24 usando las sustituciones apropiadas.



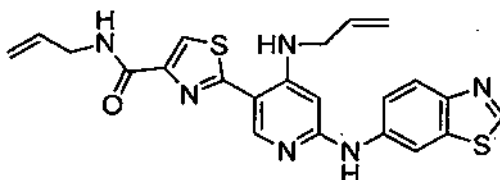
- 30 RMN ¹H [2-(4-(alilamino)-6-cloropiridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (71)]: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 4,02-4,05 (m, 2H), 4,35 (c, J = 6,80 Hz, 2H), 5,28 (dd, J = 1,20, 10,60 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 1,20, 17,40 Hz, 1H), 5,98-6,07 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 9,31-9,33 (m, 1H).



- 35 CL/EM [ácido 2-(4-(alilamino)-6-cloropiridin-3-il)tiazol-4-carboxílico (72)]: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A =TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,72 min; CLEM (ES-API), m/z 296,3 (M+H).

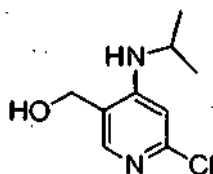


CL/EM [N-allyl-2-(4-(allylamino)-6-cloropiridin-3-il)tiazol-4-carboxamida (73)]: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,83 min; CLEM (ES-API), m/z 335,4 (M+H).

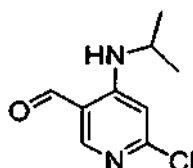


CL/EM [N-allyl-2-(4-(allylamino)-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida (74)]: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,74 min; CLEM (ES-API), m/z 449,3 (M+H).

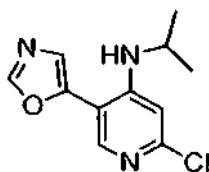
A una solución en agitación de N-allyl-2-(4-(allylamino)-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida (74) (90 mg, 0,201 mmol) en un disolvente mezcla de acetona (7 ml) y agua (2 ml), se le añadió tetraóxido de osmio (6,37 mmol, 0,032 equiv.) a -78 °C. Después de agitarse durante 10 min, se añadió óxido de N-metil morfolina (NMO) (1,204 mmol, 6 equiv.) a la mezcla de reacción en dos porciones en un intervalo de 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una pizca de NaHSO₃ y se concentró para dar el material en bruto. El material en bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para formar el compuesto del título 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((2,3-dihidroxipropil)amino)piridin-3-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)tiazol-4-carboxamida. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: 8 3,25 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,85 (3H, fusionado con un pico de agua), 3,44-3,53 (m, 3H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,91-5,01 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,99-9,03 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 X 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,205 min; CLEM (ES-API), m/z 517,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,085 min; Pureza: 96,2 %.



Síntesis de (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (75): A una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2) (1 g, 4,12 mmol) en DCM seco (30 ml), se le añadió gota a gota DIBAL-H (8,24 mmol, 2 equiv.) (1,0 M en DCM) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, de manera gradual, la reacción se dejó calentar hasta -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de potasio tartrato sódico y se dejó agitar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de celite. El filtrado se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el alcohol en bruto. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida a través de gel de sílice y MeOH: CHCl₃ como eluyente para proporcionar (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol. CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 X 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 0,806 min; CLEM (ES-API), m/z 201,0 (M+H).

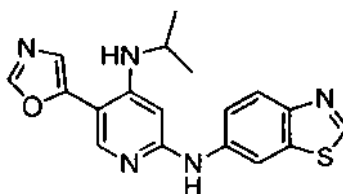


Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (76): A una solución en agitación de DMSO (13,43 mmol, 3,5 equiv.) en DCM seco (30 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (11,51 mmol, 3 equiv.) a -78 °C. Después de agitarse durante 20 min, se añadió (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (75) (770 mg, 3,84 mmol) a la mezcla anterior de reacción a -78 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -20 °C y se añadió gota a gota Et₃N (19,19 mmol, 5 equiv.) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 30 min y se inactivó con copos de hielo seguido de una solución al 10 % de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con DCM (dos veces). Las fases orgánicas se recogieron juntas, se secaron sobre Na₂SO₄; se filtraron y se concentraron para dar un aldehído en bruto. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionó el compuesto deseado, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,76 min; CLEM (ES-API), m/z 199,26 (M+H).



Síntesis de 2-cloro-N-isopropil-5-(oxazol-5-il)piridin-4-amina (77): A una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (76) (200 mg, 1,007 mmol) en MeOH (10 ml), se añadieron TOSMIC (1,208 mmol, 1,2 equiv.) y K₂CO₃ (2,014 mmol, 2 equiv.) y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó durante Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un compuesto de oxazol en bruto. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 40 %:éter de pet.) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(oxazol-5-il)piridin-4-amina. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,19 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,80-3,85 (m, 1H), 5,98 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

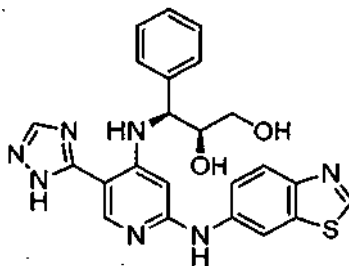
Ejemplo 173

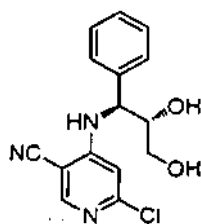


Síntesis de N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(oxazol-5-il)piridin-2,4-diamina. Siguiendo el procedimiento como el mencionado en la síntesis de compuesto 3. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,25 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,63-3,70 (m, 1H), 5,39 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,23 (s, 1H) CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 X 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,379 min; CLEM (ES-API), m/z 352,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 X 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,518 min; Pureza: 99,4 %.

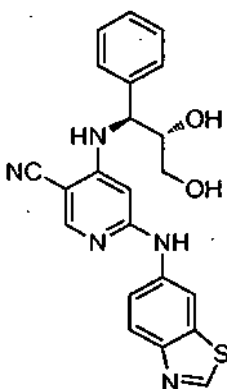
Ejemplo 174

(2S,3S)-3-((2-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-4-il)amino)-3-fenilpropano-1,2-diol

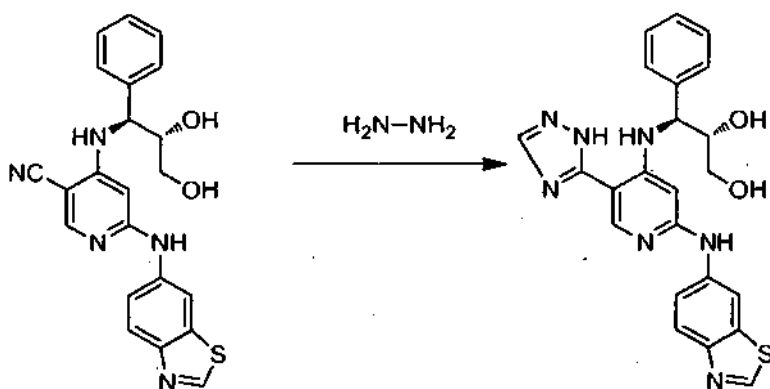




Etapa 1: Una mezcla de 4,6-dicloronicotinonitrilo (760 mg, 4,39 mmol), (2S,3S)-3-amino-3-fenilpropano-1,2- diol (780 mg, 4,66 mmol) (Pico, Anna; Moyano, Albert ARKIVOC (Gainesville, FL, Estados Unidos) (2007), (4), 132-156) y DIPEA (921 μ l, 5,27 mmol) en DMA (4393 μ l) se agitó a 50 °C durante 2,5 horas después de que la CLEM indicara ~ el 98 % de la finalización de la reacción. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y la solución de color oscuro se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se disolvió en 2 ml de DCM y se purificó en una columna 40G ISCO usando EA al 5-100 %/Heptano. Siguiendo la concentración, los regioisómeros se recogieron como aislados 01 y 02.



Etapa 2: Una mezcla de 6-cloro-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,108 g, 0,356 mmol), benzo[d]tiazol-6-amina (0,187 g, 1,244 mmol) y NMP (1,422 ml) se agitó a 150 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró. Después del secado en un embudo buchner, se recogió 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,122 g, 0,292 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM (m/z, M+1= 418), Waters sunfire 4,6x50 mm C18 5 μ m 4 min/l min tiempo de espera 0-100 % (A-B) A=MeOH al 10 %-agua al 90 % - TFA al 0,1 %, B=MeOH al 90 %-agua al 10 % - TFA al 0,1 % TR= 2,06.

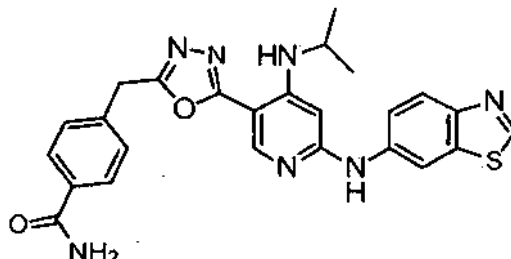


Etapa 3: En un tubo de reacción alto se añadieron 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,075 g, 0,180 mmol), THF (0,898 ml) e hidrazina (1,692 ml, 53,9 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se concentró. Se añadieron MeOH (0,898 ml), formaldehído (0,025 ml, 0,898 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0,099 ml, 0,898 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DMF y se filtró. La purificación se hizo por HPLC usando MeOH al 40-100 %/Agua/TFA durante 10 minutos. Después de la concentración, se recogió (2S,3S)-3-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-4-ilamino)-3-fenilpropano-1,2-diol, TFA (0,004 g, 6,63 μ mol, rendimiento del 3,69 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (m/z, M+1= 460), Waters sunfire 4,6x50 mm C18 5 μ m 4 min/l min tiempo de espera 0-100 % (A-B) A=MeOH al 10 %- agua 90 %- TFA 0,1 %, B=MeOH al 90 %-agua al 10 % - TFA al 0,1 % TR= 2,2. RMN ¹H (400 MHz, METHANOL-D₃) δ 9,32 (s, 1H), 8,64 (s,

1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 7H), 5,98 (s, 1H), 4,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H).

Ejemplo 175

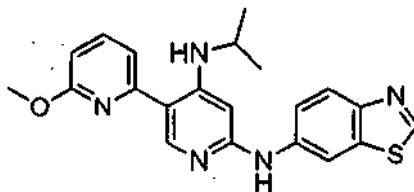
4-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida



El Ejemplo 175 se preparó de acuerdo con los métodos generales indicados en el Esquema 5. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,71-3,76 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,43 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = ACN al 2 %: H₂O al 98 %: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H₂O al 2 %: NH₄COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,78 min; CLEM (ES-API), m/z 486,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5μm; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,103 min; Pureza: 97,6 %.

Ejemplo 176

N6'-(Benzo[d]tiazol-6-il)-N4'-isopropil-6-metoxi-[2,3'-bipiridina]-4'-diamina

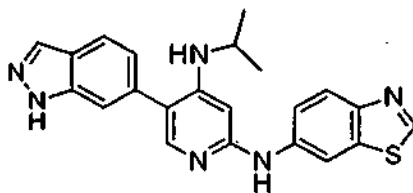


Etapa 1: Se recogieron 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (0,25 g, 0,843 mmol), K₂CO₃ (0,350 g, 2,53 mmol), pinacol éster del ácido 2-borónico de 6 metoxipiridina (0,396 g, 1,68 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,069 g, 0,084 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se disolvieron en DMF (3 ml). La masa de reacción se purgó vigorosamente con N₂ y se cerró herméticamente. La masa de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se secó. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se combinó con un experimento realizado previamente y se purificó por cromatografía en columna para obtener un sólido de color blanquecino (300 mg).

Etapa 2: Se disolvieron 6'-cloro-N-isopropil-6-metoxi-[2,3'-bipiridin]-4'-amina (25 mg, 0,090 mmol), 6-aminobenzotiazol (20,28 mg, 0,135 mmol), BINAP (1,121 mg, 1,800 μmol), *tert*-butóxido sódico (26,0 mg, 0,270 mmol) en tolueno (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se purgó vigorosamente con N₂ durante 5 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (3,3 mg, 3,6 μmol) y la masa de reacción se purgó de nuevo, una vez con N₂ durante 5 minutos. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se pasó a través de un lecho de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró, se disolvió en 10 ml de agua y se extrajo con DCM (3 x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron a través de HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 176. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,75 (t, J = μ 8,00 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,713 min; CLEM (ES-API), m/z 392,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5μm; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1.μl/min; Tiempo de retención: 7,274 min; Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 177

N2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-indazol-6-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina

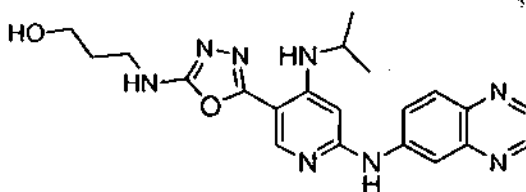


Etapa 1: A 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (15 g, 0,506 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió Na₂CO₃ (0,161 g, 1,518 mmol) seguido de pinacol éster del ácido 1H-indazol-5-borónico (0,124 g, 0,508 mmol) y *tetraquistrifenil* fosfina Pd(0) (0,026 g, 0,023 mmol). La reacción se desgasificó vigorosamente y se sometió a irradiación con microondas a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar el acetonitrilo, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces x 10 ml). Los extractos combinados se secaron, se purificaron a través de cromatografía en columna. La reacción se realizó 3 veces para proporcionar 30 mg que se usaron directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: A 2-cloro-5-(1H-indazol-5-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (30 mg, 0,105 mmol) en dioxano (1 ml) en un vial de microondas, se le añadieron Xantphos (48,4 mg, 0,084 mmol), carbonato de cesio (102 mg, 0,314 mmol), 6-aminobenzotiazol (18,8 mg, 0,126 mmol) y Pd₂(dba)₃ (38,3 mg, 0,042 mmol) y se purgó vigorosamente con N₂ durante 10 minutos. La masa de reacción se sometió a irradiación con microondas durante 3 horas a 150 °C. La masa en bruto se pasó a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para retirar el dioxano, después se añadieron 10 ml de agua y se extrajo con DCM (3 veces x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La masa en bruto se purificó primero por TLC prep. y después por HPLC preparativa para dar el Ejemplo 177. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,20 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,70-3,73 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 1,60, 8,80 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 0,80, 1,20 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6, x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,482 min; CLEM (ES-API), m/z 401,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,211 min; Pureza: 99,3 %.

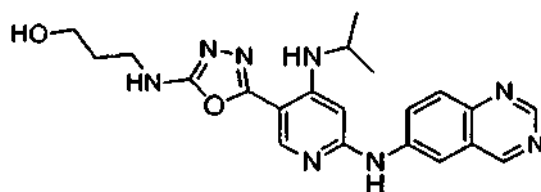
Ejemplo 178

3-((5-(4-(Isopropilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol



El Ejemplo 178 se preparó de acuerdo con los métodos generales indicados en el Esquema 5. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₃: δ 1,31 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,73-1,76 (m, 2H), 3,33 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,74-3,75 (m, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,68-8,69 (m, 2H), 8,79 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %: H₂O al 90 %: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H₂O al 10 %: NH₄COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,374 min; CLEM (ES-API), m/z 421,2 (M+H). HPLC: XBridge Fenil (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 10,606 min; Pureza: 97,8 %.

Ejemplo 179



El Ejemplo 179 se preparó de acuerdo con los métodos generales indicados en el Esquema 5. RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,31 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,74-1,77 (m, 2H), 3,32 (2H, fusionado con un pico de agua), 3,52-3,53 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,63 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm ; Disolvente A = ACN al 10 %: H_2O al 90 %: NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H_2O al 10 %: NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,337 min; CLEM (ES-API), m/z 419,2 (M-H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150 X 4,6 mm) 5micron; Disolvente A = 20 mM NH_4OAc en agua; Disolvente B = ACN; gradiente B al 0-100 % durante 23 min; Caudal = 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 14,52 min; Pureza: 95,4 %.

Los compuestos mostrados en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con los métodos generales usados para la preparación del Ejemplo 2, los reactivos de sustitución de manera apropiada según sea necesario para proporcionar los ejemplos a continuación.

Tabla 13

Ejemplo n.º	R ₁	R ₂
180		
181		
182		

Ejemplo 180

(3-Hidroxipirrolidin-1-il)(5-(4-(isopropilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona, 20 mg.

CL/EM: m/z 477,2 (M+H); HPLC: Eclipse XDB C18 (150 X 4,6 mm) 5 micrómetros; Disolvente A = NH_4OAc 20 mM en agua; Disolvente B = ACN; gradiente B al 0-100 % durante 23 min; Caudal = 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 14,52 min; Pureza: 97 %.

Ejemplo 181

(R)-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)(5-(4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona, 20 mg

CL/EM: m/z 465,2 (M+H); HPLC: HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H_2O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H_2O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 5,30 min; Pureza: 99,8 %.

Ejemplo 182

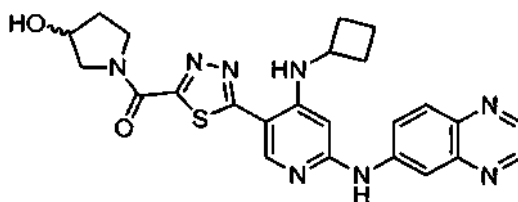
(R)-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)(5-(6-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona, 20 mg

CL/EM: m/z 466,2 (M+H); HPLC: HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,77 min; Pureza: 99,3 %.

Se prepararon compuestos adicionales (Ejemplos 183-186) de acuerdo con los métodos indicados para el Ejemplo 2.

Ejemplo 183

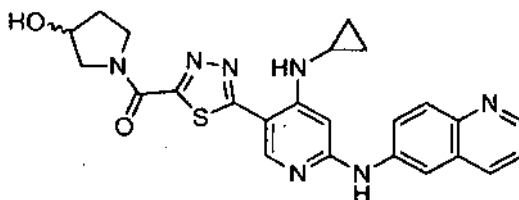
(5-(4-(Ciclobutilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona, 25 mg



CL/EM: m/z 489,2 (M+H); HPLC: HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,74 min; Pureza: 95,9 %.

Ejemplo 184

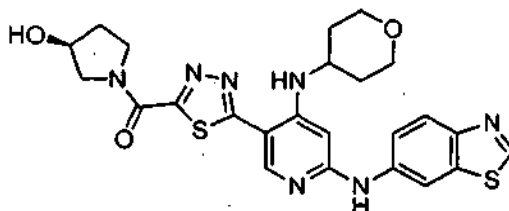
(5-(4-(Ciclopropilamino)-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



CL/EM: m/z 473,9 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,95 min; Pureza: 99,1 %.

Ejemplo 185

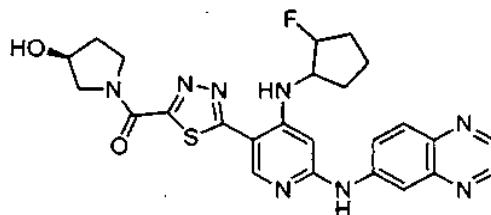
(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona, 8 mg



CL/EM: m/z 524,0 (M+H); HPLC: Eclipse XDB C18 (150 X 4,6 mm) 5 micrómetros; Disolvente A = 20 mM NH₄OAc en agua; Disolvente B = ACN; gradiente B al 0-100 % durante 23 min; Caudal = 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 7,63 min; Pureza: 94,3 %.

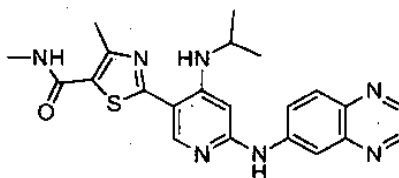
Ejemplo 186

(5-(4-((2-Fluorociclopentil)amino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona, 1,5 mg



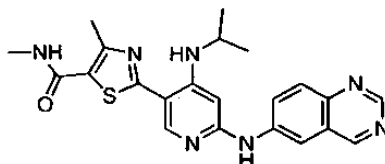
CL/EM: m/z 519,2 (M+H); HPLC: Xbridge Fenil C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 12 min (15 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,63 min; Pureza: 94,6 %.

Ejemplo 187



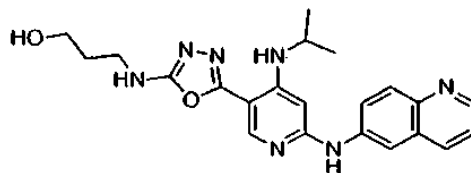
Se preparó de acuerdo con el método para los Ejemplos 21 y 22. 2-(4-(isopropilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida, 35 mg. CL/EM: m/z 434,5 (M+H); HPLC: Xbridge Fenil C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 12 min (15 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,56 min; Pureza: 96,8 %.

Ejemplo 188



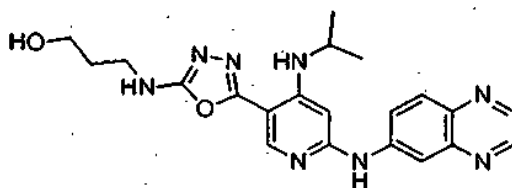
Se preparó de acuerdo con el método indicado para los Ejemplo 21 y 22. 2-(4-(isopropilamino)-6-(quinazolin-6-ilamino)piridin-3-il)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida, 25 mg. CL/EM: m/z 434,2 (M+H); HPLC: Xbridge Fenil C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 12 min (20 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 12,97 min; Pureza: 91,2 %.

Ejemplo 189



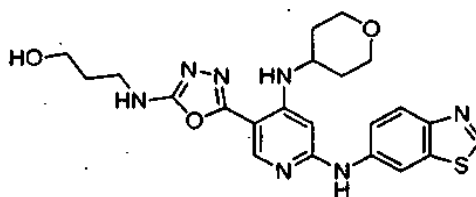
Se preparó de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134 3-((5-(4-(ciclopropilamino)-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol, 5 mg. CL/EM: m/z 417,8 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: 0,05 %TFA pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 18 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,51 min; Pureza: 96,6 %.

Ejemplo 190



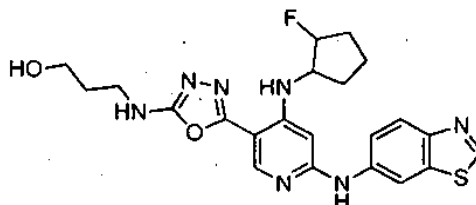
Se preparó de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134. 3-((5-(4-(ciclopropilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol, 6 mg. CL/EM: m/z 418,8 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 18 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 9,02 min; Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 191



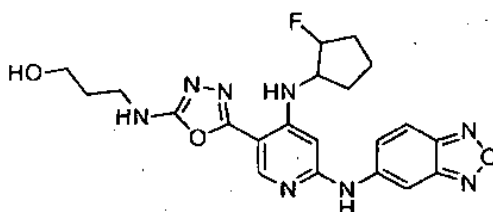
Se preparó de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134. 3-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol, 10 mg. CL/EM: m/z 468,2 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 12 min (15 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,14 min; Pureza: 97,3 %.

Ejemplo 192



Se preparó de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134. 3-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((2-fluorociclopentil)amino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol, 8 mg. CL/EM: m/z 470,2 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 12 min (15 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,98 min; Pureza: 93,5 %.

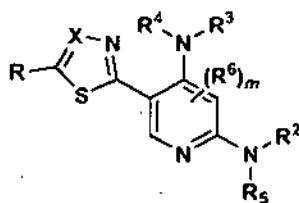
Ejemplo 193



Se preparó de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134. 3-((5-(6-(benzo[c][1,2,5]-oxadiazol-5-ilamino)-4-((2-fluorociclopentil)amino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol, 26 mg. CL/EM: m/z 453,2 (M-H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = ACN al 5 %: H₂O al 95 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %: H₂O al 5 %: TFA al 0,05 % pH= 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 12 min (15 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,85 min; Pureza: 96,6 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



(I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es N o C-R⁷;

R es R¹, halógeno, ciano, nitro, -O-R¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -NR¹¹S(=O)₂-R¹, o -NR¹¹-R¹;

R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-4 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a};

R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-4 R^{2a}, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a};

R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;

R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a}, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{3a}, o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d y un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente en cada aparición, se seleccionan entre hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, que cada uno comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a, con la condición de que y R⁷ no sean ambos hidrógeno;

R¹¹ en cada aparición es independientemente R^c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, CH₂-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

como alternativa, R¹¹ y junto con otro R¹¹, R¹, o R² en el mismo átomo de nitrógeno pueden juntarse para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino o 4-(alquil C₁₋₆)piperazino opcionalmente sustituido;

R^a es R^d, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; como alternativa dos R³ en el átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en donde n se selecciona entre 1 o 2;

R^b es R^e, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, cicloalquilo C₃₋₆, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^e se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es hidrógeno, halo, NH₂, OH, o O(alquilo C₁₋₆);

p es 0, 1 o 2;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

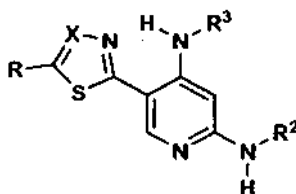
m es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, cada grupo sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre R^{2a}.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que tiene la siguiente fórmula



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R es -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹ o -C(=O)NR¹¹-R¹;

R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-4 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a};

R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

R² es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo; triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, cada grupo sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, o un anillo cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo u oxetano, cada anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende

átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

R⁷ es F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^b, -NR^eR^e, o -NR^eC(O)OR^e alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;

R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, CH₂-fenilo sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

R^a es hidrógeno, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, como alternativa dos R^a en el átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en donde n se selecciona entre 1 o 2;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^c, -(CH₂)_rC(O)R^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, alquilo C₁₋₆, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

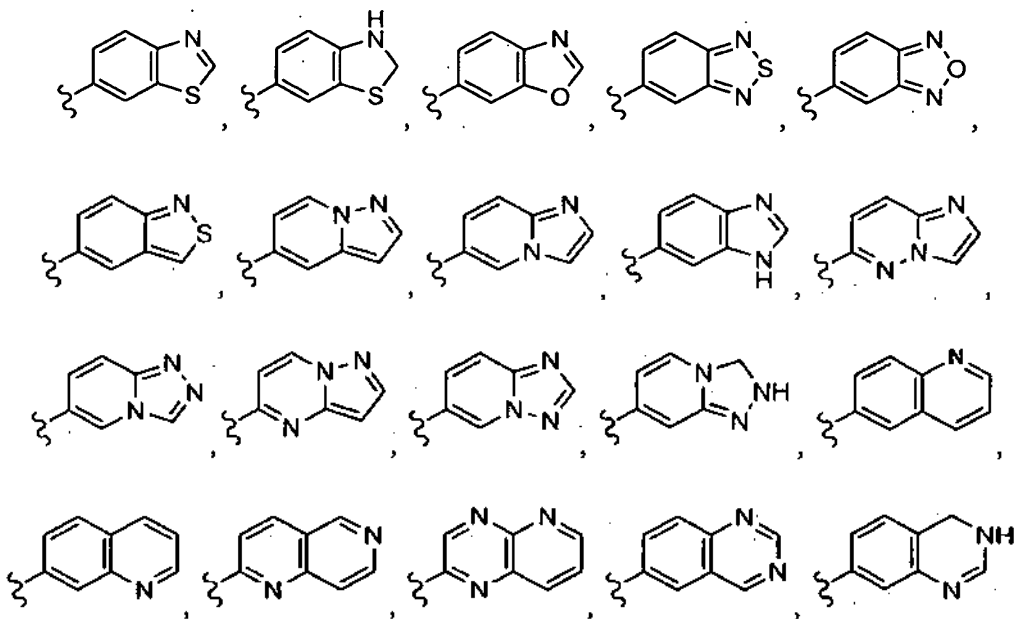
R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

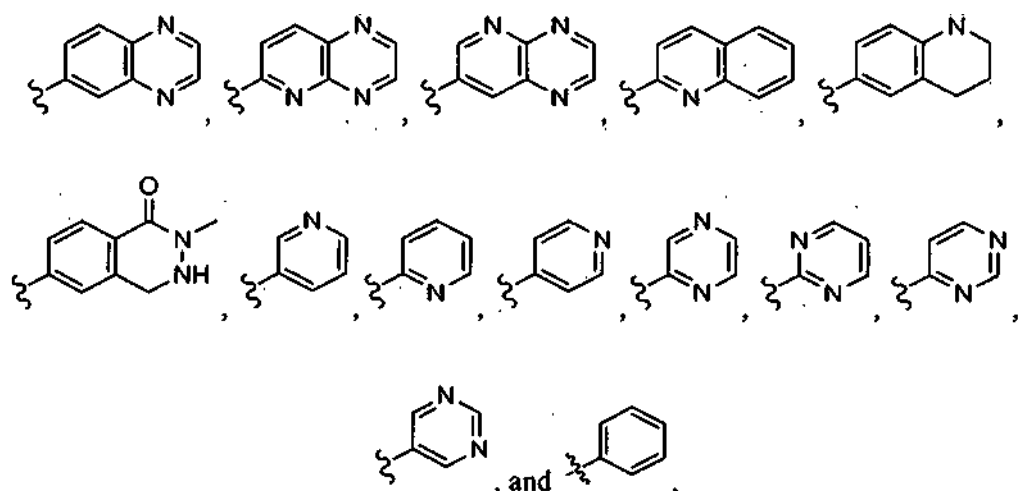
R^f es hidrógeno, F, Cl, Br, NH₂, OH u O(alquilo C₁₋₆);

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

p es 0, 1 o 2.

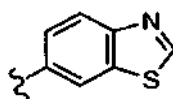
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona entre



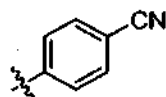


cada grupo sustituido con 0-4 R^{2a}.

- 5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona entre



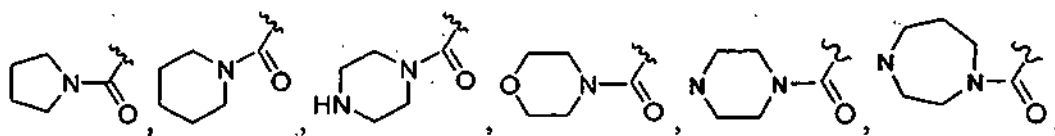
- 10 o



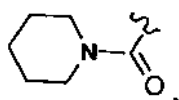
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es -C(=O)-R¹.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es -C(=O)NR¹¹-R¹;

- 20 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona entre -C(O)NH₂, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂,



- 25 y



- 30 cada grupo sustituido con 0-3 R^{1a}

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es CR⁷; y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es N.

5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{3a} o fenilo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a} .

10 14. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso como medicamento.

15 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.