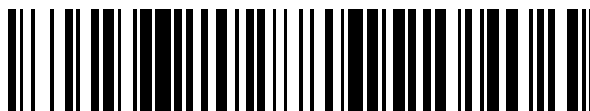


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 040**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010 PCT/US2010/060454**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11075515**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10801736 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2513098**

54 Título: **Aminopirimidinas como inhibidores de Syk**

30 Prioridad:

17.12.2009 US 287267 P

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

18.04.2017

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US y
MERCK CANADA INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ALTMANN, MICHAEL D.;
ANDRESEN, BRIAN M.;
ARRINGTON, KENNETH L.;
CHILDERS, KALEEN KONRAD;
DI FRANCESCO, MARIA EMILIA;
DONOFRIO, ANTHONY;
ELLIS, JOHN MICHAEL;
FISCHER, CHRISTIAN;
GUERIN, DAVID JOSEPH;
HAILDLE, ANDREW M.;
KATTAR, SOLOMON;
KNOWLES, SANDRA LEE;
LI, CHAOMIN;
LIM, JONGWON;
MACHACEK, MICHELLE;
NORTHRUP, ALAN B.;
O'BOYLE, BRENDAN M.;
OTTE, RYAN D.;
PETROCCHI, ALESSIA;
REUTERSHAN, MICHAEL H.;
ROMEO, ERIC;
SIU, TONY;

ES 2 609 040 T3

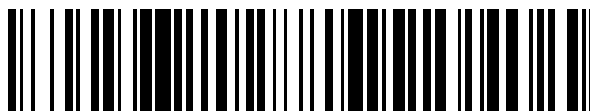
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 040**

72 Inventor/es:

TAOKA, BRANDON M.;
TROTTER, B. WESLEY;
ZHOU, HUA;
BURCH, JASON;
COTE, BERNARD;
DUPONT-GAUDET, KRISTINA;
FOURNIER, JEAN-FRANCOIS;
GAUTHIER, JACQUES YVES;
GUAY, DANIEL;
ROBICHAUD, JOEL S.;
GRIMM, JONATHAN;
MADDESS, MATTHEW L.;
SHELL, ADAM J.;
SPENCER, KERRIE B.;
WOO, HYUN CHONG y
BHAT, SATHESH

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 609 040 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

Aminopirimidinas como inhibidores de Syk

5 **Antecedentes de la invención**

10 La Tirosina cinasa del Bazo (Syk) es una proteína tirosina cinasa que se ha descrito como un mediador clave de la señalización de inmunorreceptores, en un huésped, de células inflamatorias que incluyen mastocitos, linfocitos B, macrófagos y neutrófilos. Estos inmunorreceptores, incluyendo los receptores Fc y el receptor de linfocitos B, son importantes tanto para enfermedades alérgicas como enfermedades auto-inmunes mediadas por anticuerpos y, por lo tanto, interfiriendo farmacológicamente con Syk podrían posiblemente tratar estos trastornos.

15 La rinitis alérgica y el asma son enfermedades asociadas a reacciones de hipersensibilidad y eventos inflamatorios que implican una multitud de tipos celulares que incluyen mastocitos, eosinófilos, linfocitos T y células dendríticas. Después de la exposición a alérgeno, los receptores de inmunoglobulina de alta afinidad para IgE e IgG se entrecruzan y activan procesos aguas abajo en mastocitos y otros tipos celulares que conducen a la liberación de mediadores pro-inflamatorios y espasmógenos de vías respiratorias. En los mastocitos, por ejemplo, el entrecruzamiento del receptor de IgE por alérgeno conduce a la liberación de mediadores que incluyen histamina a partir de gránulos pre-formados, así como la síntesis y liberación de mediadores lipídicos recién sintetizados que incluyen prostaglandinas y leucotrienos.

20 La cinasa Syk es una tirosina cinasa no ligada a receptor que es importante en la transducción de señales celulares aguas abajo asociadas al entrecruzamiento de receptores Fc.εR1 y/o Fc.εR1, y se sitúa al principio de la cascada de señalización. En los mastocitos, por ejemplo, la secuencia de señalización temprana de Fc.εR1 después del entrecruzamiento de alérgeno de los complejos receptor-IgE implica primero Lyn (una familia de tirosinas cinasas Src) y después Syk. Por lo tanto, se esperará que los inhibidores de la actividad de Syk inhibirán todas las cascadas de señalización aguas abajo aliviando así la respuesta alérgica inmediata y los acontecimientos adversos iniciados por la liberación de mediadores y espasmogénicos pro-inflamatorios (Wong y col. 2004, Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13 (7) 743-762).

25 Recientemente, se ha mostrado que el inhibidor de cinasa Syk R112 (Rigel), dosificado por vía intranasal en un estudio de fase I/II para el tratamiento de rinitis alérgica, dio una disminución estadísticamente significativa en PGD₂, un mediador inmune clave que está altamente correlacionado con mejoras en la rinores alérgica, así como siendo seguro a través de una gama de indicadores, proporcionando de esta manera la primera evidencia para la seguridad y la eficacia clínicas de un inhibidor de cinasa Syk tópico. (Meltzer, Eli O.; Berkowitz, Robert B.; Grossbard, Elliott B, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2005), 115(4), 791-796). En un ensayo clínico de fase II más reciente para la rinitis alérgica (Clinical Trials.gov Identificador NCT0015089), R112 mostró que no tenía eficacia frente a placebo.

30 La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad auto-inmune que afecta aproximadamente al 1 % de la población. Se caracteriza por inflamación de las articulaciones que conduce a la destrucción del hueso y el cartílago. Los estudios clínicos recientes con Rituximab, que causa un agotamiento reversible de linfocitos B, (J. C. W. Edwards y col. 2004, New Eng. J. Med. 350: 2572-2581) han mostrado que el direccionamiento de la función de los linfocitos B es una estrategia terapéutica apropiada en enfermedades autoinmunes tales como RA. El beneficio clínico se correlaciona con una reducción en los anticuerpos auto-reactivos (o Factor Reumatoide) y estos estudios sugieren que la función de los linfocitos B y de hecho la producción de auto-anticuerpos es fundamental para la patología en curso en la enfermedad.

35 Los estudios que usan células de ratones que carecen de la tirosina cinasa del Bazo (Syk) han demostrado un papel no redundante de esta cinasa en la función de los linfocitos B. La deficiencia en Syk está caracterizada por un bloqueo en el desarrollo de los linfocitos B (M. Turner y col. 1995 Nature 379: 298-302 y Cheng y col. 1995, Nature 378: 303-306). Estos estudios, junto con estudios en linfocitos B maduros deficientes en Syk (Kurasaki y col. 2000, Immunol. Rev. 176: 19-29), demuestran que se requiere Syk para la diferenciación y la activación de los linfocitos B. Por lo tanto, la inhibición de Syk en pacientes de AR es probable que bloquee la función de los linfocitos B y reduzca así la producción del Factor Reumatoide. Además del papel de Syk en la función de los linfocitos B, y de mayor importancia para el tratamiento de AR, es la necesidad de la actividad de Syk en la señalización del receptor Fc (FcR). Se ha sugerido que la activación de FcR mediante complejos inmunes en AR contribuye a la liberación de múltiples mediadores pro-inflamatorios.

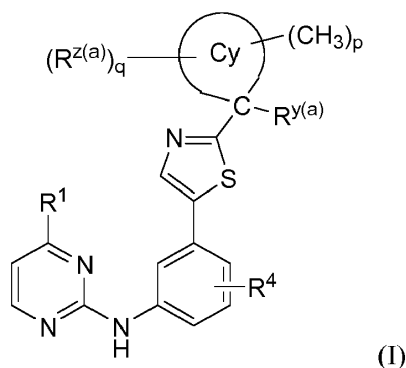
40 La presente invención se refiere a compuestos novedoso, que son inhibidores de la actividad de Syk cinasa. Por lo tanto, estos compuestos tienen beneficio terapéutico potencial en el tratamiento de trastornos asociados a una actividad inadecuada de Syk, en particular en el tratamiento y prevención de patologías mediadas por Syk. Dichas patologías pueden incluir enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, escleroderma, urticaria, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), esclerosis múltiple, cáncer, VIH y lupus.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos que son inhibidores potentes de SYK, así como composiciones farmacéuticas que los contienen. Como los compuestos inhibidores de SYK de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos mediados por la proteína SYK; dichas enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, asma, COPD, artritis reumatoide, cáncer y púrpura trombocitopénica idiopática.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 en la que

p es de 0 a 4;

q es 0, 1 o 2;

Cy se selecciona entre cicloalquilo C₄₋₇, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azepanilo;

20 **R¹** se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y Oalquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₄;

R^{y(a)} es aminometilo, OH, OCH₃, OCH₂CH₂OH, F, CN, CO₂R^{a(a)}, CONR^{b(a)}R^{c(a)}, NR^{a(a)}R^{a(a)}, NHC(O)alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con OH), NHC(O)NH₂, NHSO₂NH₂, NHSO₂alquilo C₁₋₃, o NHSO₂haloalquilo C₁₋₃;

25 **R^{z(a)}** se selecciona entre (A) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre OH, NH₂, CN, CO₂R^{a(a)} y CONH₂, (B) fluoroalquilo C₁₋₃, (C) halógeno, (D) CN, (E) COalquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre OR^{a(a)},

CN, CO₂R^{a(a)}, CONR^{a(a)}R^{a(a)}, y NR^{a(a)}R^{a(a)}), (F) CO-fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre etinilo, CO₂R^{a(a)}, CN, F y OH), (G) CO-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con OH o CO₂R^{a(a)}), (H) alquil C₀₋₃-CO₂R^{a(a)}, (I) -C(O)NR^{b(a)}R^{c(a)}, (J) -OR^{a(a)}, (K) -OC(O)R^{a(a)}, (L) -

30 NR^{b(a)}R^{c(a)}, (M) -NHC(O)alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno a tres OH o un CONR^{a(a)}R^{a(a)}), (N) -NHSO₂alquilo C₁₋₃, (O) -NHSO₂NH₂, (P) oxo, (Q) 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, (R) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, (S) SO₂NH₂, (T) SO₂alquilo C₁₋₃, (U) SO₂haloalquilo C₁₋₃, y (V) SO₂Ph;

R^{a(a)} es H o alquilo C₁₋₄;

R^{b(a)} y **R^{c(a)}** se seleccionan independientemente entre (A) H, (B) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con OH, (C) heteroarilo seleccionado entre imidazolilo, piridilo e indolilo, (D) tetrahydrofuranilo, (E) bencilo, (F) fenilo

35 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre (CH₂)₀₋₂OH y F, (G1) alquilo C₁₋₄ y (G2) haloalquilo C₁₋₄, en la que (G1) y (G2) están cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre (i) OH, (ii) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, CONH₂, CO₂H y CH₂OH, (iii) CONH₂, (iv) SO₂NH₂, (v) SO₂alquilo C₁₋₄, (vi) heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre oxo, (CH₂)₀₋₂OH, y alquilo C₁₋₄, (vii) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre carboxi,

(CH₂)₀₋₂OH, y alquilo C₁₋₄, (viii) CN, (ix) Oalquilo C₁₋₄, (x) CO₂H, (xi) NR^{a(a)}C(O)alquilo C₁₋₄, (xii) fenilo

40 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre (CH₂)₀₋₂OH, SO₂NH₂, CF₃, F y Cl, (xiii) 1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con oxo, (xiv) 1-imidazolidinilo opcionalmente sustituido con oxo, (xv) 1-piperidinilo opcionalmente sustituido con oxo, y (xvi) 4-morfolinilo; o

R^{b(a)} y **R^{c(a)}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 o 7 miembros que tiene de 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre oxo, CN, (CH₂)₀₋₂OH, acetilo, bencilo,

45 SO₂alquilo C₁₋₄, CONH₂, metoximetilo, carboximetilo, CO₂R^{a(a)} y alquilo C₁₋₄.

50 En otro subconjunto de fórmula (Ib) son compuestos en la que Cy es ciclohexilo. En un aspecto, el ciclohexilo está sustituido con un grupo seleccionado entre CO₂R^{a(a)}, CONR^{b(a)}R^{c(a)} y NHC(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH, y dicho ciclohexilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos grupos metilo.

En otro subconjunto de fórmula (Ib) son compuestos en la que Cy es piperidinilo. En un aspecto, el átomo de nitrógeno de piperidinilo está sustituido con un grupo seleccionado entre (i) COalquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con OR^{a(a)}, CN, CO₂R^{a(a)}, CONRa(a)Ra(a), y NR^{a(a)}R^{a(a)}), (ii) CO-fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre etinilo, CO₂R^{a(a)}, CN, F y OH), (iii) CO-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con OH o CO₂R^{a(a)}), (iv) alquil C₀₋₃-CO₂R^{a(a)}, (v) CONR^{a(a)}R^{a(a)}, (vi) CONH-fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, CN, y Cl), (vii) CONH-cicloalquilo C₃₋₆, (viii) SO₂NH₂, (ix) SO₂alquilo C₁₋₃, (x) SO₂haloalquilo C₁₋₃, y (xi) SO₂Ph.

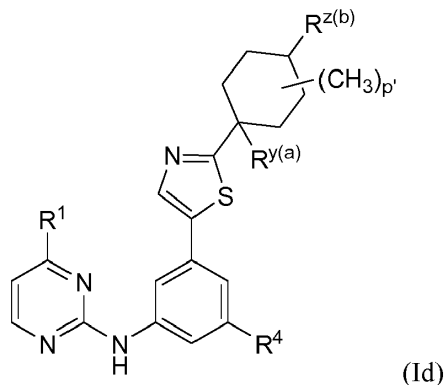
En otro subconjunto de fórmula (Ib) son compuestos en la que Cy es azepanilo. En un aspecto, azepanilo está sustituido con un grupo oxo en la posición 2 del anillo.

En otro subconjunto de fórmula (Ib) son compuestos en la que R^{y(a)} es OH. En un aspecto Cy es ciclohexilo. En una realización del mismo ciclohexilo está sustituido con un grupo seleccionado entre CO₂R^{a(a)}, CONHR^{b(a)} y NHC(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH, y dicho ciclohexilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos grupos metilo. En otro aspecto Cy es 2-oxoazepanilo.

En otro subconjunto de fórmula (Ib) son compuestos en la que R^{y(a)} es CONH₂. En un aspecto Cy es ciclohexilo. En una realización del mismo ciclohexilo está sustituido con un grupo seleccionado entre CO₂R^{a(a)}, CONHR^{b(a)} y NHC(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH, y dicho ciclohexilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos grupos metilo.

En una realización, R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo. En otra realización R⁴ es cicloalquilo C₃₋₄, preferiblemente ciclopropilo.

En otro grupo de fórmula (I) son compuestos que tienen la fórmula I(d) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



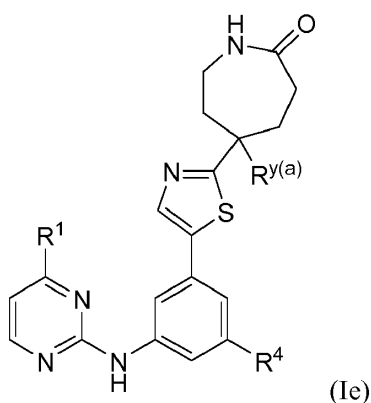
en la que

- 30 **p'** es 0, 1 o 2;
R^{y(a)} se selecciona entre OH, OCH₃, F, CN y CONH₂;
R^{z(b)} se selecciona entre (a) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, NH₂, CN, CO₂R^{a(a)} y CONH₂, (b) CN, (c) -C(O)₂R^{a(a)}, (d) -C(O)NHR^{b(a)}, (e) -NHC(O)alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con OH), (f) 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, y (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
R¹ se selecciona entre H, metilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, ciclopropilo e isopropiloxi;
R⁴ se selecciona entre H, metilo y ciclopropilo;
R^{a(a)} es H o alquilo C₁₋₄;
R^{b(a)} es H, 2-oxo-1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

En un subconjunto de fórmula (Id) son compuestos en la que R^{y(a)} es OH.

En otro subconjunto de fórmula (Id) son compuestos en la que R^{z(b)} es CO₂H, CONH₂, CONH(CH₂)₃-(2-oxo-1-pirrolidinilo), o NHC(O)CH₂OH.

En otro grupo de fórmula (I) son compuestos que tienen la fórmula I(e) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que

- 5 $R^{y(a)}$ se selecciona entre OH, NH₂, OCH₂CH₂OH, y aminometilo,
 R^1 se selecciona entre H, metilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, ciclopropilo e isopropiloxi;
 y
 R^4 se selecciona entre H, metilo y ciclopropilo.

- 10 En un subconjunto de fórmula (Ie) $R^{y(a)}$ es OH.

Los compuestos representativos de la presente invención son como se indica a continuación (cada compuesto pretende incluir sales farmacéuticamente aceptables de los mismos):

- 15 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]cicloheptanol;
 2-metil-1-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanol;
 1-acetil-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;
 4-hidroxi-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de etilo;
 20 1-(1-metiletil)-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;
 1-(fenilcarbonyl)-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;
 3-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol;
 3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-ol;
 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 25 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanona;
cis-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol;
trans-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol;
trans-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol;
cis-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol;
 30 5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
 5-hidroxi-5-(5-[3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona);
 1-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanol;
 4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de (cis)
terc-butilo;
 35 4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de (trans)
terc-butilo;
 ácido 4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido *trans*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]
 ciclohexanocarboxílico;
 40 N-{3-[2-(1-fluorociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
cis-4-fluoro-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
trans-4-fluoro-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
 ácido *trans*-4-fluoro-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
 45 ácido *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]
 ciclohexanocarboxílico;
 ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 50 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
trans-4-hidroxi-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;

ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
trans-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;

5 ácido *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-hidroxi-4-(5-{3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-hidroxi-4-(5-{3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;

10 ácido *trans*-4-hidroxi-4-(5-{3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-hidroxi-4-(5-{3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-hidroxi-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-hidroxi-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;

15 ácido 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-fenilciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

20 *cis*-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;

trans-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;

ácido *trans*-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

25 ácido *cis*-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

1-(acetilamino)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;

ácido 1-(acetilamino)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

30 ácido 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxílico;

cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo;

35 *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo;

trans-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;

cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;

4-[5-(3-((*terc*-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo;

trifluoroacetato de 2-((3-[2-(*cis*-4-Carboxi-1-metoxiciclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil)amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-1-ilo;

40 ácido *cis*-4-metoxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

trifluoroacetato de 2-((3-[2-(*trans*-4-Carboxi-1-metoxiciclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil)amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-1-ilo;

45 ácido *trans*-4-metoxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 4-metoxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-amino-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

50 ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

55 ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-²H₂)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido (1*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-²H₂)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

60 4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;

4-hidroxi-4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;

4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-sulfonamida;

4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-ol;

65 1-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}etanona;

4-hidroxi-*N*-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;

1-(1-metiletil)sulfonil]-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-[(trifluorometil)sulfonil]piperidin-4-ol;
 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-propanoilpiperidin-4-ol;
 1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;
 5 3-[4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
 1-(N,N-dimetilglicil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;
 1-(ciclopropilcarbonil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol;
 10 N-ciclohexil-4-hidroxi-4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;
 4-hidroxi-N-(1-metiletil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;
 4-hidroxi-4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-propilpiperidin-1-carboxamida;
 4-hidroxi-N,N-dimetil-4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;
 15 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida;
 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida;
 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 20 3-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-3-ol;
 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-sulfonamida;
 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida;
 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida;
 N-(dimetilcarbamoil)-4-hidroxi-4-(5-[3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;
 25 3-hidroxi-3-(5-[3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida;
 4-hidroxi-4-(5-[3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;
 3-(5-[3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-3-ol); 4-(5-[3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol);
 30 1-5-(3-metil-5-[[4-(propan-2-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-[3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol);
 1-(5-[3-[[4-etilpirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol);
 1-(5-[3-[[4-ciclopropilpirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol);
 N-[3-[2-(3-aminooxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
 35 N-[3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]metanosulfonamida;
 N-[3-[2-(aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
 1,1,1-trifluoro-N-[3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]metanosulfonamida;
 2,2,2-trifluoro-N-[1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]etanosulfonamida;
 40 1-fluoro-N-[1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]metanosulfonamida;
 2,2,2-trifluoro-N-[3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]etanosulfonamida;
 N-[3-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]metanosulfonamida;
 45 N-[1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]metanosulfonamida;
 N-[3-[2-(amino-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
 1,1,1-trifluoro-N-[1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]metanosulfonamida;
 N-[3-[2-(aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-ciclopropilpirimidin-2-amina;
 50 N-[3-[2-(aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-ciclopropilpirimidin-2-amina;
 N-[3-[2-(aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]pirimidin-2-amina;
 N-[3-[2-(aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-metoxipirimidin-2-amina;
 diamida N-[3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]sulfúrica;
 N-[1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]sulfamida;
 55 1-[1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]urea;
 1-[3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]urea;
 1-[1-(5-[3-[[4-ciclopropilpirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]urea;
 1-(1-[5-[3-metil-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]urea);
 1-[1-(5-[3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]urea);
 60 N-[1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil]acetamida;
 N-[3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]acetamida;
 1-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo;
 ácido 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropanocarboxílico;
 65 N,N-dimetil-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-metil-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida;

- 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida;
 4-[[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil]piperazin-2-ona;
 2-[[2-((3-metil-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]fenil)amino)-pirimidin-4-il]oxi]acetamida;
 1-(5-{3-[[4-(metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 5 1-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-{5-[3-metil-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-{3-[[4-(ciclobutilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-{3-[[4-(ciclohexilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 10 1-(5-{3-[[4-(ciclohexilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-{3-[[4-(etoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-(5-{3-[[4-(etoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol;
 1-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclobutanol;
cis-4-(aminometil)-1-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
trans-4-(aminometil)-1-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
 15 4-(aminometil)-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
 4-(2-aminoetil)-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
trans-4-(hidroximetil)-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]aminofenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
 4-(hidroximetil)-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
cis-4-(hidroximetil)-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
 20 4-(hidroximetil)-1-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
 ácido 1-amino-4-hidroxi-4-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido *cis*-[3-hidroxi-1-metil-3-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 ácido *trans*-[3-hidroxi-1-metil-3-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 ácido {*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 25 ácido {*trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
 ácido (1R)-{(3S)-3-hidroxi-1-metil-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 ácido (1R)-{(3R)-3-hidroxi-1-metil-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 30 4-hidroxi-4-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-fenilciclohexanocarboxilato de etilo;
 ácido 3-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]-2,2-dimetilpropanoico;
 4-(dimetilamino)-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
 35 5-hidroxi-5-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il)azepan-2-ona;
 ácido 5-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico;
 2-metil 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo;
 40 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-hidroxi-2,3-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
 (1S,4R)-3,3-dimetil-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol;
 45 (1R,4S)-3,3-dimetil-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol;
 3-hidroxi-2,2-dimetil-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanona;
cis-2,2-dimetil-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,3-diol;
trans-2,2-dimetil-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,3-diol;
 (5S)-5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
 50 (5R)-5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 55 ácido [*cis*-4-hidroxi-4-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 ácido [*trans*-4-hidroxi-4-(5-{3-metil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 ácido {4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]acético;
 ácido (4-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]fenil]acético;
 ácido 3-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]propanoico;
 60 ácido *cis*-3-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]propanoico;
 ácido *trans*-3-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]propanoico;
 3-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]propanoato de etilo;
 65 ácido (1S,4R)-4-hidroxi-4-(5-{3-[[4-(metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;

- ácido (1R,4S)-4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo;
- 5 ácido (1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 10 ácido {(1R,3R)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentil}acético;
- ácido {(1S,3R)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentil}acético;
- ácido {(1S,3S)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentil}acético;
- 15 ácido {(1R,3S)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentil}acético;
- ácido (1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- 20 ácido (1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- 25 ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1R,2R,4S)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 30 ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1R,2R,4S)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- 35 ácido (1R,2R,4S)-4-hidroxi-2-metoxi-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-metoxi-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 40 ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]cicloheptanocarboxílico;
- ácido (1R,4S)-4-[5-(3-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- 45 ácido (1S,4R)-4-[5-(3-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo;
- ácido 3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 50 ácido (1S,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 55 4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
- ácido 4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- 60 ácido (1R,4S)-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- ácido (1R,4S)-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- 4-[5-(3-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
- 65 ácido 4-[5-(3-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;

- ácido 4-hidroxi-2,2,3-trimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-hidroxi-2,2,3-trimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 5 ácido 4-hidroxi-2,3-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-hidroxi-2,3-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 10 ácido 3-etil-4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1R,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1R,4R)-4-hidroxi-4-[5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 15 (4R)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (4S)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 20 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(trifluorometil)piperidin-4-ol;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-2-carboxilato de metilo;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-sulfonamida;
- (4R)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-sulfonamida;
- (4S)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-sulfonamida;
- (4R)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- (4S)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- 25 1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4R)-1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4S)-1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4R)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- (4S)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- 30 1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4R)-1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4S)-1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- N-*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]propanodiamida;
- 35 N-*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]butanodiamida;
- 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-N-*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]-2-metilpropanamida;
- N'-*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]-N,N-dimetilbutanodiamida;
- 40 (4R)-4-hidroxi-4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- (4S)-4-hidroxi-4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- 1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4R)-1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4S)-1-(hidroxiacetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- 45 N-butil-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida;
- 4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- (4R)-4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- 50 (4S)-4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-propilazepan-1-carboxamida;
- 4-hidroxi-N-(1-metiletil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxamida;
- 55 {4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}acetato de metilo;
- 3-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}propanoato de metilo;
- 2-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}propanoato de metilo;
- 60 4-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}butanoato de metilo;
- 1-(2-fluoroetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- ácido {4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-il}acético;
- ácido 3-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-il}propanoico;
- 65 (4R)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-4-ol;
- (4S)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-4-ol;

- 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-4-ol;
 3-[4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-il]propanoato de metilo;
- 5 {4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-il]acetato de *terc*-butilo;
- 3-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol;
 3-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-3-ol;
 3-hidroxi-3-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
- 10 (3*S*)-3-hidroxi-3-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 (3*R*)-3-hidroxi-3-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 3-hidroxi-3-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida;
- 15 1-(2-hidroxi-etil)-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-3-ol;
 2-[3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]acetamida;
 1-(hidroxiaacetil)-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-3-ol;
 ácido {3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-il}acético;
- {3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-il} acetato de metilo;
 3-[3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-oxopropan-1,2-diol;
- 20 1-(5-{3-[[4-*terc*-butilpirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol;
 1-[4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-7-oxoazepan-4-il]urea;
 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-7-oxoazepan-4-carboxamida;
- (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo;
- 25 (1*S*,4*R*)-4-(5-{3-[[4-*terc*-butilpirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
- (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo;
- 30 (1*S*,4*R*)-4-(5-{3-[[4-ciclobutilpirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
- ácido *cis*-4-fluoro-4-(5-{3-[[4-metoxipirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- 4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo;
- ácido 4-hidroxi-2,5-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- 4-hidroxi-2,5-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 35 (1*R*,2*R*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo;
- (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 40 (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo;
- ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 45 ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 50 ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 55 (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
- (1*R*,2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo;
- 60 (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
- (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 65 ácido (1*S*,2*R*,4*R*,6*S*)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1*R*,2*R*,4*S*,6*S*)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;

- (1S,2R,4R,6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de 1-metiletilo;
- (1R,2R,4S,6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de 1-metiletilo;
- 5 (1R,2R,4R,6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de 1-metiletilo;
- ácido (1S,2R,4R,6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 10 ácido (1R,2R,4S,6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- (1S,2R,4R,6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de 1-metiletilo;
- 4-hidroxi-2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de 1-metiletilo;
- 15 4-hidroxi-3,5-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo;
- ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 4-hidroxi-3,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 20 5-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-5-hidroxi-azepan-2-ona;
- 5-[5-(3-{[4-(1-fluoroetil)pirimidin-2-il]amino}-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-hidroxi-azepan-2-ona;
- ácido 4-(5-{3-[(4-etilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;
- 5-[5-(3-{[4-(1-fluoroetil)pirimidin-2-il]amino}-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-hidroxi-azepan-2-ona;
- 25 5-[5-(3-{[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]amino}-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-hidroxi-azepan-2-ona;
- 5-hidroxi-5-[5-(3-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 5-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-5-hidroxi-azepan-2-ona;
- 5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-{[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)azepan-4-ol;
- 30 4-[5-(3-metil-5-{[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-4-ol;
- (4R)-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (4S)-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 35 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-{[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (4R)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-{[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (4S)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-{[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 40 ácido 4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-2-metilciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-2-metilciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 45 (1S,2R,4R)-4-(5-{3-[(4-etilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxilato de etilo;
- (1R,2S,4S)-4-(5-{3-[(4-etilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxilato de etilo;
- 50 ácido 4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- 4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
- ácido (1S,4R)-4-(5-{3-[(4-etilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- 55 ácido 4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,4R)-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 60 (1S,4R)-4-(5-{3-[(4-etilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
- (1R,4S)-4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
- (1S,4R)-4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
- 65 (1S,4R)-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-

- dimetilciclohexanocarboxilato de metilo;
 ácido 4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)(6-²H)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 5 (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)(6-²H)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo;
 ácido 4-hidroxi-2,3-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
 4-hidroxi-2,3-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo;
 10 ácido 4-hidroxi-2,3-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]aminofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 4-hidroxi-2,3-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
 ácido 4-hidroxi-3-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
 15 4-hidroxi-3-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo;
 ácido 4-hidroxi-3-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 4-hidroxi-3-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
 20 ácido 3,4-dihidroxi-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
 ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico;
cis-4-[5-(3-[[4-(1-fluoroetil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
cis-4-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 25 ácido (1S,4R) 4-{5-[3-({4-[(1R)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4R) 4-{5-[3-({4-[(1S)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 30 ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(pentafluoroetil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(pentafluoroetil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 ácido (1R,2S,4S)-4-[5-(3-[[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;
 35 ácido (1S,2R,4R)-4-[5-(3-[[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;
 ácido 4-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxílico;
 ácido 4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 40 ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4R)-4-[5-(3-[[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4R)-4-(5-{3-[(4-ciclobutilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 45 ácido 4-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 50 ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(4-metil-3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido *cis*-4-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico;
 ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 (1S,3S)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida;
 55 (1R,3R)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida;
 (1R,3S)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida;
 (1S,3R)-3-hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida;
 60 4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
 65 *cis*-4-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida;
 4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;

cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
 (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-4-(5-[3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-2,2-
 dimetilciclohexanocarboxamida;
 4-hidroxi-4-[5-(3-[[4-(2-hidroxi-tioxi)pirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
 5 *cis*-4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-N,N-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 N-(cianometil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 10 il]ciclohexanocarboxamida;
 4-hidroxi-N-(1-metiletil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 N-etil-4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 15 4-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 20 4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 N-({4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}carbonil)glicina;
cis-4-hidroxi-N-1*H*-imidazol-2-il-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 25 *cis*-N-(2-cianoetil)-4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
cis-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-(morfolin-4-ilcarbonil)ciclohexanol;
cis-N-(3-amino-3-oxopropil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 30 4-hidroxi-N-(3-metoxipropil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 4-hidroxi-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 35 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-piridin-4-
 ilciclohexanocarboxamida;
 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-piridin-2-
 ilciclohexanocarboxamida;
 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-piridin-3-
 40 ilciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-N-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(1*H*-pirazol-5-
 ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
 45 *cis*-N-(2-cianoetil)-N-etil-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-N-(isoxazol-4-ilmetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(1,3-oxazol-4-
 50 ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
cis-4-hidroxi-N-(isoxazol-5-ilmetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 N-ciclohexil-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 55 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(1,2,4-oxadiazol-3-
 ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanol;
 1-({4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}carbonil)piperidin-
 60 4-ol;
cis-4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(tetrahidrofurano-
 3-il)ciclohexanocarboxamida;
cis-N-[2-(acetilamino)etil]-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;
 65 4-hidroxi-N,N-bis(2-hidroxi-etil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]ciclohexanocarboxamida;

- N-bencil-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(piridin-3-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- 5 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(piridin-4-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(piridin-2-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- 10 4-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-hidroxi-N-(2-hidroxifenil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(pirimidin-5-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- 15 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(piridazin-3-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- 1-({*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}carbonil)piperidin-4-carbonitrilo;
- 1-({*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}carbonil)piperidin-3-carbonitrilo;
- 20 *cis*-N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(tiofen-2-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- 25 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletal)ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-hidroxi-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-hidroxi-N-(isotiazol-5-ilmetil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 30 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- cis*-N-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 35 N-bencil-4-hidroxi-N-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(2-feniletal)ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-hidroxi-N-(3-hidroxibencil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 40 *cis*-4-hidroxi-N-[4-(hidroximetil)fenil]-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-hidroxi-N-[3-(hidroximetil)fenil]-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 45 *cis*-4-hidroxi-N-(2-hidroxibencil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 4-hidroxi-N-(4-hidroxibencil)-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-N-(2,4-dihidroxifenil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 50 *cis*-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]ciclohexanocarboxamida;
- 55 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]ciclohexanocarboxamida;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(2-morfolin-4-iletal)ciclohexanocarboxamida;
- cis*-N-[4-(acetilamino)butil]-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 60 *cis*-4-hidroxi-N-1H-indol-5-il-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(3-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida;
- 65 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(2-fenoxietil)ciclohexanocarboxamida;

cis-4-hidroxi-N-[4-(hidroximetil)bencil]-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
cis-N-(3,4-dihidroxi**bencil**)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
5 *cis*-N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida;
10 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]ciclohexanocarboxamida;
cis-N-(4-carbamoilciclohexil)-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
4-((*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil)carbonil)piperazin-1-carboxilato de metilo;
15 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[4-(trifluorometil)bencil]ciclohexanocarboxamida;
4-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol;
20 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(4-sulfamoilbencil)ciclohexanocarboxamida;
N-(cianometil)-4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida;
4-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metilciclohexanocarboxamida;
25 4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
N-(cianometil)-4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il)-N-(piridin-3-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
30 4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(piridin-3-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
4-hidroxi-2-metil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciclohexanocarboxamida;
35 (1*S*,4*R*)-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
40 (1*S*,4*R*)-4-{5-[3-({4-[(1*S*)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-{5-[3-({4-[(1*R*)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxamida;
N-(cianometil)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida;
45 (1*S*,4*R*)-4-(5-{3-[(4-*terc*-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(1-metiletoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
50 (1*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-N-(cianometil)-4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciclohexanocarboxamida;
55 (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)ciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-metilpirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida;
60 (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-piridin-3-ilciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetil-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida;
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida;
65 3-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanocarboxamida;

- trans*-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
- 4-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}butanamida;
- 2-{4-hidroxi-4-[4-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}acetamida;
- 2-{*cis*-4-hidroxi-4-[4-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}acetamida;
- 2-{*trans*-4-hidroxi-4-[4-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}acetamida;
- 3-{(4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}propanamida;
- 3-{(4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}propanamida;
- (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo;
- (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo;
- 5-(aminometil)-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 2-(4-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona)ácido (1S,4R)-4-metoxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido *trans*-1,4-dihidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido *cis*-1,4-dihidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido 4,5-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido *cis*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido *trans*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,4R)-4-Hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-[3-metil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 5-amino-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- 5-{*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
- 3-{*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
- (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(propan-2-iloxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida
- cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida
- (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(propan-2-iloxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida
- ácido (1S,4R)-4-(5-{3-ciclopropil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico
- ácido (1S,4R)-4-(5-{3-ciclopropil-5-[[4-(metilpirimidin-2-il)amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico
- ácido *trans*-4-(5-{3-[[4-(ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- ácido *cis*-4-(5-{3-[[4-(ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- cis*-4-[(hidroxiacetil)amino]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida.

Compuestos preferidos incluyen:

- ácido (1R,4S)-4-[5-(3-ciclopropil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,4R)-4-[5-(3-ciclopropil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-[3-metil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1S,4R)-4-[5-(3-[[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
- ácido *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;
- cis*-4-[(hidroxiacetil)amino]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-

- il]ciclohexanocarboxamida; y
 (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida;
 5 ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 10 ácido (1R,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
 (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;
 15 ácido (1S,4R) 4-{5-[3-({4-[(1R)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4R) 4-{5-[3-({4-[(1S)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la solicitud, los diversos términos son como se definen a continuación:

25 "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo.

30 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo, y ningún heteroátomo. Los grupos "cicloalquilo" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

35 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno y hasta todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno; halógeno es como se define en el presente documento. Los ejemplos de dichos grupos haloalquilo de cadena ramificada o lineal útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y perfluoro-n-propilo.

40 "Heterocíclico" o "heterocicli" se refiere a un anillo monocíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado monocíclico en el que de uno a tres átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, S y O, y estando el anillo aislado o condensado (incluyendo orto-condensado, espiro-condensado y puenteado) a un anillo diferente, en el que éste último es heterociclo (como se ha definido anteriormente). Los ejemplos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, azepano, diazepano, dihidro-diazepina, tetrahidro-diazepina, oxetano, tetrahidrofurano, dihidropirano, pirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, dihidrotiopirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano y 7-azabicyclo[2,2,1]heptano.

50 "Heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirazina y pirimidina.

55 El término "composición", como en la composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el principio o principios activos, y el ingrediente o ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto resultante, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición hecha mezclando un
 60 compuesto de fórmula I, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

65 Como se usa en este documento, el término "opcionalmente" significa que el evento o eventos posteriormente descritos pueden o no ocurrir, e incluir tanto el evento o eventos, que se producen, como eventos que no se producen.

Como se usa en este documento, la expresión "sustituido con uno o más grupos" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, múltiples grados de sustitución, hasta el reemplazo de todos los átomos de hidrógeno con el mismo o diferentes sustituyentes, permitiéndose a menos que se indique explícitamente el número de sustituyentes. Cuando el número de sustituyentes no se indica explícitamente, se incluye uno o más.

5 Cada variable se define independientemente cada vez que se produce en las definiciones de la fórmula estructural genérica. Por ejemplo, cuando hay más de un sustituyente $R^{z(a)}$ en el anillo Cy, cada sustituyente se selecciona independientemente en cada caso, y cada sustituyente puede ser el mismo o diferente entre sí. Como otro ejemplo, para el grupo $NR^{a(a)}R^{a(a)}$, cada aparición de los dos grupos $R^{a(a)}$ puede ser igual o diferente.

10 Como se usa en este documento, cuando la anotación " C_0 " o " $(CH_2)_0$ " modifica un sustituyente, indica un enlace entre el sustituyente y el resto de la molécula. Por lo tanto, el término "alquil $C_{0-3}-CO_2H$ " se refiere a que el grupo carboxi está directamente unido al resto de la molécula, o hay un grupo alquilo C_{1-3} intermedio entre los mismos.

15 El término "inhibidor de Syk", se usa para referirse a un compuesto que inhibe la enzima de Syk.

La expresión "enfermedad mediada por Syk" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por la actividad inapropiada de Syk" se usa para referirse a cualquier patología mediada o modulada por los mecanismos de Syk cinasa. Dichas patologías pueden incluir enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, escleroderma, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, VIH y lupus, en particular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), rinitis alérgica y artritis reumatoide.

25 Como se usa en este documento, "un compuesto de la invención" se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

30 Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formada por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para el fin de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente es agua.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y se entiende que dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la fórmula (I). El polimorfismo generalmente puede producirse como una respuesta a los cambios en la temperatura o la presión o ambos, y también puede ser resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse mediante diversas características físicas conocidas en la técnica tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

40 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

45 También se apreciará que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar tautómeros. Se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos y, a menos que se especifique de otro modo, pretenden incluir los isómeros geométricos tanto E como Z.

60 Aunque las realizaciones para cada variable se han enumerado generalmente anteriormente por separado para cada variable, esta invención también incluye los compuestos en los que varias o cada realización en la fórmula (I) se selecciona entre cada una de las realizaciones que se han enumerado anteriormente. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de realizaciones para cada variable.

65 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de y/o pueden administrarse como una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión sobre las bases adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci.

1977, 66, 1-19. Normalmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o bases.

5 Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluenosulfónico, benzenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente está aislada, por ejemplo, por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formarato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

20 Una sal de base farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica u orgánica adecuada. Las sales obtenidas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, 25 glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliamina resinas, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

30 Otras sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo, oxalatos o trifluoroacetatos, también pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de la invención, y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de los compuestos de fórmula (I).

35 En los compuestos de fórmula (I), los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula genérica I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento del deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos en la Fórmula genérica I pueden prepararse sin demasiada experimentación mediante técnicas convencionales ya conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando los reactivos y/o intermedios enriquecidos con isótopos apropiados.

50 Se cree que los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo son inhibidores de la actividad de Syk y, por lo tanto, son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad inadecuada de Syk.

El compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir diversas afecciones o enfermedades mediadas por la tirosina cinasa del bazo (SYK). Dichas afecciones y enfermedades incluyen, pero sin limitación: (1) artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica y osteoartritis; (2) asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo asma crónica, asma tardía, hiper-respuesta de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma de polvo, síndrome de distrés respiratorio adulto, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo enfisema; (3) enfermedades o trastornos autoinmunes, incluyendo los designados como trastornos autoinmunes de un único órgano o un único tipo de célula, por ejemplo tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune incluyendo púrpura idiopática trombocitopénica, oftalmía simpática, miastenia gravis, enfermedad de Graves, cirrosis hepática primaria, hepatitis crónica agresiva, colitis ulcerosa y glomerulopatía timembranosa, las designadas como que implican un trastorno sistémico autoinmune, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmune, arteritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, 60 polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide buloso, y enfermedades autoinmunes adicionales, que pueden estar basadas en linfocitos B (humorales) o linfocitos T,

incluyendo síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmune, activación de diabetes Tipo I o juvenil, y tiroiditis; (4) cánceres o tumores, incluyendo cáncer alimentario/tracto gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel incluyendo tumor de mastocitos y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma y leucemia (incluyendo, pero sin limitación, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de células de manto, linfomas NHL de linfocitos B (por ejemplo precursor de B-ALL, linfoma de linfocitos B de la zona marginal, leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma mediastinal de linfocitos B grandes), linfoma de Hodgkin, linfomas de células NK y linfocitos T; tumores impulsores de fusión de TEL-Syk y ITK-Syk), mielomas incluyendo mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de hueso, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma incluyendo melanoma oral y metastásico, sarcoma de Kaposi, retinopatía diabética proliferativa, y trastornos angiogénicos asociados incluyendo tumores sólidos, y cáncer pancreático; (5) diabetes, incluyendo diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes; (6) enfermedades, trastornos o afecciones del ojo, incluyendo enfermedades autoinmunes del ojo, keratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis incluyendo uveítis asociada a la enfermedad de Behcet y uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, penfigoide ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis sicca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmía simpática, conjuntivitis alérgica, y neovascularización ocular; (7) inflamaciones, alergias o afecciones intestinales incluyendo enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, y mastocitosis; (8) enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, ictus, neurotoxicidad o hipoxia por glutamato; lesión isquémica/reperusión en ictus, isquemia de miocardio, isquemia renal, ataque cardíaco, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arterioesclerosis, hipoxia de órgano; (9) agregación plaquetaria y enfermedades asociadas a o causadas por la activación plaquetaria, tales como arteriosclerosis, trombosis, hiperplasia íntima y reestenosis que sigue a daño vascular; (10) afecciones asociadas a enfermedades cardiovasculares, incluyendo reestenosis, síndrome coronario agudo, infarto al miocardio, angina inestable, angina refractaria, trombo coronario oclusivo que ocurre después de la terapia trombolítica o después de angioplastia coronaria, síndrome cerebrovascular mediado trombóticamente, ictus embólico, ictus trombótico, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica, tromboangeítis obliterante, enfermedad trombótica asociada a trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones trombóticas asociadas a la circulación extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas a la instrumentación tal como cateterización cardíaca u otra intravascular, bomba de balón intra-aórtico, endoprótesis coronaria o válvula cardíaca, afecciones que requieren el ajuste de dispositivos protésicos, y similares; (11) enfermedades, afecciones y trastornos de la piel incluyendo dermatitis atópica, eczema, psoriasis, escleroderma, prurito y otras afecciones pruríticas; (12) reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, urticaria alérgica, angioedema, asma alérgica, o reacción alérgica a picaduras de insectos, alimentos, fármacos, o polen; (13) rechazo al trasplante, incluyendo rechazo al trasplante de islote de páncreas, rechazo al trasplante de médula ósea, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo al trasplante de órganos y células tales como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidad, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado, o tráquea y xenotrasplante; (14) cicatrización de bajo grado incluyendo escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices postquirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión por reperusión y post-infarto de miocardio.

Por lo tanto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos para su uso en terapia, y particularmente en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la actividad inadecuada de Syk. La actividad inadecuada de Syk mencionada en el presente documento es cualquier actividad de Syk que se desvía de la actividad normal de Syk que se espera en un sujeto mamífero particular. La actividad inadecuada de Syk puede adoptar la forma de, por ejemplo, un aumento anómalo en la actividad, o una aberración en la temporización y/o control de la actividad de Syk. Tal actividad inadecuada puede ser el resultado entonces, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína cinasa que conduce a una activación inadecuada o descontrolada.

También se desvelan métodos para la regulación, modulación o inhibición de Syk para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con una actividad de Syk no regulada.

Por lo tanto, se desvela método de tratamiento de un mamífero que padece un trastorno mediado por la actividad de Syk, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad de Syk.

En una realización más, dicho trastorno mediado por la actividad de Syk es asma. En una realización más, dicho trastorno es artritis reumatoide. En otra realización más, dicho trastorno es cáncer. En una realización más, dicho

trastorno es conjuntivitis ocular.

También se desvela un método para tratar las enfermedades causadas por o asociadas a cascadas de señalización de receptor de Fc, incluyendo desgranulación mediada por FcεRI y/o FcγRI como un procedimiento terapéutico hacia el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por y/o asociadas con la liberación o la síntesis de mediadores químicos de tales cascadas de señalización o desgranulación del receptor de Fc. Además, se sabe que Syk juega un papel crítico en la señalización del motivo de activación basado en inmunotirosina (ITAM), señalización del receptor de linfocitos B, señalización del receptor de linfocitos T y es un componente esencial de la señalización de la beta (1), la beta (2), y la beta (3) integrina en neutrófilos. Por lo tanto, los compuestos de la invención presente pueden ser utilizados para regular las cascadas de señalización del receptor de Fc, ITAM, receptor de linfocitos B y de integrina, así como las respuestas celulares producidas por estas cascadas de señalización. Los ejemplos no limitantes de respuestas celulares que pueden regularse o inhibirse incluyen estallido respiratorio, adhesión celular, desgranulación celular, diseminación celular, migración celular, fagocitosis, flujo de ión de calcio, agregación plaquetaria y maduración celular.

Mientras que es posible que, para el uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sales y solvatos del mismo, puedan administrarse como el producto químico en bruto, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales y solvatos del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos, son como se ha descrito anteriormente. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes o excipiente o excipientes deben ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, incluyendo la mezcla de un compuesto de fórmula (I) o sales y solvatos del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad predeterminada de un principio activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 5 µg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección a tratar, la ruta de la administración y la edad, el peso y la condición del paciente. Por lo tanto, dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis (para la administración más de una vez al día), como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de las mismas, de un principio activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos que se conocen bien en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden adaptar para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, tópica, por inhalación, nasal, ocular o parenteral (incluyendo intravenosa e intramuscular). Estas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, mediante la asociación del principio activo con el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares.

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración por vía oral, para el tratamiento, por ejemplo, de artritis reumatoide.

En una realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración por la vía nasal, para el tratamiento, por ejemplo, de rinitis alérgica.

En una realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración por la vía de inhalación, para el tratamiento, por ejemplo, de asma, COPD o ARDS.

En una realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración por la ruta ocular, para tratar, las enfermedades del ojo, por ejemplo, la conjuntivitis.

En una realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración por la ruta parenteral (incluyendo intravenosa), para tratar, por ejemplo, el cáncer.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que están adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; cremas batidas o espumas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando éste con

un vehículo farmacéutico molido de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saporíferos, conservantes, dispersantes y colorantes.

5 Se producen cápsulas mediante la preparación de una mezcla de polvos, como se ha descrito anteriormente, y rellenando las envolturas de gelatina formadas. Se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvos antes de la operación de relleno. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico también se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

10 Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano y similares. Se formulan comprimidos, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvos, granulando o comprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo los comprimidos. Una mezcla de polvos se prepara mediante la mezcla del compuesto, fraccionado de manera adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvos se puede granular mediante la hidratación con un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y aplicando fuerza a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de la máquina de comprimidos y el resultado son fragmentos formados de manera imperfecta fraccionados en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir su adherencia a los troqueles de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un transportador inerte fluido y se comprimen en comprimidos directamente sin experimentar las etapas de granulación o compresión. Se puede proporcionar recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se puede añadir una materia colorante a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

35 Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con el sabor adecuado, mientras que se preparan elixires a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y los éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

40 Cuando sea apropiado, las composiciones de unidad de dosis para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

50 Los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, también pueden ser administrados en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, vesículas grandes unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

55 Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos direccionable. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol, o polietilenoóxidepolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de poliepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

60 Pueden formularse convenientemente formas de dosificación para la administración por inhalación como aerosoles o polvos secos.

65 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para la administración por inhalación, se prefiere que el compuesto o sal de fórmula (I) esté en una forma de tamaño de partícula reducido, y más preferiblemente la forma de tamaño reducido se obtiene o se puede obtener por micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto o sal o

solvato de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) se define mediante un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo como se mide usando la difracción láser).

5 Las formulaciones de aerosol, por ejemplo, para la administración por inhalación, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente farmacéuticamente aceptable acuoso o no acuoso. Se pueden presentar formulaciones de aerosol en cantidades individuales o multidosis de forma estéril en un recipiente sellado, que puede adoptar la forma de un cartucho o rellenarse para su uso con un dispositivo atomizador o inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula de medición (inhalador de dosis medida) que se pretende que se elimine una vez el contenido del recipiente se ha agotado.

15 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, preferiblemente contiene un propulsor adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores adecuados HFC incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación de aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador de bomba. El aerosol a presión puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede necesitar la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, co-disolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones de suspensión. Las formulaciones de solución también pueden requerir la adición de co-disolventes, tal como etanol. También pueden incorporarse otros modificadores de excipientes para mejorar, por ejemplo, la estabilidad y/o el sabor y/o las características de masa de partícula fina (cantidad y/o perfil) de la formulación.

25 Para las composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para la administración por inhalación, se prefiere que la composición farmacéutica sea una composición para la inhalación de polvo seco. Esta composición puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o sal o solvato del mismo (preferiblemente en una forma de tamaño de partícula reducida, por ejemplo en forma micronizada), y opcionalmente un modificador del funcionamiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato magnésico o cálcico. Preferiblemente, la composición de inhalación de polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. La lactosa es preferiblemente lactosa hidrato, por ejemplo, monohidrato de lactosa y/o es preferiblemente lactosa para inhalación y/o de calidad fina. Preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque el 90 % o más (en peso o volumen) de las partículas de lactosa tienen menos de 1000 micrómetros de diámetro (por ejemplo 10-1000 micrómetros, por ejemplo, 30-1000 micrómetros) y/o el 50 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 500 micrómetros (por ejemplo 10-500 micrómetros) de diámetro. Más preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque el 90 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 300 micrómetros (por ejemplo, 10-300 micrómetros, por ejemplo, 50-1000 micrómetros) de diámetro, y/o el 50 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100 micrómetros de diámetro. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque el 90 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100-200 micrómetros de diámetro, y/o el 50 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 40-70 micrómetros de diámetro. Es preferible que aproximadamente del 3 a aproximadamente el 30 % (por ejemplo, aproximadamente el 10 %) (en peso o en volumen) de las partículas sean de menos de 50 micrómetros o menos de 20 micrómetros de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa para inhalación adecuada es lactosa E9334 (10 % de finos) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 J D Zwolle, Países Bajos).

45 Opcionalmente, en particular para las composiciones de inhalación de polvo seco, una composición farmacéutica para la administración por inhalación se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosificación sellados (por ejemplo, que contienen la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente se puede romper o se abre rasgando por demanda y la dosis de, por ejemplo, la composición de polvo seco, se puede administrar por inhalación mediante el dispositivo tal como el dispositivo DISKUS® (GlaxoSmithKline). Se conocen bien por los expertos en la técnica otros inhaladores de polvo seco, y muchos de estos dispositivos están disponibles en el mercado, incluyendo los dispositivos representativos Aerolizer® (Novartis), Airmax™ (IVAX), ClickHaler® (Innovata Biomed), Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Accuhaler (GlaxoSmithKline), Easyhaler® (Orion Pharma), Eclipse™ (Aventis), FlowCaps® (Hovione), Handihaler® (Boehringer Ingelheim), Pulvinal® (Chiesi), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), SkyeHaler™ o Certihaler™ (SkyePharma), Twisthaler (Schering-Plough), Turbuhaler® (AstraZeneca), Ultrahaler® (Aventis), y similares.

60 Las formas de dosis para la administración ocular pueden formularse como soluciones o suspensiones con excipientes adecuados para uso oftálmico.

Las formas de dosificación para la administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, soluciones, gotas, geles o polvos secos.

65 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen vaporizaciones o polvos finos de partículas finas, que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles a presión de dosis medida, nebulizadores o insufidores.

Para las composiciones farmacéuticas adecuadas y adaptadas para la administración intranasal, el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse como una formulación fluida para la administración a partir de un dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluidos pueden tener, por ejemplo, una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través de los cuales una dosis medida de la formulación fluida se suministra tras la aplicación de una fuerza ejercida por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluido se proporcionan generalmente con un depósito de dosis medidas múltiples de la formulación fluida, siendo las dosis dispensables tras los accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador puede configurarse para la inserción en los orificios nasales del usuario para el suministro de pulverización de la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo que se ha mencionado anteriormente se describe y se ilustra en el documento WO-A-2005/044354. El dispensador tiene un alojamiento que alberga un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una formulación líquida. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral accionable con el dedo que es móvil interiormente con respecto al alojamiento para elevar el recipiente hacia arriba en el alojamiento para causar que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación fuera de un vástago de bomba por una boquilla nasal del alojamiento. Un dispensador de fluido particularmente preferido es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO-A-2005/044354.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas representativas para los compuestos de esta invención:

<u>Suspensión inyectable (I.M.)</u>	<u>mg/ml</u>
Compuesto de Fórmula Ia	10
Metilcelulosa	5,0
Tween 80	0,5
Alcohol bencílico	9,0
Cloruro de benzalconio	1,0
Agua para inyección a un volumen total de 1 ml	

<u>Comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
Compuesto de Fórmula Ia	25
Celulosa microcristalina	415
Povidona	14,0
Almidón pregelatinizado	43,5
Estearato de magnesio	2,5
	500

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto de Fórmula Ia	25
Polvo de lactosa	573,5
Estearato de magnesio	1,5
	600

<u>Aerosol</u>	<u>Por bote</u>
Compuesto de Fórmula Ia	24 mg
Lecitina, Concentrado líquido de NF	1,2 mg
Triclorofluorometano, NF	4,025 g
Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Se apreciará que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con otros agentes terapéuticos normalmente administrados por las vías de inhalación, intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante puede administrarse por las mismas vías. Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de la administración, y por último será a voluntad del médico o veterinario encargado. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociados a la actividad inadecuada de Syk, estará generalmente en el intervalo de 5 µg a 100 mg/kg de peso corporal del recipiente (mamífero) por día y más generalmente en el intervalo de 5 µg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Esta cantidad puede darse en una dosis única por día o más normalmente en varias (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis por día de modo que la dosis diaria total es la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato de la misma como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de la presente invención, y sus sales y solvatos de los mismos, se pueden emplear en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a una actividad de Syk inapropiada. Por lo tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos un agente farmacéuticamente activo distinto. El compuesto o compuestos de Fórmula (I) y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, se puede producir de manera simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de Fórmula (I) y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y las temporizaciones relativas de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, COPD, asma y rinitis alérgica, un compuesto de fórmula I puede combinarse con uno o más agentes activos diferentes, tales como: (1) inhibidores de TNF- α tales como infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), certolizumab pegol (Cimzia®), y golimumab (Simponi®); (2) inhibidores de COX-1/COX-2 no selectivos (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, etodolac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina); (3) inhibidores de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib); (4) otros agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide incluyendo metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, tacrolimo, penicilamina, bucilamina, actarit, mizoribina, lobenzarit, ciclesonida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, aurotiomalato, auranofin o parenteral u oro oral, ciclofosfamida, Lymphostat-B, inhibidores de BAFF/APRIL y CTLA-4-Ig o miméticos de los mismos; (5) inhibidor de la síntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileuton; (6) antagonista del receptor de LTD4 tales como zafirlukast, montelukast y pranlukast; (7) inhibidor de PDE4 tales como roflumilast, cilomilast, AWD-12-281 (Elbion), y PD-168787 (Pfizer); (8) antagonistas del receptor antihistamínico H1 tales como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, olopatidina, metapirileno y clorfeniramina; (9) agente simpatomimético vasoconstrictor del agonista del adrenoceptor α 1 y α 2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina; (10) agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de aclindinio, glicopirrolato, (R,R)-glicopirrolato, pirenzepina, y telenzepina; (11) agonistas del β -adrenoceptor tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, formoterol (particularmente la sal fumarato), salmeterol (particularmente la sal xinafoato), terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, fenoterol, y pirbuterol, o metilxantaninas incluyendo teofilina y aminofilina, cromoglicato sódico; (12) mimético del factor de crecimiento tipo I de tipo insulina (IGF-1); (13) glucocorticosteroides, especialmente glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona; (14) inhibidores de cinasa, tales como inhibidores de las cinasas de Janus (JAK 1 y/o JAK2 y/o JAK 3 y/o TYK2), p38 MAPK e IKK2; (15) biológicos dirigidos a linfocitos B, tales como rituximab (Rituxan®); (16) moduladores selectivos de la coestimulación, tales como abatacept (Orencia); (17) inhibidores de interleucina, tales como el inhibidor de IL-1 anakinra (Kineret) y el inhibidor de IL-6 tocilizumab (Actemra).

La invención presente también proporciona la denominada terapia de "combinación triple", que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del beta₂-adrenoceptor y un corticosteroide antiinflamatorio. Preferiblemente, esta combinación es para el tratamiento y/o la profilaxis del asma, COPD o rinitis alérgica. El agonista del beta₂-adrenoceptor y/o el corticosteroide antiinflamatorio pueden ser como se ha descrito anteriormente y/o como se describe en el documento WO 03/030939 A1. Los ejemplos representativos de tal combinación "triple" son un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con los componentes de Advair® (xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona), Symbicort® (budesonida y fumarato de formoterol), o Duler® (furoato de mometasona y fumarato de formoterol), salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, xinafoato de salmeterol) y propionato de fluticasona.

Para el tratamiento de cáncer se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) con uno o más de un agente anticanceroso. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica podrá discernir qué combinaciones de agentes serán útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Tales agentes contra el cáncer incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) modulador del receptor de estrógeno, tales como dietilstibestral, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluoximestero, y SH646; (2) otros agentes hormonales incluyendo inhibidores de aromatasa (por ejemplo, aminoglutetimida, tetrazol anastrozol, letrozol y exemestano), análogos de la hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprolide, acetato de megestrol y mifepristona; (3) modulador del receptor de andrógenos, tales como finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona; (4) modulador del receptor retinoide tales como bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-

(4'-hidroxifenil) retinamida, y N-4-carboxifenilo retinamida; (5) un agente antiproliferativo, tales como oligonucleótidos de ARN y ADN no codificantes tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, y antimetabolitos, tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina sódica hidrato, raltitrexed, paltitrexid, emitetur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidenocitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicitidina, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradeca-dienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, aminopterín, 5-fluorouracilo, floxuridina, metotrexato, leucovarina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa, gemcitabina, alanosina, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona; (6) inhibidor de proteína prenil transferasa incluyendo proteína farnesil transferasa (FPTasa), proteína geranilgeranil transferasa tipo I (GGPTasa-I), y proteína geranilgeranil transferasa tipo-II (GGPTasa-II, también denominada Rab GGPTasa); (7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, tal como lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina y rosuvastatina; (8) inhibidor de la angiogénesis tales como inhibidores de los receptores de tirosina cinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de los factores de crecimiento derivado de epidérmico, de fibroblastos o de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueantes de la integrina, interferón- α , interleucina-12, eritropoyetina (epoyetina- α), CSF de granulocitos (filgrastina), granulocito, CSF de macrófagos (sargramostim), polisulfato de pentosán, inhibidores de ciclooxigenasa, antiinflamatorios esteroideos, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagillol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II, heparina, inhibidores de carboxipeptidasa U, y anticuerpos para VEGF, endostatina, ukraina, ranpirnasa, IM862, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de mannopentosa sulfatado, y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416); (9) agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , tiazolidinadionas (tal como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (desvelado en el documento USSN 09/782.856), y ácido (2R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (desvelado en el documento USSN 60/235.708 y el documento 60/244.697); (9) inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos inherente incluyendo inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar); (10) inhibidor de la proliferación celular y la señalización de la supervivencia, tales como inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGF1R tal como MK-0646 (dalotuzumab), inhibidores de CD20 (rituximab), inhibidores de receptores de citocinas, inhibidores de MET, inhibidores de la familia PI3K (por ejemplo LY294002), serina/treonina cinasas (incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de Akt tales como se describe en los documentos (WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de Raf cinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779 y Ariad AP23573); (11) un bisfosfonato, tales como etidronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato, incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato; (12) inhibidores de γ -secretasa, (13) agentes que interfieren con los receptores tirosina cinasa (RTK) incluyendo inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met; (14) un agente que interfiere con un punto de comprobación del ciclo celular, incluyendo inhibidores de ATR, ATM, las Chk1 y Chk2 cinasas e inhibidores de cdk y cdc cinasa y se ilustran específicamente por 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Ciclace) y BMS-387032; (15) inhibidores de BTK tales como PCI32765, AVL-292 y AVL-101; (16) inhibidores de PARP incluyendo iniparib, olaparib, AGO14699, ABT888 y MK4827; (16) inhibidores de ERK; (17) inhibidores de mTOR tales como sirolimus, ridaforolimus, temsirolimus, everolimus; (18) agentes citotóxicos/citostáticos.

Los "agentes citotóxicos/citostáticos" se refieren a compuestos que causan la muerte celular o inhiben la proliferación celular interviniendo principalmente directamente con el funcionamiento o inhiben o interfieren con la mitosis celular, incluyendo agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos que activan la hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de cinesinas mitóticas, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de cinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores del crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, sertenef, caquectina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, mostaza de uracilo, tiotepa, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozaocina, tasonermin, lonidamina, carboplatino, altretamina, dacarbazina, procarbazona, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminadiclora(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido arsénico, 1-(1 1-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina, antracenediona, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, plicatomicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-

13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755, y 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina.

Un ejemplo de un compuesto que activa la hipoxia es tirapazamina.

5

Los ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen, pero sin limitación, lactacistina y bortezomib.

Los ejemplos de inhibidores de microtúbulo/agentes estabilizadores de microtúbulo incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina, vinorelbina, sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)), paclitaxel, docetaxol, rizoxina, dolastatin, isetionato de mivobulina, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véanse, por ejemplo, las Pat. de Estados Unidos n.º 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

10

Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-cartreusina, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, 2,3-(metilenodioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, y dimesna.

20

Los ejemplos de inhibidores de cinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitación inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif4, inhibidores de Mfosf1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

25

Los ejemplos de "inhibidores de histona desacetilasa" incluyen, pero sin limitación, vorinostat, tricoestatina A, oxamflatin, PDX101, MG98, ácido valproico y escriptaid.

30

Los "inhibidores de cinasas implicados en la progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de aurora cinasa, inhibidores de cinasas tipo Polo (PLK; en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Un ejemplo de un "inhibidor de aurora cinasa" es VX-680.

35

Los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN no codificantes tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, y antimetabolitos, tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, fosteabina sódica hidrato, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidenocitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicitidina, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2,4-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, apidina, ecteinascidina, troxacitabina, aminopterina, 5-fluorouracilo, floxuridina, metotrexato, leucovarina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa, gemcitabina, alanosina, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.

40

Los ejemplos no limitantes de agentes adecuados usados en la terapia contra el cáncer que pueden combinarse con compuestos de fórmula I incluyen, pero sin limitación, abarelix; aldesleucina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido arsénico; asparaginasa; azacitidina; bendamustina; bevacuzimab; bexaroteno; bleomicina; bortezomib; busulfán; calusterona; capecitabina; carboplatino; carmustina; cetuximab; clorambucilo; cisplatino; cladribina; clofarabina; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina, actinomicina D; dalteparina; darbepoetina alfa; dasatinib; daunorrubicina; degarelix; denileucina diftitox; dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; propionato de dromostanolona; eculizumab; solución B de Elliott; eltrombopag; epirubicina; epoetina alfa; erlotinib; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido; everolimo; exemestano; filgrastim; floxuridina; fludarabina; fluorouracilo; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelina; hidroxiurea; ibritumomab tiuxetan; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa 2a; interferón alfa-2b; irinotecán; ixabepilona; lapatinib; lenalidomida; letrozol; leucovorina; acetato de leuprolida; levamisol; lomustina; mecloretamina, mostaza de nitrógeno; acetato de megestrol; melfalán, L-PAM; mercaptopurina; mesna; metotrexato; metoxsalen; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; nelarabina; nilotinib; Nofetumomab; ofatumumab; oprelvekin; oxaliplatin; paclitaxel; palifermin; pamidronat; panitumumab; pazopanib; pegademasa; pegaspargasa; Pegfilgrastim; pemetrexed disódico; pentostatina; pipobroman; plerixafor; plicamicina, mitramicina); porfímero sódico; pralatrexato; procarbazona; quinacrina; Rasburicasa; clorhidrato de raloxifeno; Rituximab; romidepsina; romiplostim; sargramostim; sargramostim; satraplatino; sorafenib; estreptoocin; sunitinib maleato; tamoxifeno; temozolomida; temsirolimo; tenipósido; testolactona; tioguanina; tiotepa; topotecán; toremifeno; tositumomab; trastuzumab; tretinoína; mostaza de uracilo; valrubicina; vinblastina; vincristina; vinorelbina; vorinostat; y zoledronato.

60

Será evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, el otro u otros ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como un metal alcalino o sales de amina o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Las combinaciones que se han mencionado anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, representan un aspecto adicional de la invención. Estas combinaciones son de interés particular en enfermedades respiratorias y se adaptan convenientemente para la administración por inhalación o intranasal.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una composición farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

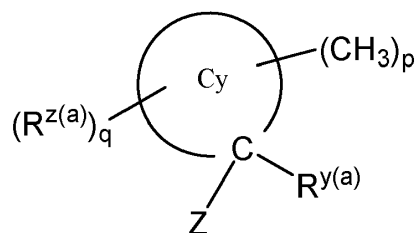
Los compuestos de esta invención pueden hacerse mediante diversos métodos, incluyendo la química estándar. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado que se ha definido previamente a menos que se indique otra cosa. Los métodos de síntesis generales ilustrativos se exponen a continuación y después se preparan los compuestos específicos de la invención en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se expone en parte por los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entenderá bien que los grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los grupos protectores, así como las condiciones de reacción y el orden de las etapas de reacción deberán ser coherentes con la preparación de compuestos de Fórmula (I). Los expertos en la técnica reconocerán si un estereocentro existe en los compuestos de Fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e incluye, no solamente mezclas de estereoisómeros (tal como compuestos racémicos), sino también los estereoisómeros individuales. Cuando un compuesto se desea como un enantiómero individual, puede obtenerse por la síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio, o un material de partida puede realizarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Las siguientes abreviaturas se usan en los esquemas y ejemplos: Ac = Acetilo; AcOH = ácido acético; Bn = bencilo; Boc (t-Boc) = t-butiloxycarbonilo; BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)fosfonio; DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre; dba = dibencilidenoacetona; DCE = 1,2-dicloroetano; DCM = Diclorometano; Dibal/Dibal-H = Hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA/DIEA = Diisopropiletilamina; DMAP = N,N-dimetil-aminopiridina; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = Dimetilformamida; DMSO = Dimetilsulfóxido; Dppf = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno; EDC = N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; EtOAc = Acetato de etilo; HATU = hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio; HMDS = Hexametildisilazano; HOBt = 1-Hidroxibenzotriazol; IPA = alcohol isopropílico; LDA = diisopropilamida de litio; mCPBA = ácido meta-cloroperóxido benzoico; Ms = Metanosulfonilo (mesilo); MTBE = Metil t-butil éter; NBS = N-bromosuccinimida; Ph = fenilo; TBAF = fluoruro de t-butilamonio; TBDMS/TBS = t-butil dimetilsililo; TFA = trifluoroacético/trifluoroacetato; THF = Tetrahidrofurano; TLC = Cromatografía de capa fina; TMS = Trimetilsililo; Ts = Toluenosulfonilo (tolilo); TSA = ácido p-toluenosulfónico. Abreviaturas para los grupos alquilo/cicloalquilo: Me = metilo, Et = etilo, nPr = n-propilo, iPr = isopropilo, nBu = n-butilo, t-Bu = butilo terciario, cPr = ciclopropilo, cBu = ciclobutilo, cPen = ciclopentilo, cHex = ciclohexilo, cHept = cicloheptilo.

En los siguientes Esquemas, A y B son grupos apropiados como se define para el sustituyente en el tiazol en la Fórmula (I), y A, B y el carbono al que están unidos puede formar, por lo tanto, un grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido.

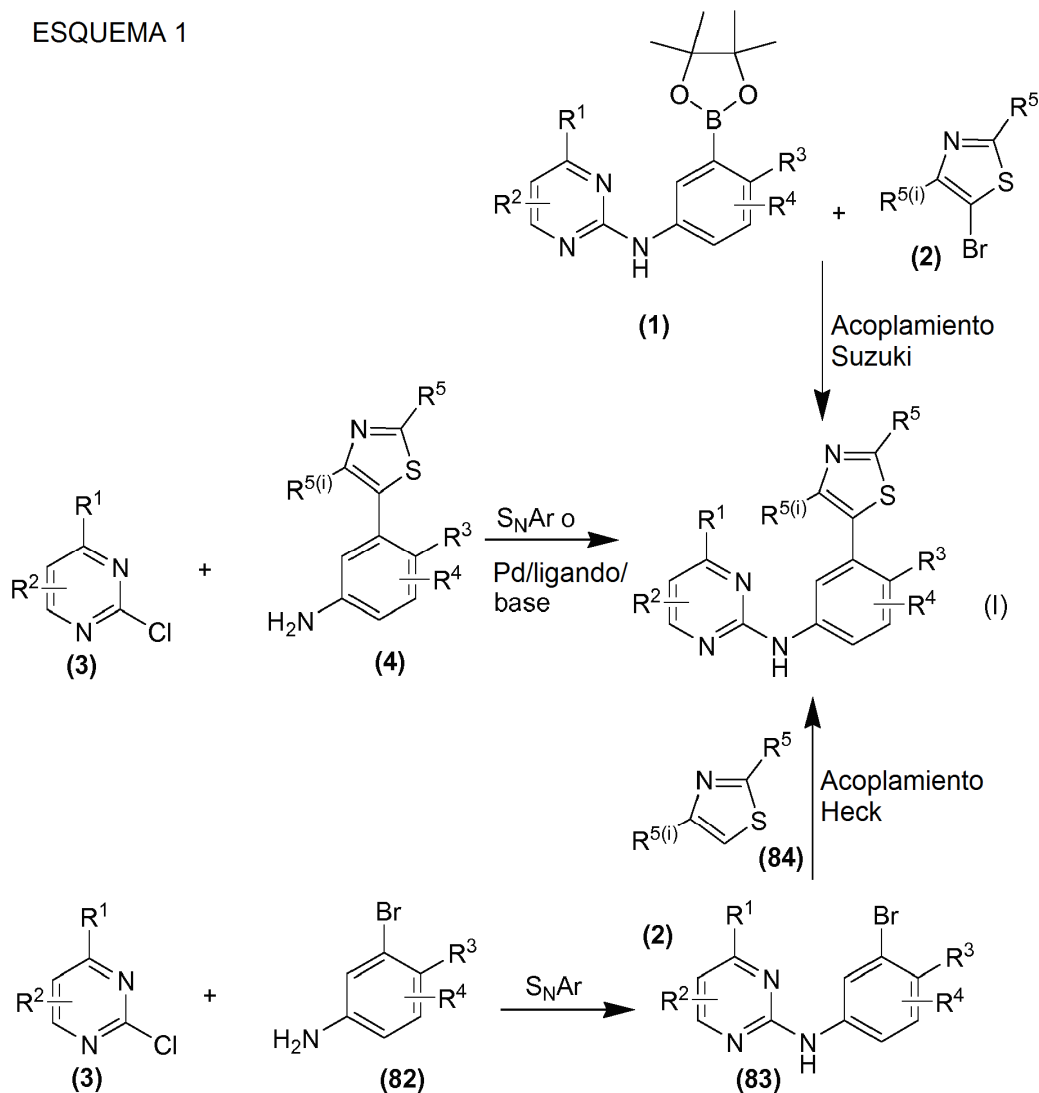
En los siguientes esquemas R⁵ es



En los siguientes esquemas R², R³ y R⁵⁽ⁱ⁾ son hidrógeno.

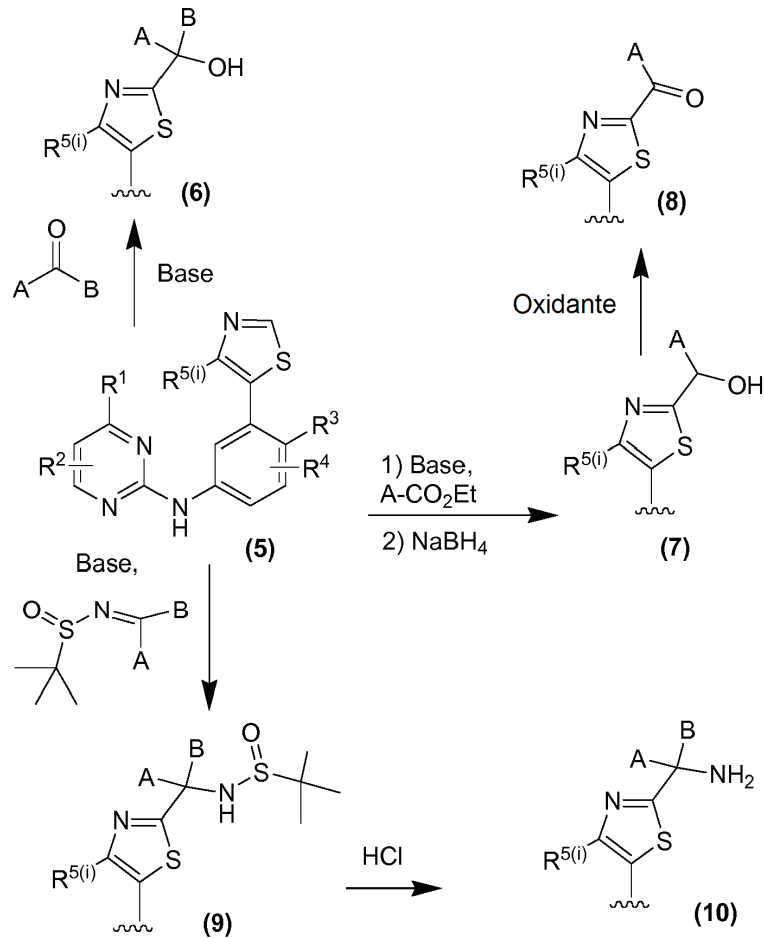
5

ESQUEMA 1



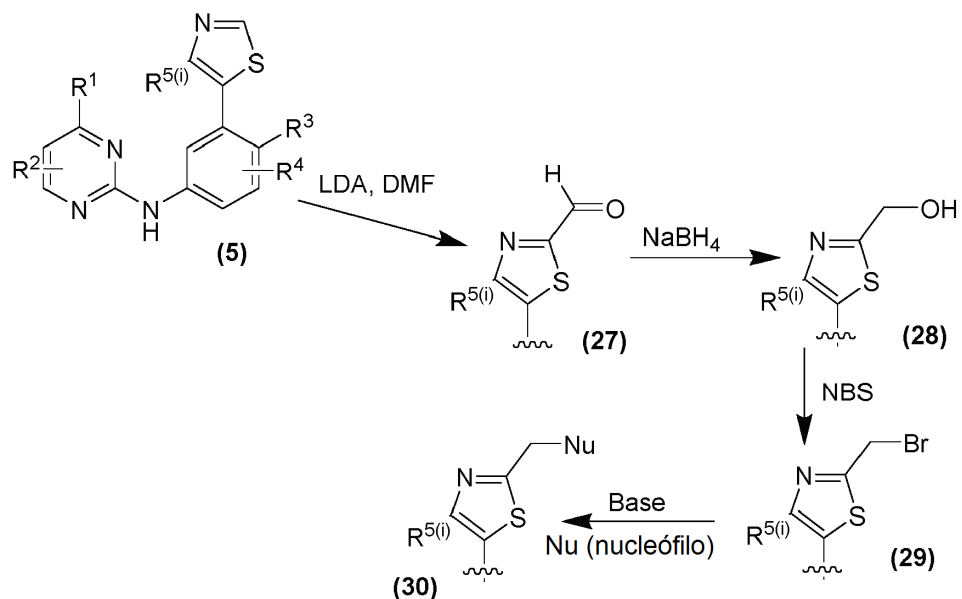
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante acoplamiento de Suzuki de ésteres borónicos (1) con bromuros de tiazol (2). Los ésteres borónicos (1) pueden obtenerse haciendo reaccionar 2-cloropirimidinas (3) y 3-bromoanilinas (82) para formar las *N*-(3-bromofenil)-pirimidin-2-aminas correspondientes (83), seguido de acoplamiento de Miyaura con bis(pinacolato)diboro. Los compuestos de fórmula (I) también pueden obtenerse haciendo reaccionar 2-cloropirimidinas (3) y anilinas sustituidas por tiazol (4) en presencia de un catalizador de Pd o, como alternativa, una reacción de S_NAr. Las anilinas sustituidas por tiazol (4), a su vez, pueden formarse en condiciones de acoplamiento de Suzuki usando un bromotiazol y éster nitrofenil borónico, seguido de reducción del grupo nitro para dar un grupo amino usando condiciones estándar conocidas para reducir compuestos nitroaromáticos en anilinas, tal como hidrogenación catalizada por Pd. Los compuestos de fórmula (I) también pueden formarse por la reacción de Heck entre las anilinas bromo-sustituidas (83) con tiazoles sustituidos (84). Las anilinas bromo-sustituidas (83) pueden prepararse por una reacción S_NAr entre 2-cloropirimidinas (3) y bromoanilinas sustituidas (82).

ESQUEMA 2



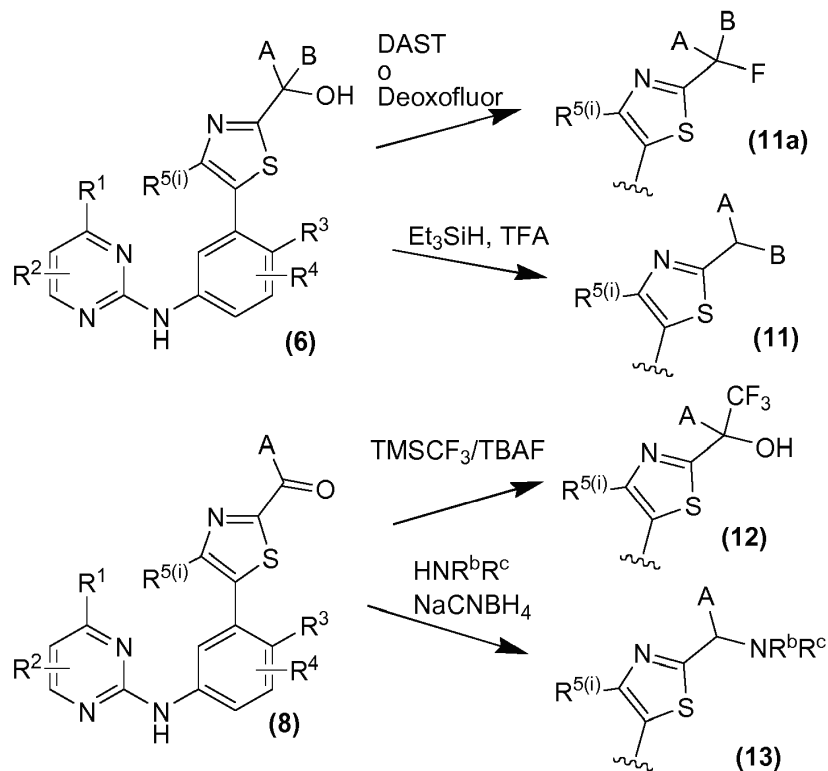
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse a partir de los compuestos (5). El tiazol (5) se trata con una base fuerte tal como LDA, y después con cetonas o aldehídos para proporcionar los alcoholes (6); con ésteres 5 seguido de NaBH_4 para dar alcoholes secundarios (7); con sulfiminas para proporcionar sulfonamidas (9), que pueden escindirse en condiciones ácidas que proporcionaron aminas (10). Los alcoholes (7) pueden oxidarse adicionalmente, por ejemplo con peryodinano de Dess-Martin, para dar las cetonas correspondientes cetonas (8).

ESQUEMA 3



El tratamiento de tiazoles (5) con base fuerte, tal como LDA seguido de dimetilformamida proporciona compuestos formilados (27), que pueden convertirse en bromuros (29) a través del alcohol primario (28). Los bromos (28) pueden reaccionar con diversas especies nucleófilas para proporcionar compuestos del tipo (30).

ESQUEMA 4

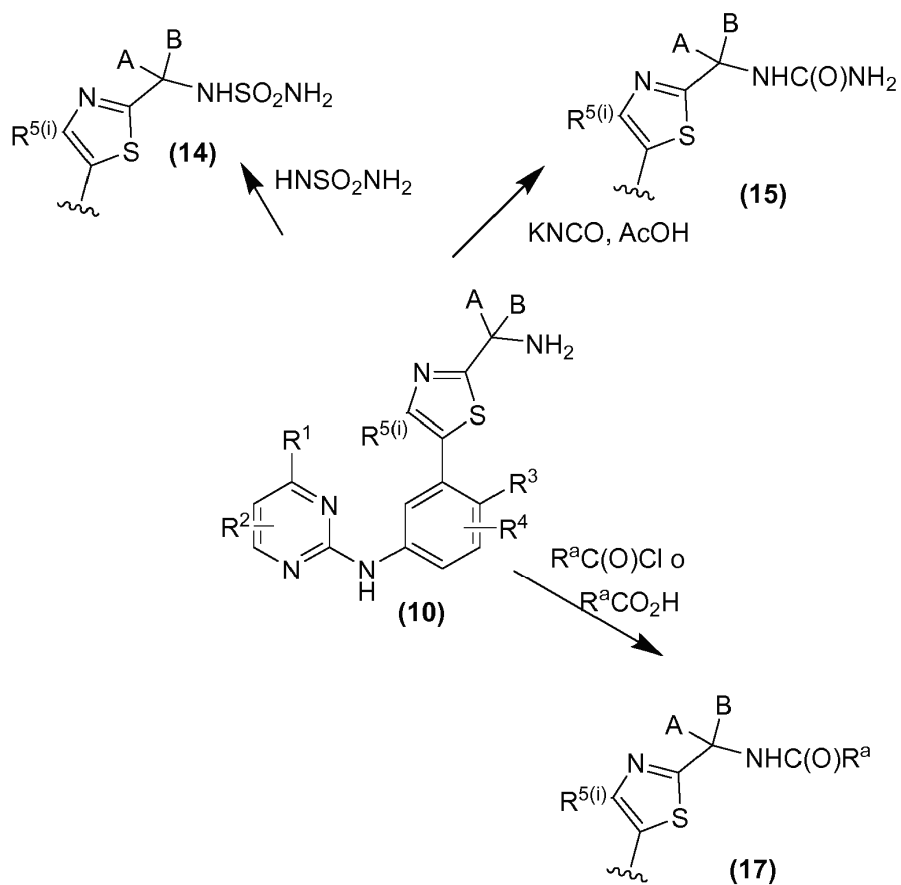


5

Pueden elaborarse adicionalmente diversos compuestos de tiazol funcionalizados en los Esquemas previos. Los alcoholes (6) pueden fluorarse usando un agente de fluoración, tal como DAST o deoxofluor para proporcionar los compuestos (11a), o tratarse con trietilsilano/TFA para proporcionar los compuestos desoxigenados (11). Las cetonas (8) pueden convertirse en trifluorometil alcoholes (12) por tratamiento con TMSCF_3 y TBAF. La amidación reductora de las cetonas (8) proporciona las aminas (13).

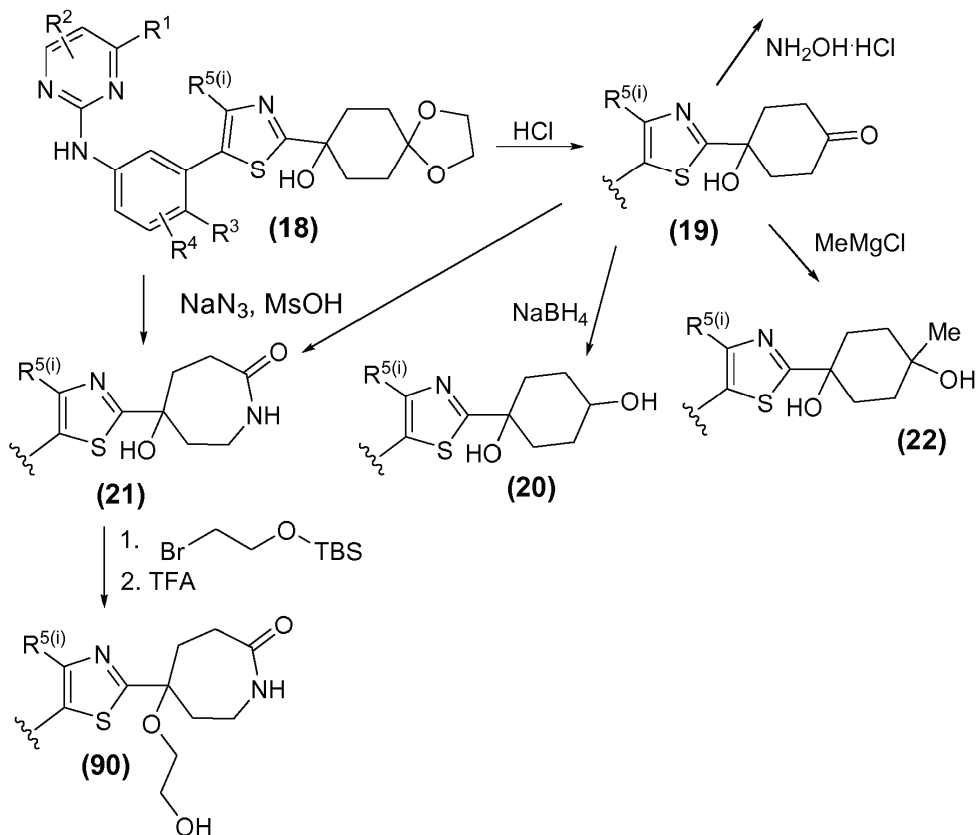
10

ESQUEMA 5



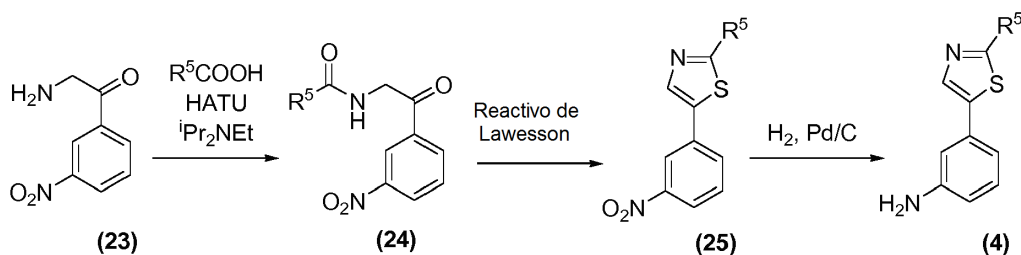
Las aminas (10) pueden tratarse (a) con sulfamida para proporcionar los compuestos (14); (b) con cianato potásico en presencia de ácido acético para proporcionar las ureas (15); (c) con agentes de acilación, tales como cloruros de ácidos y ácidos carboxílicos con un agente de acoplamiento para proporcionar las amidas (17).

ESQUEMA 6



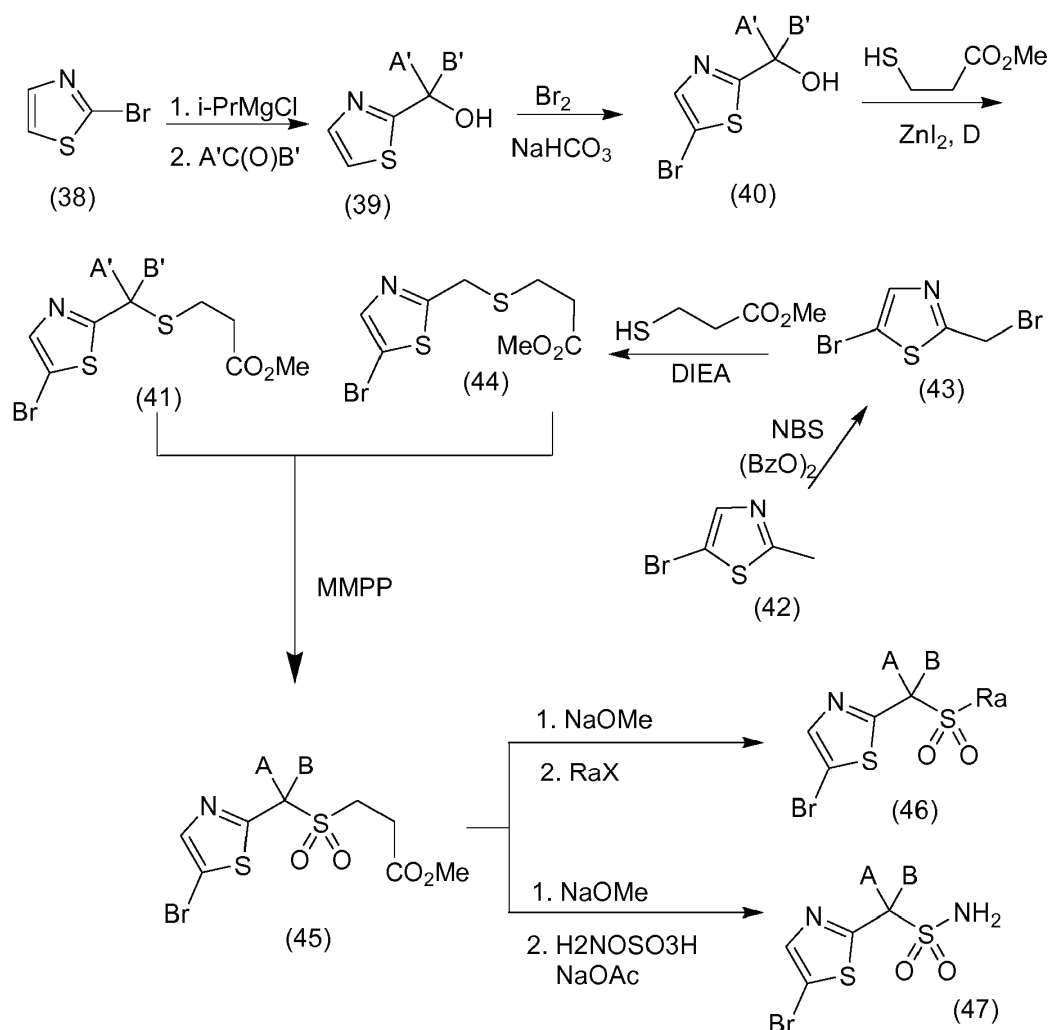
- 5 Los cetales (18), preparados a partir de los compuestos (5) y 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona, pueden tratarse con HCl para proporcionar las cetonas (19). Como alternativa, los cetales (18) o las cetonas (19) se tratan con azida sódica y ácido metanosulfónico para proporcionar la lactama transpuesta (21). La alquilación de los compuestos (21) seguida de desprotección del intermedio silil éter produce los alcoholes (90).

ESQUEMA 7



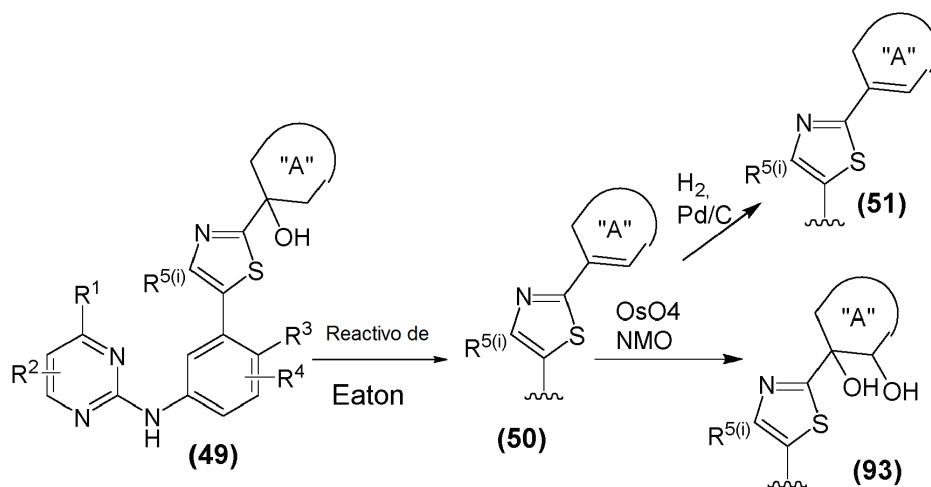
- 10 Los compuestos (4) pueden prepararse a partir de 2-amino-1-(3-nitrofenil)etanona (23). El acoplamiento amida con un ácido proporciona los compuestos (24), que se tratan con reactivo de Lawesson dando como resultado la formación de nitrofenilos (25). La reducción mediada por paladio de nitroarenos (25) por hidrógeno produce las anilinas (4).

ESQUEMA 8



- Pueden prepararse diversos bromotiazoles funcionalizados como se muestra en el Esquema 7, partiendo de 2-bromotiazol (38). La formación del tiazol Grignard y la adición a diversas cetonas proporciona los alcoholes (39). La bromación de (39) con Br_2 da los bromotiazoles (40), que se hacen reaccionar con 3-mercaptopropionato de metilo en condiciones ácidas de Lewis para proporcionar (41). La bromación radical de 5-bromo-2-metiltiazol (42) da (43), seguido de la reacción con 3-mercaptopropionato de metilo proporciona el compuesto (44). La oxidación de (41) y (44) en sus sulfonas respectiva (45) se sigue de la conversión en la sulfonamida primaria (47) (con ácido hidroxilamina-O-sulfónico) o la sulfona (46) (con haluros de alquilo) a través del sulfinato siguiendo el método como se describe en Baskin, J. M.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8479.

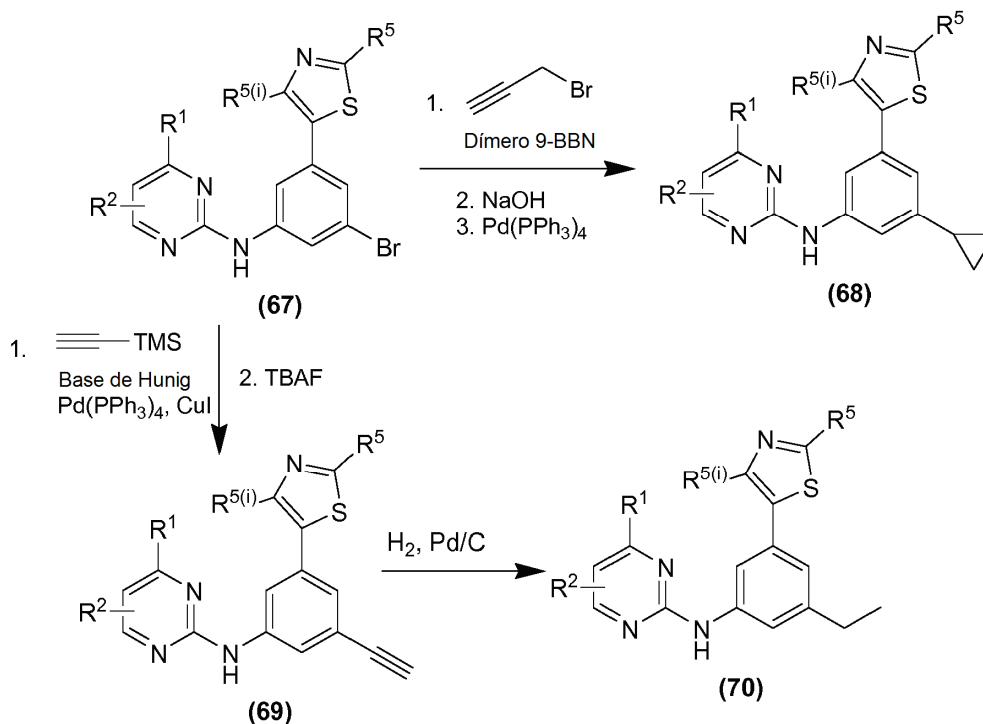
ESQUEMA 9



El anillo "A" es opcionalmente un anillo Cy como se define en la Fórmula (I)

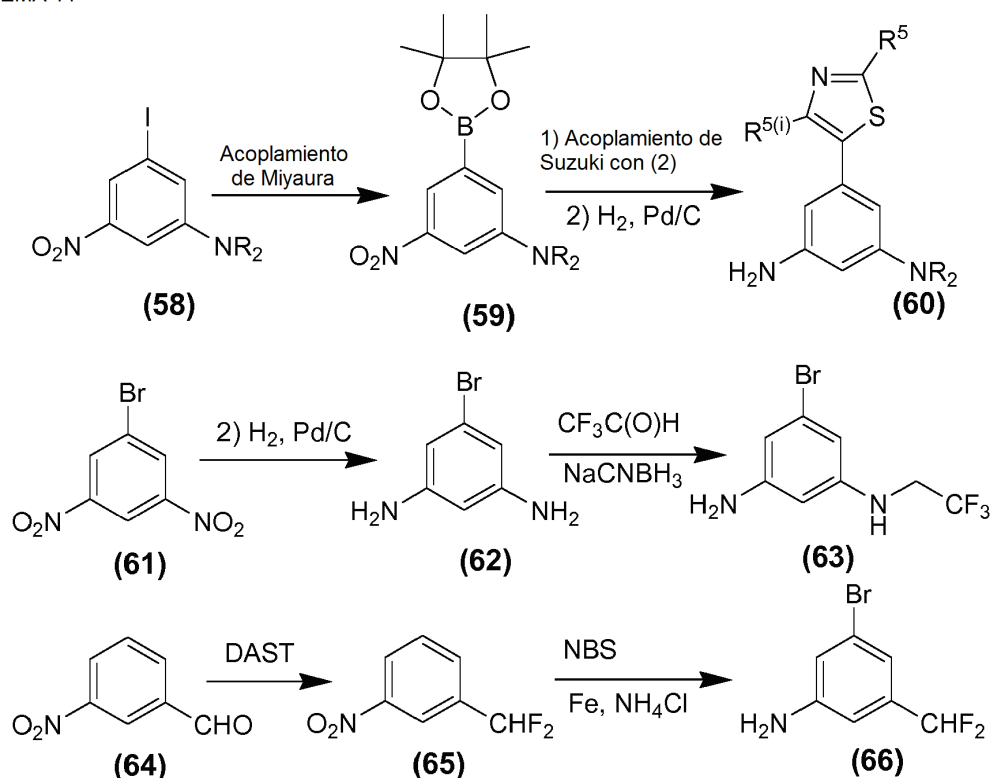
- 5 La deshidratación de los compuestos (49) con reactivo de Eaton proporciona los cicloalquenos (50), que producen los compuestos saturados (51) o los dioles (93) tras la hidrogenación o dihidroxilación, respectivamente.

ESQUEMA 10



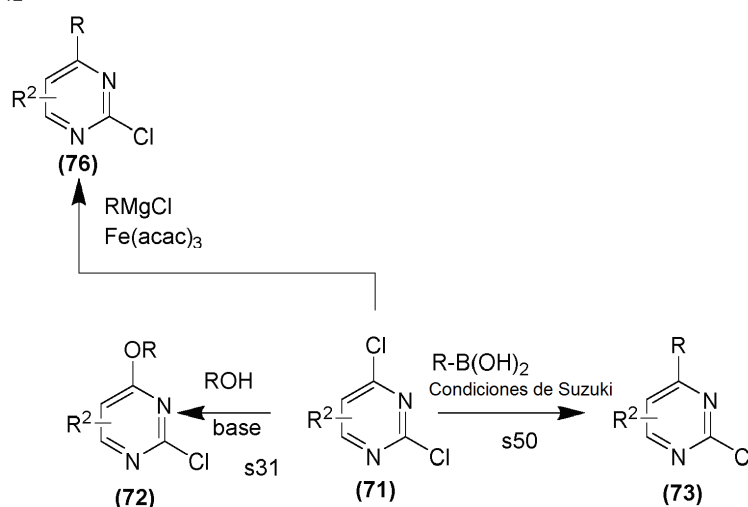
- 10 Los bromuros (67) se someten a acoplamiento de Sonogashira con TMS-acetileno y la posterior desprotección con sililo produce los compuestos de acetileno (69), que se reducen para producir los compuestos (70). El acoplamiento mediado por paladio de (67) con ciclopropilboronato (preparado de acuerdo con la bibliografía; véase: J. A.; Huertas, R.; Leon-Colon, G. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4251-4255) proporciona el compuesto ciclopropilo (68).

ESQUEMA 11



La preparación de diversos componentes básicos de anilina se ilustra en el Esquema 12. Los compuestos (58) pueden prepararse como se desvela en la Sol. Int. PCT WO2008104754. Los compuestos (58) se transforman en el éster borónico (59) mediante una reacción de acoplamiento de Miyaura mediado por paladio con bis(pinacolato)diboro. La reacción de acoplamiento de Suzuki de ésteres borónicos (59) y bromuros (2) seguido de reducción del grupo nitro proporciona las anilinas (60). El 1-bromo-3,5-dinitrobenzoceno disponible en el mercado (61) se reduce en presencia de hierro para producir 5-bromobenzoceno-1,3-diamina (62); la aminación reductora con trifluoroacetaldehído proporciona el compuesto (63). El 3-nitrobenzaldehído disponible en el mercado (64) se somete a fluoración con DAST para proporcionar el compuesto (65); la bromación de nitroareno (65) y la posterior reducción del grupo nitro proporciona la anilina (66).

ESQUEMA 12

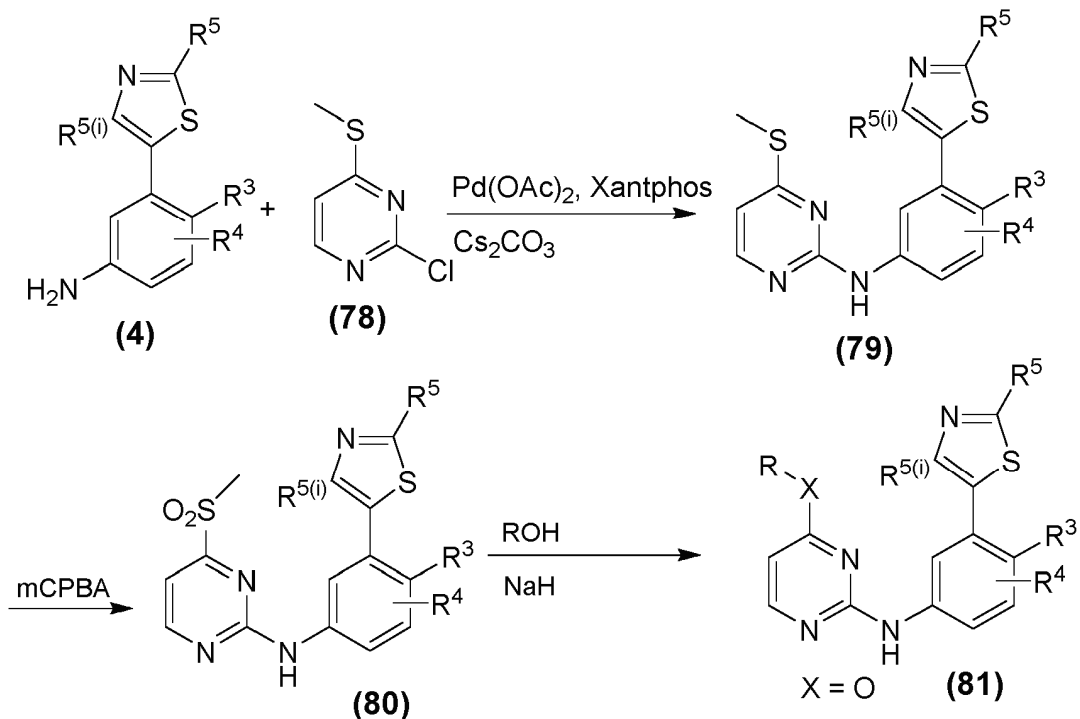


15 **R** es, por ejemplo, alquilo inferior, cicloalquilo

La preparación de componentes básicos de 2-cloropirimidina partiendo de 2,4-dicloropirimidinas (71) se ilustra en el Esquema 11. La funcionalización de pirimidina a través de acoplamiento de Suzuki produce 2-cloropirimidinas sustituidas (73), mientras que una reacción de S_NAr mediada por base con nucleófilo de alcohol sustituido proporciona los éteres (72). Los compuestos (71) se transforman en los compuestos (74) a través de una adición de

Grignard catalizada por hierro. Los compuestos (76) se preparan por un acoplamiento promovido por hierro de reactivos de Grignard con los compuestos (71).

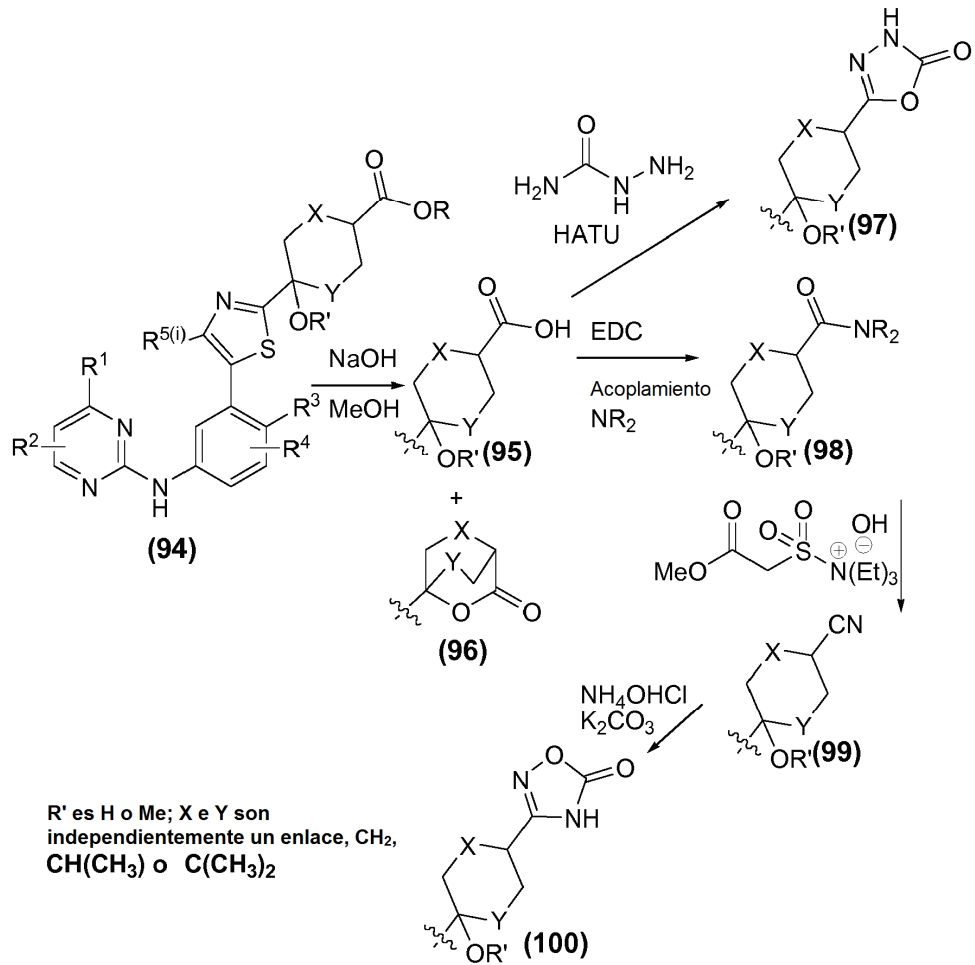
ESQUEMA 13



5

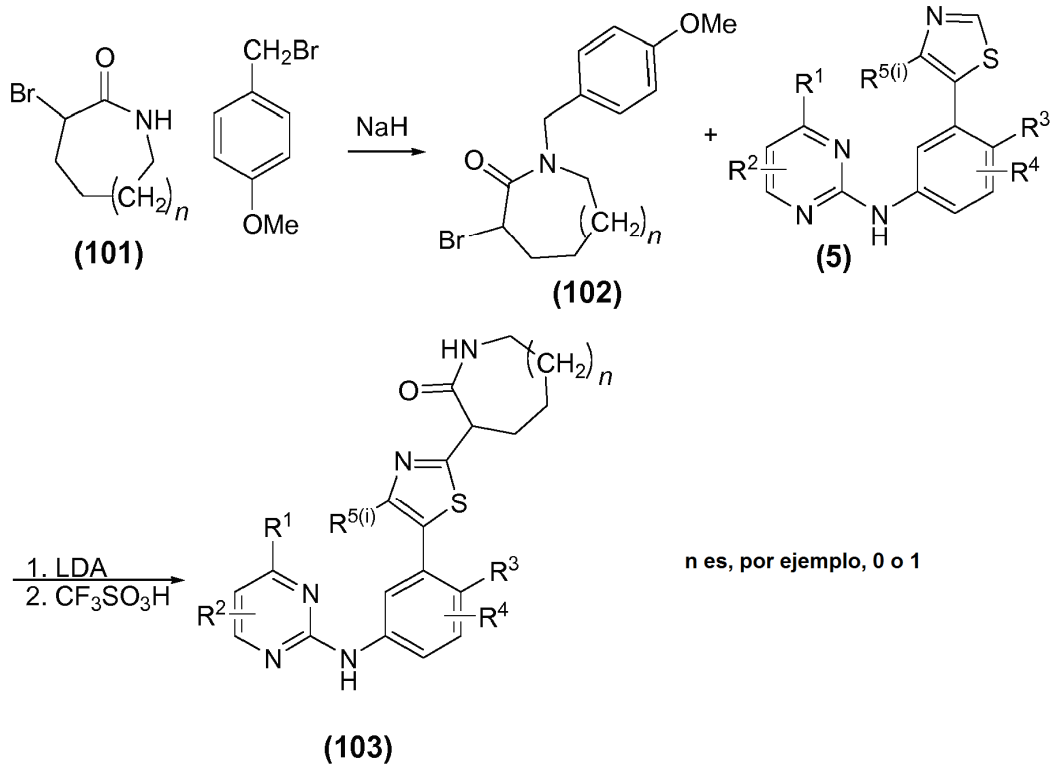
El acoplamiento de los compuestos (4) con 2-cloro-4-(metilsulfanil)pirimidina (78) proporciona las anilinas (79), que se oxidan para dar las sulfonas (8) por $m\text{CPBA}$. El desplazamiento del resto de sulfona con alcoholes en condiciones básicas proporciona los compuestos (81).

ESQUEMA 14



5 La saponificación de ésteres (94) produce los ácidos (95) y las lactonas (96). La reacción de los ácidos (95) con hidrazina carboxamida produce los 1,3,4-oxadiazoles (97). Como alternativa, el acoplamiento amida con los ácidos (95) produce las amidas (98). Las deshidratación de las amidas (98) con una sal sulfamoilo proporciona los nitrilos (99). La ciclación de los nitrilos (99) con hidróxido de amonio produce los 1,2,4-oxadiazoles (100).

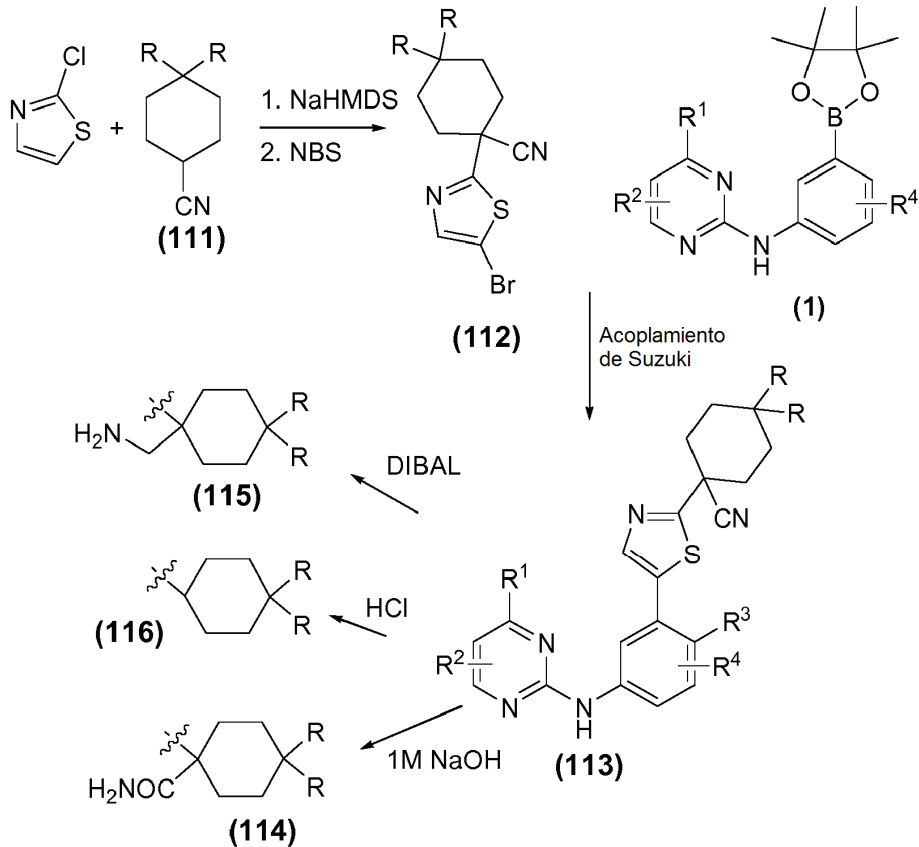
ESQUEMA 15



La alquilación de bromolactamas (101) con 1-(bromometil)-4-metoxibenceno da los compuestos (102). Las desprotonación de tiazol (5) con LDA seguido de la adición de 3-bromo azepanonas (102) da (103) después de la desprotección en condiciones ácidas.

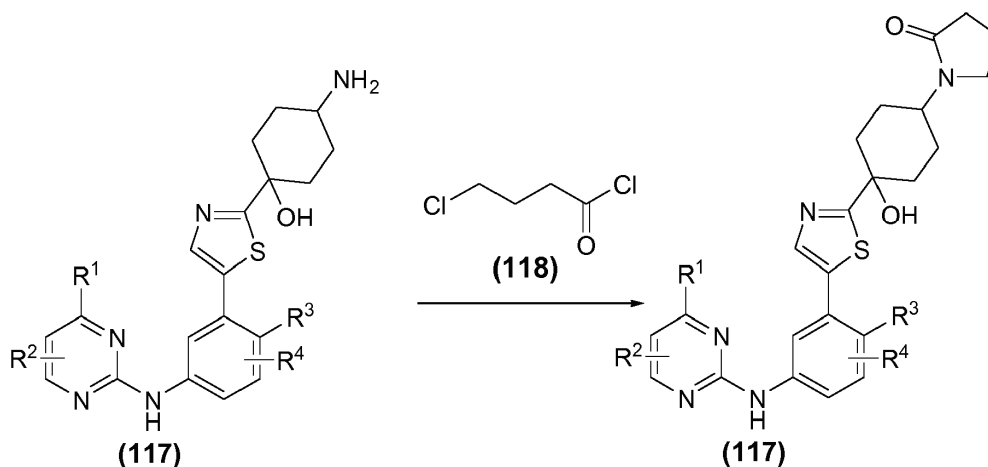
5

ESQUEMA 16



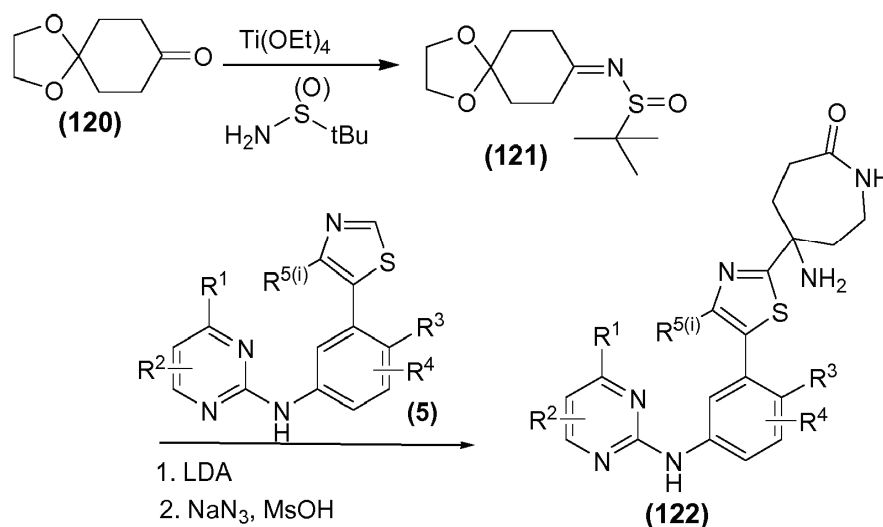
- En el Esquema 16 los dos grupos R y el carbono al que están unidos representan un cetal tal como 1,3-dioxolano. Se hace reaccionar 2-clorotiazol con (111) en presencia de NaHMDS seguido de bromación para proporcionar (112). El acoplamiento de Suzuki de (1) con (112) produce (113). La hidrólisis de (113) da (114). El nitrilo (113) se reduce con DIBAL para dar la amina (115) o se hace reaccionar con ácido clorhídrico para dar el compuesto ciclohexilo (116). El cetal puede convertirse en la cetona, que puede elaborarse adicionalmente en los grupos funcionales apropiados.

ESQUEMA 17



- 10 La reacción de las aminas (117) con cloruro de ácido (118) da las lactamas (119).

ESQUEMA 18



- 15 La cetona (120) se hace reaccionar con *t*-butil sulfonamida en presencia de etóxido de titanio para proporcionar (121). La desprotonación del compuesto (5) con LDA seguido de la adición de (121) y después la expansión del anillo por la acción del ácido y la azida da (122).

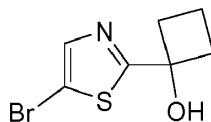
- Los compuestos de fórmula I, así como los intermedios para su síntesis, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas, la Preparación de Intermedios y los Ejemplos en el presente documento, usando materiales apropiados, y se ilustran adicionalmente por los siguientes intermedios y ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados son representativos de la invención, y no se interpretarán como limitantes del alcance de la invención de ningún modo. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de los grupos protectores, de reactivos, así como de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos, pueden usarse para preparar los intermedios y compuestos de la presente invención. También se entenderá que siempre que un reactivo químico no esté disponible en el mercado, tal reactivo químico puede prepararse fácilmente por los en la técnica siguiendo o adaptando los métodos conocidos descritos en la bibliografía. Todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (MS) se

midieron por espectroscopía de masas por electronebulización iónica (ESI) o por espectroscopía de masas por ionización química a presión atmosférica (APCI).

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

5

INTERMEDIO 1: 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

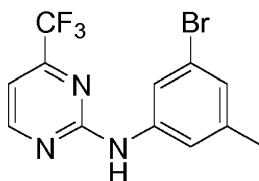


10 Etapa 1: El complejo de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio (1,3 M en THF, 582 ml, 756 mmol) se enfrió a 0 °C. Se añadió tiazol (53,2 ml, 749 mmol) durante 15 minutos, dando como resultado una solución de color naranja/rojo. Se agitó durante 20 min a 0 °C, después se eliminó el baño de refrigeración y se dejó calentar a ta. Se agitó durante 2 h más, después se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió ciclobutanona (53,3 ml, 713 mmol) durante 50 min. Se eliminó el baño de refrigeración y se dejó calentar a ta y se agitó durante 20 min a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con EtOAc, las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 127,5 g de material que contenía 1-(1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol, que se usó sin purificación adicional.

20 Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (171,9 g, 1,107 mol) se disolvió en DMF (860 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NBS (236 g, 1,327 mol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. Se eliminó el baño de refrigeración y se dejó calentar a ta. Se siguió de LC hasta que el material de partida se consumió. La solución se vertió en agua fría (2 l) que contenía Na₂SO₃ (30 g), lavando con MTBE (1 l). La mezcla se agitó durante 10 min, después se diluyó con MTBE (1,5 l) y agua (500 ml). Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con agua (2 l). Las porciones acuosas se extrajeron con MTBE (2 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. Se diluyó en hexanos a 50 °C (1 l). Se agitó mientras se dejó enfriar lentamente. Se añadieron cristales sembrados, y la cristalización comenzó aproximadamente a 35 °C. Se agitó durante una noche a ta. Se enfrió a -20 °C y se agitó 20 min. Se filtró, lavando con hexano a -20 °C. Se secó en una bolsa de nitrógeno para proporcionar 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol (172,9 g, 739 mmol, 67 %). El filtrado y todo el material restante en el matraz se diluyó en CH₂Cl₂ y se concentró al vacío. Se añadió hexano, se concentró hasta -300 ml enfriado a ta y se añadieron cristales sembrados. Comenzó a cristalizar. Se enfrió a -10 °C y se filtró, lavando con hexano a -10 °C. El segundo extracto de cristales se dejó secar al aire proporcionando 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol (38,8 g, 166 mmol, 15 %). Las aguas madre de la segunda filtración se concentraron, se purificaron por cromatografía

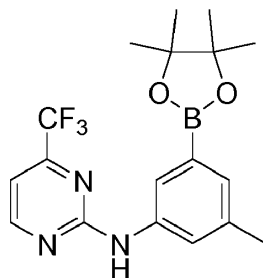
35 en columna sobre gel de sílice (Biotage EtOAc/Hex) y después se secaron al vacío para proporcionar 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol (10,6 g, 45 mmol, 4 %). En general, se obtuvo 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol (222 g, 948 mmol, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (s, 1 H); 3,56 (s a, 1 H); 2,69-2,60 (m, 2 H); 2,47-2,36 (m, 2 H); 2,09-1,87 (m, 2 H).

40 INTERMEDIO 2: N-(3-bromo-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



45 Se preparó una solución de 3-bromo-5-metilnilina (162,5 g, 873,66 mmol) en 1,4-dioxano (2 l), y se añadieron secuencialmente 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (182 g, 994,54 mmol) y ácido metanosulfónico (97,5 g, 1,02 mol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 2 l de agua, después se ajustó a pH 7-8 con una solución acuosa de bicarbonato sódico seguido de la extracción con EtOAc (2 x 2 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 2 l), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado N-(3-bromo-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (200 g, 602 mmol, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS(ESI): [M + H]⁺ 334,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,30 (s, 2 H); 7,10-7,06 (m, 2 H); 2,36 (s, 3 H).

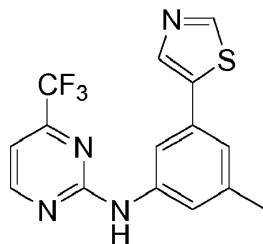
50

INTERMEDIO 3: *N*-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

5 A una solución del **Intermedio 2** (250 g, 753,01 mmol,) en 1,4-dioxano (3 l) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (225 g, 885,83 mmol), KOAc (225 g, 2,30 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (19 g, 25,23 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. El sólido se filtró. El filtrado se decoloró pasando a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 110 g de producto puro y 150 g de producto en bruto. El producto en

10 bruto se decoloró de nuevo con carbono activo para proporcionar 125 g más de producto puro. Esto dio como resultado *N*-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (235 g, 620 mmol, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. MS APCI: [M + H]⁺ *m/z* 380. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1,350 (12H, s), 2,386 (3H, s), 6,993-7,006 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,385-7,427 (2H, s), 7,636 (1H, s), 7,753 (1H, s), 8,608-8,621 (1H, d, *J* = 5,2 Hz).

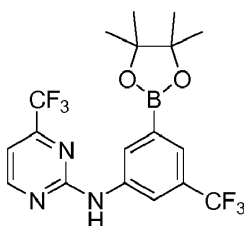
15

INTERMEDIO 4: *N*-[3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

20 A una solución del **Intermedio 3** (80 g, 211,08 mmol) en 1,4-dioxano (800 ml) se le añadieron 5-bromo-1,3-tiazol (28 g, 171,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 g, 10,62 mmol) y una solución de carbonato sódico (44,7 g, 421,70 mmol) en agua (447 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después, se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se

25 recristalizó en EtOAc:DCM en la relación de 1:5 para conseguir 34 g de producto. Las aguas madre se aplican sobre una columna de gel de sílice y se eluyeron con diclorometano/acetato de etilo (2:1). Esto dio como resultado *N*-[3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (42 g, 125 mmol, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS APCI: [M + H]⁺ *m/z* 337. ¹H RMN (400 MHz, CD₃COCD₃, ppm): 2,413 (3H, s), 7,250-7,263 (2H, m), 7,636 (1H, s), 8,204-8,213 (2H, m), 8,834-8,846 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,970 (1H, s), 9,210 (1H, a). Actividad de rhSYK = +++.

30

INTERMEDIO 5: *N*-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

35

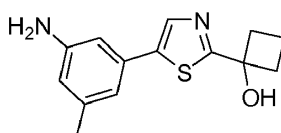
Etapa 1: A una solución de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina (1,224 g, 6,71 mmol) y 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1,4 g, 5,83 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,220 g, 6,42 mmol). Se formó una suspensión de color blanco inmediata. El tubo se cerró herméticamente y la suspensión se agitó y se calentó a 100 °C durante 24 h. La solución ahora transparente se diluyó con acetato de etilo y éter dietílico y se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice,

40

eluyendo con acetato de etilo/hexano con un gradiente del 0-30 % para proporcionar *N*-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (2,252 g, 87 %) en forma de un sólido de color beige claro. MS APCI: $[M + H]^+$ m/z 386,0. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,52-7,43 (m, 2 H); 7,17 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H). Actividad de rhSYK = +.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (790 mg, 2,046 mmol) en DMSO desgasificado (9,0 ml) se le añadieron $PdCl_2$ (dppf), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (572 mg, 2,251 mmol) y acetato potásico (602 mg, 6,14 mmol). El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 2 min y después el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 125 °C en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano con un gradiente del 0-50 % para proporcionar *N*-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (886 mg, 80 %) en forma de un sólido. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 8,41 (s, 1 H); 7,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 7,10 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 1,38 (s, 12 H).

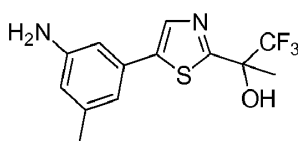
INTERMEDIO 6: 1-[5-(3-amino-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol



Etapa 1: Se desgasificó dioxano (720 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l durante 30 min. Se añadieron 3-bromo-5-metilaniлина (60 g, 193 mmol), (bispinacolato)diboro (96 g, 377 mmol), acetato potásico (42,7 g, 435 mmol), X-Phos (8,3 g, 17,41 mmol) y Pd_2dba_3 (3,99 g, 4,35 mmol) al disolvente desgasificado en una atmósfera de $N_2(g)$. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de 80 °C. Después de aprox. 4 horas, el manto de calentamiento se retiró y se reemplazó con un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se enfrió a 30 °C, y después se filtró a través de una capa de celite (lavando con 500 ml de MTBE). Esta se transfirió a un embudo de decantación de 4 l que contenía 500 ml de tampón fosfato a pH 8, 500 ml de salmuera, y 500 ml más de MTBE. Las capas se cortaron y el producto orgánico se lavó con 1 l de una mezcla 1:1 de salmuera y agua. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo secuencialmente con una segunda porción de 500 ml de MTBE. Los productos orgánicos combinados se trataron con 100 g de $MgSO_4$ y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Después, ésta se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo al 0-25 % en hexanos) para producir 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)aniлина (66 g, 255 mmol, 88 %) en forma de un sólido de color naranja claro. MS APCI: $[M + H]^+$ m/z 234,2.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml se añadieron 2-metil THF (720 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 367 ml, 734 mmol). La solución se desgasificó durante 30 min. El producto de la Etapa 1 (90 g, 367 mmol), el **intermedio 1** (86 g, 367 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (8,05 g, 11 mmol) se añadieron a la solución desgasificada en una atmósfera de $N_2(g)$. La mezcla resultante se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C. Después de aprox. 9 horas, el manto de calentamiento se retiró y la reacción se enfrió a 30 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de SolkaFloc empleando agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) para completar la transferencia. Después, el filtrado se transfirió a un embudo de decantación, usando 500 ml de acetato de etilo y 250 ml de salmuera para completar la transferencia. Las capas se cortaron, el producto orgánico se lavó con una mezcla de agua y salmuera (500 ml y 250 ml, respectivamente), y después el producto acuoso se extrajo de nuevo con acetato de etilo (400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ (100 g), se filtraron y se concentraron al vacío para producir un sólido cristalino de color pardo. Este material se recristalizó en acetato de etilo caliente (250 ml a 60 °C), usando hexanos como contradisolvente (750 ml) para producir 1-[5-(3-amino-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol (88 g, 338 mmol, 92 %). MS APCI: $[M + H]^+$ m/z 261,2. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-D_6$) δ 7,87 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 2,31 (c, $J = 9,3$, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 2H).

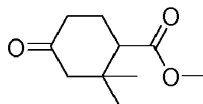
INTERMEDIO 7: 2-[5-(3-amino-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



A diisopropilamina (18,73 ml, 131 mmol) en THF (263 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 54,7 ml, 137 mmol). La reacción se maduró durante 30 minutos a -40 °C antes de enfriarse a -78 °C. Se añadió el

Intermedio 12 (10 g, 52,6 mmol) en forma de una solución en 5 ml de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La reacción se enfrió una vez más de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de añadir 1,1,1-trifluoroacetona (14,85 ml, 158 mmol) en forma de una solución en 5 ml de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente, y se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para producir un aceite de color amarillo que solidificó en hexanos durante una noche. El sólido de color amarillo a blanquecino se sometió a ultrasonidos y se filtró para producir 2-[5-(3-amino-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (11,69 g, 38,7 mmol, 73,6 %). MS APCI: $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 303,0. ^1H RMN (500 MHz, EDCl_3) δ 7,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,53 (s a, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

INTERMEDIO 8: 2,2-dimetil-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo

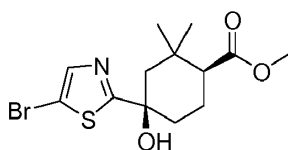


Etapa 1: Se combinaron 3-oxobutanoato de metilo (232 g, 2,00 mol) y paraformaldehído (30 g, 999,00 mmol), y a la mezcla se le añadió piperidina (10 g, 117,44 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Se extrajo con Et_2O (3 x), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se filtraron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 370 g (en bruto) de 2-metil-6-oxociclohex-1-eno-1,3-dicarboxilato de dimetilo en forma de un aceite de color pardo. MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 227.

Etapa 2: A una solución de metanolato sódico (90 g, 1,67 mol) en metanol (300 ml) se le añadió gota a gota el producto de la Etapa 1 (150 g, 663,04 mmol) en metanol (150 ml) con agitación durante 30 min. La solución resultante se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y la mezcla se concentró al vacío. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O /hielo (120 ml), después se diluyó con ácido acético (130 ml). La solución resultante se extrajo con Et_2O (3 x), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto final se purificó por destilación a presión reducida (5 mm de Hg) y la fracción se recogió a $110\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esto dio como resultado 100 g (88 %) de 2-metil-4-oxociclohex-2-enocarboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 169.

Etapa 3: Se añadió yoduro de cobre (121,8 g, 639,54 mmol) a Et_2O (800 ml). Se añadió gota a gota metil litio (1,6 M en éter dietílico, 800 ml, 1,28 mol) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. Se añadió una solución del producto de la Etapa 2 (53,8 g, 319,88 mmol) en Et_2O (400 ml) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (2,5 l). Se extrajo con EtOAc (3 x 2 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por eluyendo a través de una columna de gel de sílice con un sistema de disolvente 1:20 de EtOAc/PE . Esto dio como resultado 45 g (73 %) de 2,2-dimetil-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 185. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 3,49 (s, 3H), 2,43 - 2,40 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 1H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

INTERMEDIO 9: 4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de *cis*-metilo racémico



Etapa 1: Se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,2 ml, 5,5 mmol, solución 2,5 M en hexanos) durante 12 minutos a una solución de tiazol (0,515 g, 6,05 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 30 minutos, la suspensión de color amarillo opaco se transfirió durante 5 minutos a través de una cánula enfriada con hielo seca a una solución del **INTERMEDIO 8** (1,013 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución de color amarillo resultante se mantuvo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, se movió a un baño a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos, y después se enfrió de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla bifásica se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (5 ml); las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage de 100 g SNAP, 90:10 a 65:35 hexano:acetato de etilo) para proporcionar 4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de *cis*-metilo racémico en forma de un sólido de color blanco (1,08 g, rendimiento del 73 %). MS APCI: $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 270,1.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (0,35 g, 1,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,9 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,254 g, 1,429 mmol). Después de tres horas se añadió una porción adicional de *N*-bromosuccinimida (0,046 g, 0,258 mmol). Después de una hora más, la mezcla de reacción se repartió entre

acetato de etilo (25 ml), tiosulfato sódico acuoso saturado (10 ml), y agua (5 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage de 100 g SNAP, 95:5 a 75:25 de hexano:acetato de etilo) para proporcionar 4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de *cis*-metilo racémico en forma de un sólido de color blanco (286,8 mg, rendimiento del 63 %). MS APCI: $[M + H]^+$ m/z 348,0, 350,0. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (s, 1 H); 3,69 (s, 3 H); 2,45 (s, 1 H); 2,36 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 1,94 (m, 3 H); 1,75 (m, 2 H); 1,19 (s, 3 H); 1,06 (s, 3 H).

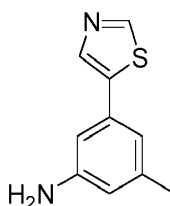
INTERMEDIO 10: 2-cloro-4-(metilsulfanil)pirimidina

Se añadió lentamente en porciones tiometóxido sódico (5,18 g, 73,8 mmol) a través de un embudo de adición de polvo a una solución en agitación de 2,4-dicloropirimidina (10 g, 67,1 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para dar 2-cloro-4-(metilsulfanil)pirimidina (10,127 g, 47,3 mmol, 70,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

INTERMEDIO 11: 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina

Se combinaron 2,4-dicloropirimidina (15 g, 101 mmol), ácido ciclopropilborónico (8,65 g, 101 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (8,22 g, 10,07 mmol), y fosfato potásico (53,4 g, 252 mmol) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 1 l. Se añadió THF (503 ml) y la suspensión se calentó a reflujo con agitación durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta ~100 ml a presión reducida, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para dar 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina (10,124 g, 58,3 mmol, 57,9 %) en forma de una mezcla 89:11 de regioisómeros.

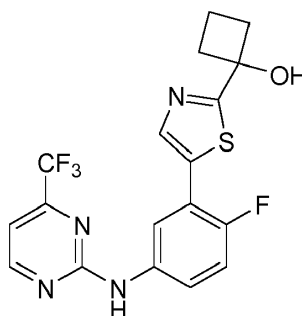
INTERMEDIO 12: 3-Metil-5-(1,3-tiazol-5-il)anilina



Se combinaron 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (20,98 g, 90 mmol), 5-bromotiazol (8,85 ml, 99 mmol), y carbonato sódico (90 ml, 180 mmol) en un matraz. Se añadió 2-metil-THF (326 ml) y el matraz se desgasificó con N_2 durante 1,5 h antes de añadir complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (3,67 g, 4,50 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, lavando con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 0-40 % en hexanos). Se aisló 3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)anilina en forma de un sólido de color amarillento pardo (15,33 g, 81 mmol, 90 %). MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 191,1. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 1 (Referencia)

1-[5-(2-fluoro-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol



Etapa 1: A 3-bromo-4-fluoroanilina (0,76 g, 4,0 mmol) y 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (0,73 g, 4,0 mmol) se le añadió dioxano (13,33 ml) y p-TSA (0,761 g, 4,0 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, y el producto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se filtró antes de la concentración. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (25:75 de acetato de etilo:hexanos) para proporcionar *N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (1,2 g, 3,57 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color amarillento pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H); 7,99-7,96 (m, 1 H); 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 7,29 (s, 1 H); 7,14 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 7,10 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H). Actividad de rhSYK = +

Etapa 2: Al producto de la Etapa 1 (0,336 g, 1 mmol) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,267 g, 1,05 mmol), acetato potásico (0,294 mmol, 3,0 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (0,082 g, 0,1 mmol) y DMSO (3,33 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C hasta que la reacción estaba completa (mediante análisis por TLC). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 veces), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *N*-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (383 mg, 1,0 mmol, rendimiento cuant.).

Etapa 3: A una solución del producto de la Etapa 2 (383 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) y carbonato sódico acuoso (2 M, 1,5 ml, 3,0 mmol) en un vial para microondas se le añadieron el **INTERMEDIO 1** (234 mg, 1,0 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (82 mg, 0,1 mmol) en una atmósfera de nitrógeno seco. El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó en un microondas a 85 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto orgánico se concentró después de la filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida (25:75 de acetato de etilo:hexanos) para proporcionar 1-[5-(2-fluoro-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol en forma de un sólido espumoso de color blanquecino (102 mg, 0,249 mmol, 24,9 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 8,03 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,50 (dt, *J* = 8,8, 3,4 Hz, 1 H); 7,16 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H); 7,07 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H); 4,07 (s, 1 H); 2,77-2,70 (m, 2 H); 2,59-2,49 (m, 2 H); 2,13-1,98 (m, 2 H). Actividad de rhSYK = ++

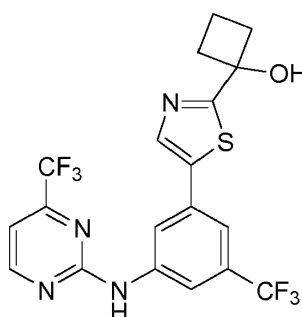
El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 usando bromoanilinas disponibles en el mercado o funcionalizadas conocidas en la etapa 1. Los compuestos se aislaron en forma de la base libre.

TABLA 1

Ejemplo	R	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.
1-6	-CH ₃	+++	407,1

Ejemplo 2

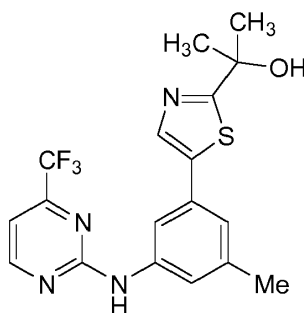
1- [5- [3-(trifluorometil)-5- [[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol



Una solución de acetato de paladio (II) (2,55 mg, 0,011 mmol) y butildi-1-adamantil fosfina (CataCXium A, 8,14 mg, 0,023 mmol) en THF (1,42 ml) se agitó durante 10 min mientras el nitrógeno se burbujeó cuidadosamente. Se añadieron el **INTERMEDIO 5** (100 mg, 0,189 mmol), el **INTERMEDIO 1** (51,0 mg, 0,218 mmol), fluoruro potásico (33,0 mg, 0,568 mmol) y agua (473 μ l). El tubo se cerró herméticamente (tapón de rosca) y se calentó durante una noche a 85 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Después de la decantación, los sólidos y la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación de disolvente posterior dio un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-50 % en hexanos) para dar 75 mg (86 %) de 1-{5-[3-(trifluorometil)-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol en forma de un sólido de color gris. MS ESI [M+H]⁺ 461,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,67 (s, 1 H); 8,93 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 8,33 (s, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,68 (s, 1 H); 7,41 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 6,62 (s, 1 H); 2,59-2,48 (m, 2 H); 2,42-2,31 (m, 2 H); 1,98-1,87 (m, 2 H). Actividad de rhSYK = ++

Ejemplo 4 (Referencia)

2-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]propan-2-ol



Se añadió lentamente el **INTERMEDIO 4** (100 mg, 0,297 mmol) en THF (1,5 ml) a LDA (496 μ l, 0,892 mmol) enfriado previamente a -78 °C durante 5 min con agitación. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y se trató con acetona (32,7 μ l, 0,446 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se trató con 5 ml de NH₄Cl sat. y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]propan-2-ol (95 mg, 0,241 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro. APCI: [M + H]⁺ m/z 395,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,9, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (d, J = 4,9, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). Actividad de rhSYK = +++

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4. Las entradas en esta y todas las Tablas posteriores sin estereoquímica indicada explícita (absoluta o relativa) son isómeros individuales de configuración desconocida o una mezcla de isómeros. Los indicadores de estereoquímica relativa (*cis* o *trans*) se refieren a la relación relativa de los sustituyentes correspondientes con la prioridad de CIP más alta respectivamente. En la Tabla a continuación, se trataron 2,2-dimetil-5-(5-[3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il)-1,3-dioxan-5-ol y 2,2-dimetil-5-(5-[3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il)-1,3-dioxan-5-ol con HCl para proporcionar los trioles correspondientes, y se obtuvo 3-(1H-imidazol-4-il)-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-ol tratando el aducto de 1-tritilimidazol correspondiente con AcOH.

TABLA 4B

Ej.	R ¹	R ²	R ³	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ + Obs.	Forma(s)
4B-1	CF ₃	CH ₃	1-OH-cBu	+++	407,1	Base Libre
4B-2	CF ₃	H	1-OH-2-CH ₃ -cPen	+++	421,3	Base Libre
4B-6	CF ₃	H	1-OH-2-(CH ₂ -CH ₂ CN)-cHex	++	474,2	Base Libre

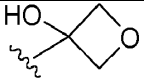
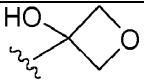
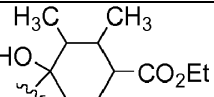
4B-11	CF ₃	H		+++	395,0	Base Libre
4B-12	CF ₃	CH ₃		+++	409,1	Base Libre
4B-57	CF ₃	CH ₃		+++	535	Base Libre

TABLA 4C

Ej.	R ^{1*}	X	R ³ /R ⁴	Actividad de rhSYK	[M+H] + Obs.	Forma(s)
R² = H						
4C-1	CF ₃	CH ₂ CH ₂	H/H	+++	435,1	Base libre
R² = CH₃						
4C-2	CH ₃	CH ₂	H/CH ₂ NH ₂ (<i>cis</i>)	+++	410,2	Sal TFA
4C-3	CH ₃	CH ₂	H/CH ₂ NH ₂ (<i>trans</i>)	+++	410,2	Sal TFA
4C-4	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ NH ₂	+++ , +++	464,2	Base Libre Sal TFA
4C-5	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ CH ₂ NH ₂	+++	478,2	Sal TFA
4C-6	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ OH (<i>trans</i>)	+++	465,2	Base Libre
4C-7	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ OH	+++	465,2	Base Libre
4C-8	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ OH (<i>cis</i>)	+++	465,2	Base Libre
4C-9	CH ₃	CH ₂	H/CH ₂ OH	+++	411,2	Base Libre
4C-10	CH ₃	CH ₂	NH ₂ /CO ₂ H	+++	440,0	Sal TFA
4C-11	CH ₃	CH ₂	CH ₃ /CH ₂ CO ₂ H (isómero 1)	+++	453,1	Sal TFA
4C-12	CH ₃	CH ₂	CH ₃ /CH ₂ CO ₂ H (isómero 2)	+++	453,1	Sal TFA
4C-14	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ CO ₂ H (<i>cis</i>)	+++	493,1	Base Libre
4C-15	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ CO ₂ H (<i>trans</i>)	+++	493,1	Base Libre
4C-17	CH ₃	CH(<i>i</i> Pr)	H/CO ₂ CH ₃	+++	481,1	Base Libre
4C-21	CF ₃	CH(CO ₂ Et)	H/H	++	507,1, 507,2	Base Libre
4C-22	CF ₃	C(CH ₃) (CH ₂ CO ₂ H)	H/H (1R, 3S)	+++	507,1	Sal TFA
4C-23	CF ₃	C(CH ₃) (CH ₂ CO ₂ H)	H/H (1R, 3R)	+++	507,1	Sal TFA
4C-25	CF ₃	CH(<i>i</i> Pr)	H/CO ₂ CH ₃	++	535,0	Base Libre
4C-26	CF ₃	CH ₂	H/CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	+++	535,2	Sal TFA
4C-33	CF ₃	CH ₂	H/N(CH ₃) ₂	+++	478	Sal formiato

* R¹ está en la posición 4 del anillo de pirimidina, a menos que se indique otra cosa.

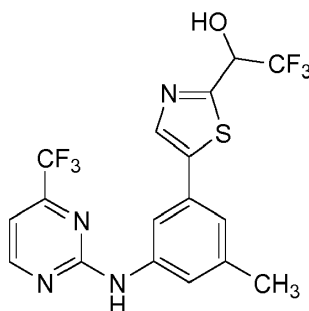
TABLA 4D

Ej.	R ¹	R ²	X	R ³	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
4D-1	CF ₃	H	CH ₂	C(O)CH ₃	+++	464,3	Base Libre
4D-4	CF ₃	H	CH ₂	CO ₂ Et	+++	494,1	Base Libre
4D-5	CF ₃	H	CH ₂	iPr	++	464,1	Base Libre
4D-6	CF ₃	H	CH ₂	C(O)Ph	+++	526,1	Base Libre
4D-7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C(O) (se formó la lactama)	H	+++	410,2	Base Libre
4D-13	CF ₃	CH ₃	CH ₂	C(O)(CH ₂) ₃ CO ₂ H	+++	550,1	Sal Formiato
4D-14	CF ₃	CH ₃	CH(CO ₂ CH ₃)	CO ₂ C(CH ₃) ₃	++	594,1	Base Libre
4D-15	CF ₃	CH ₃	CH(CF ₃)	CO ₂ C(CH ₃) ₃	++	604,1	Base Libre

Ejemplo 6 (Referencia)

2,2,2-trifluoro-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]etanol

5



10

15

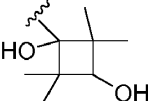
Etapa 1: Se añadió lentamente el **INTERMEDIO 4** (500 mg, 1,487 mmol) en THF (7,4 ml) a LDA (1,8 M, 2478 µl, 4,46 mmol) enfriado previamente a -78 °C durante 5 min con agitación. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y después se trató con trifluoroacetato de etilo (0,27 ml, 2,2 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió añadiendo 5 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2,2,2-trifluoro-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]etanol-1,1-diol (513 mg, 1,139 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite incoloro. APCI: [M + H]⁺ m/z 451,0.

Etapa 2: Se añadió borohidruro sódico (41,6 mg, 1,099 mmol) al producto de la Etapa 1 (450 mg, 0,999 mmol) en MeOH (3,3 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 3 h, la reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida para dar 2,2,2-trifluoro-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]etanol (394,6 mg, 0,908 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. APCI: $[M + H]^+$ m/z 435,1. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 4,9$, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 6,0$, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,52 (dd, $J = 6,7$, 13,1, 1H), 2,32 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

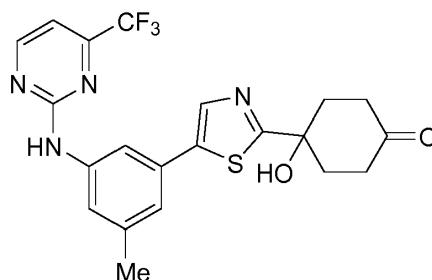
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 6. La reducción del éster etílico se realizó con $LiBH_4$ en THF.

TABLA 6

Ej.	R ¹	R ²	Actividad de rhSYK	$[M+H]^+$ Observado	Forma(s)
6-10	H		++	465,1	Base Libre

Ejemplo 7

4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclohexanona

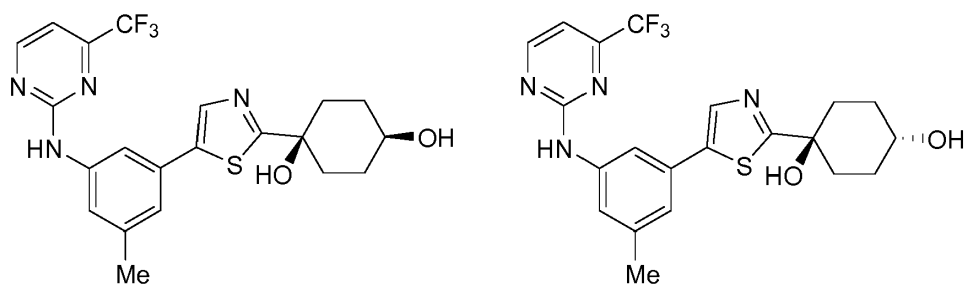


A una solución agitada de 8-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (**Ejemplo 4B-15**, 785 mg, 1,59 mmol) en THF (6 ml) se le añadió HCl (6 M, 5,3 ml, 32 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 6 h. La mezcla se llevó a pH 8 con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (x 3), y la porción orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanona (625 mg, 1,39 mmol) en forma de una espuma de color blanco. APCI: $[M + H]^+$ m/z 449,1. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 4,9$, 1H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,49 - 2,29 (m, 6H), 2,38 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 8(1) y 8(2)

cis-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclohexano-1,4-diol

trans-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclohexano-1,4-diol



- 5 A una solución agitada de 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano (500 mg, 1,115 mmol) en MeOH (11 ml) se le añadió borohidruro sódico (63,3 mg, 1,672 mmol) a 20 °C y la reacción se maduró durante 20 min. La mezcla se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para proporcionar *cis*-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol (250 mg, 0,56 mmol). APCI: [M + H]⁺ *m/z* 451,1. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 4,9, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,11 - 1,72 (m, 8H). Actividad de rhSYK = +++
- 10 *trans*-1-5-(3-metilo,-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclohexano-1,4-diol (40 mg, 0,09 mmol) APCI: [M + H]⁺ *m/z* 451,1. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 4,9, 1H), 3,67 (t, *J* = 6,3, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,43 - 1,62 (m, 8H), 2,37 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++
- 15 Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 8(1)/8(2):

TABLA 8A

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³ /R ^{3a}	R ⁴ /R ^{4a}	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
8A-6	CF ₃	H	CH ₃ /CH ₃	H/OH (1S,4R)	+++	479,1	Base Libre
8A-7	CF ₃	H	CH ₃ /CH ₃	H/OH (1R,4S)	+++	479,1	Base Libre

20

TABLA 8B

Ejemplo	R	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
8B-1		+++	477,1	Base Libre
8B-2		+++	479,1	Base Libre

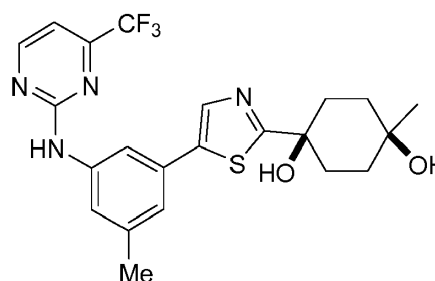
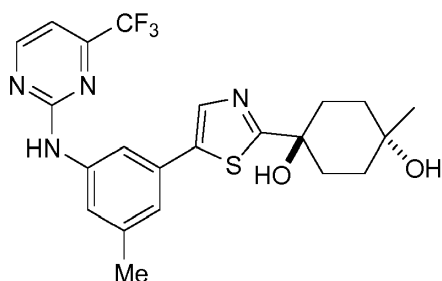
	 (<i>cis</i>)			
8B-3	 (<i>trans</i>)	+++	479,1	Base Libre

Ejemplo 9(1) y 9(2)

trans-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol

5

cis-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol



10 A una solución agitada de 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanona (104 mg, 0,232 mmol) en THF (4 ml) se le añadió MeMgCl (3,0 M, 0,464 ml, 1,39 mmol) a 0 °C. La suspensión de color naranja resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, se trató con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio:

15

trans-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol (6 mg, 0,013 mmol) en forma de un sólido de color blanco. APCI: [M + H]⁺ *m/z* 465,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (td, *J* = 3,9, 13,3, 2H), 1,71 - 1,36 (m, 6H), 1,10 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++)

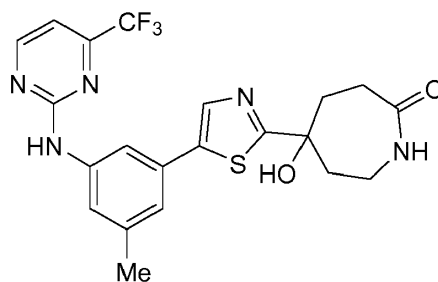
20

cis-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diol (23 mg, 0,050 mmol) en forma de un aceite incoloro. APCI: [M + H]⁺ *m/z* 465,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,13 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,96 - 1,40 (m, 8H), 1,13 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++.

25

Ejemplo 10

5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona



30

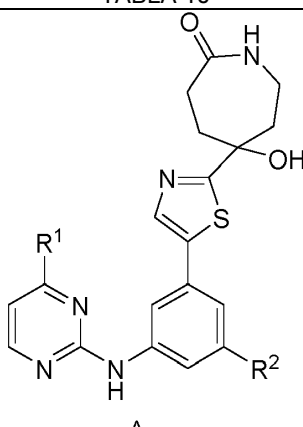
Una mezcla de 8-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (60 mg, 0,122 mmol), azida sódica (23,76 mg, 0,365 mmol) y ácido metanosulfónico (95 ul, 1,462 mmol) en CHCl₃ (1,2 ml) se calentó a 65 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-

35

1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (36 mg, 0,078 mmol). APCI: $[M + H]^+$ m/z 464,2. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 4,9$, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 2,41 (dd, $J = 7,5$, 14,4, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (t, $J = 13,3$, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 3H). Actividad de rhSYK = +++

5 Los siguientes compuestos se prepararon en forma de la base libre de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 10:

TABLA 10

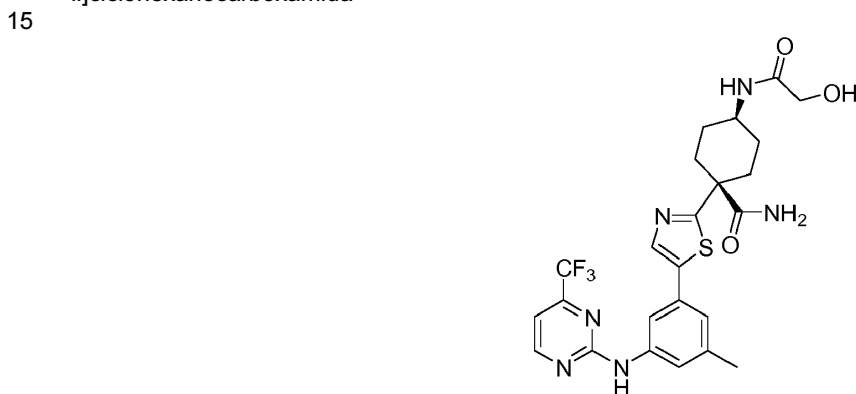


A

Fórmula A				
Ejemplo	R ¹	R ²	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado
10A-1	OCH ₃	CH ₃	+++	426,2
10A-2	CH(CH ₃) ₂ (Enantiómero 1)	CH ₃	+++	438,2
10A-3	CH(CH ₃) ₂ (Enantiómero 2)	CH ₃	+++	438,2

10 **Ejemplo 14**

cis-4-[(hidroxiacetil)amino]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida



20 **Etapla 1:** A una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5,0 g, 40,6 mmol) en benceno (20 ml) se le añadieron etilenglicol (2,83 ml, 50,8 mmol) y ácido sulfúrico catalítico (772 mg, 4,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en un purgador Dean-Stark durante 18 h. La mezcla se enfrió a 23 °C, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (85 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (6,15 g, 34,9 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite incoloro. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,85-3,3,80 (m, 4H), 2,61-2,53 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H).

25 **Etapla 2:** A una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (3 g, 17,9 mmol) en tolueno anhidro (95 ml) a 0 °C, se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (1 M en tolueno, 21,5 ml, 21,5 mmol). La solución de color naranja resultante se mantuvo a 0 °C durante 1 h, antes de introducir una solución de 2-clorotriazol (2,14 g, 17,9 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) mediante una canulación. La solución de color pardo oscuro residual se dejó calentar lentamente a 23 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂:Hex al 100 % a 80:20 de Hex:EtOAc) para proporcionar 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-

dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (1,78 g, 6,74 mmol, rendimiento del 37,5 %) en forma de un sólido mullido de color blanquecino. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 251,1. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 4,01-3,95 (m, 4H), 2,44-2,31 (m, 4H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (1,78 g, 7,11 mmol) en DMF anhidra (25 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,52 g, 8,53 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 23 °C, después se diluyó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (175 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 130 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 : Hex al 100 % a 60:40 de Hex:EtOAc), para proporcionar 8-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (1,43 g, 4,13 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 331,1. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 (s, 1H), 4,01-3,93 (m, 4H), 2,39-2,26 (m, 4H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H).

Etapa 4: Se añadieron *N*-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (1,60 g, 4,22 mmol), 8-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (1,40 g, 4,22 mmol), carbonato de cesio (4,12 g, 12,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (193 mg, 0,21 mmol) y X-Phos (201 mg, 0,42 mmol) en un matraz secado a la llama, se desoxigenaron y se diluyeron con 1,4-dioxano anhidro (15 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de color oscuro resultante se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1:1 de $NaHCO_3$ acuoso saturado:salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 85 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite de color marrón oscuro en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 : Hex al 100 % a 60:40 de Hex:EtOAc) que proporcionó 8-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (1,77 g, 3,35 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 502,1. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 11,1 (s, 1H), 9,65 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 8,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 8,02 (s, 1H), 4,73-4,72 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++

Etapa 5: A una solución de 8-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (250 mg, 0,50 mmol) en DMSO anhidro (4 ml) se le añadieron carbonato potásico (172 mg, 1,25 mmol) y peróxido de hidrógeno (218 μ l, 2,49 mmol). La solución resultante se agitó a 70 °C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (70 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto se trituró con éter dietílico y hexanos, y el sólido de color castaño resultante se recogió por filtración y se secó al aire para proporcionar 8-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (171 mg, 0,31 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color castaño. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 520,1. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 11,0 (s, 1H), 9,64 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 8,79 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,12-8,05 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 4,68-4,64 (m, 4H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 4H).

Etapa 6: A una suspensión de 8-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (700 mg, 1,35 mmol) en THF anhidro (2 ml) y se añadió HCl concentrado (5,53 ml, 67,4 mmol). La solución de color amarillo oscuro resultante se agitó a 23 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto se trituró con hexanos y éter dietílico que proporcionó 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-oxociclohexanocarboxamida (683 mg, 1,01 mmol, 74,6 %) en forma de un sólido de color castaño. MS APCI: $[M+H]^+$ m/z 476,1.

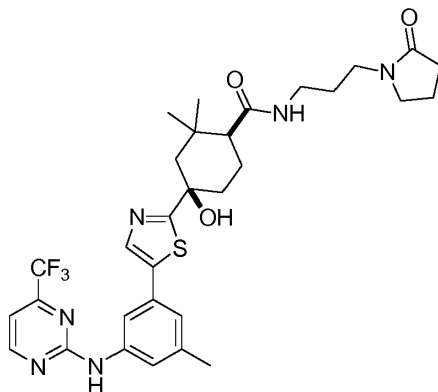
Etapa 7: A una solución de 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-oxociclohexanocarboxamida (683 mg, 1,44 mmol) en MeOH anhidro (6 ml) se le añadieron acetato amónico (221 mg, 2,87 mmol) y cianoborohidruro sódico (95 mg, 1,508 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 6 d. La reacción se interrumpió con NaOH 0,5 M (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color naranja, que se purificó a través de HPLC de fase inversa (columna C_{18} , gradiente de Acetonitrilo/Agua con TFA presente al 0,1 %). La purificación produjo una mezcla de diastereómeros, que se separaron a través de separación en una fase estacionaria quiral (SFC, 35 %/65 % de Metanol/ CO_2 (sin otros modificadores) para proporcionar tanto *cis*-4-amino-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (92 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 29 %) como *trans*-4-amino-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (103 mg, 0,21 mmol, rendimiento del 32 %) en forma de sólidos de color blanquecino. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 477,1. Para la molécula A, actividad de rhSYK = +++; para la molécula B, actividad de rhSYK = +++

Etapa 8: A una solución de *cis*-4-amino-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (30 mg, 0,06 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) se le añadieron secuencialmente ácido glicólico (7,18 mg, 0,09 mmol), EDC (18,1 mg, 0,09 mmol), HOBT (14,5 mg, 0,09 mmol), y Et_3N (0,03 ml, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 16 h, después se diluyó con agua (55 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó a través de HPLC de fase inversa (gradiente de Acetonitrilo/Agua con TFA presente al 0,1 %) y las fracciones que contenían el producto se diluyeron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se lavó con EtOAc (45 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar *cis*-4-[(hidroxiacetil)amino]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]aminofenil)-1,3-tiazol-2-

il]ciclohexanocarboxamida (16,5 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 535,1. 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,29 (t, $J = 5,9$, 1H), 3,75 (d, $J = 6,0$, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 4H), 1,54 - 1,41 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 25

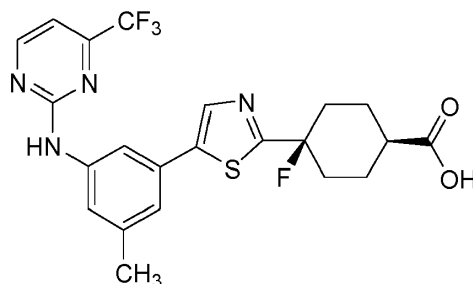
(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida



A ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (102 mg, 0,20 mmol), *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (85 μ l, 0,60 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol), y HOBt (46 mg, 0,30 mmol) se le añadieron *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y trietilamina (140 μ l, 1,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con 1:1 de agua:salmuera, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 1:1 de agua:salmuera (3 x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (C-18, eluyendo con un gradiente de 45:55 a 80:20 de acetonitrilo:agua + TFA al 0,1 %). Las fracciones combinadas se diluyeron con acetato de etilo y diclorometano y se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 631,2. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (t, $J = 5,6$, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 5H), 1,66 - 1,50 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Ejemplo 26

Ácido *cis*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico



Etapa 1: A una solución de 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,748 mmol) en diclorometano (3,74 ml) y etanol (2,2 μ l, 0,037 mmol) se le añadió Deoxofluor (690 μ l, 3,74 mmol). La reacción se completó después de agitación durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna se usó para la purificación para proporcionar los dos isómeros de 4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo. Isómero *cis* (141 mg, 0,210 mmol, 28,1 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 537,2. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 5,2$, 1H), 8,07 (d, $J = 2,9$, 1H), 8,03 (s, $J = 8,3$, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 5,1$, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,32 (s, 5H), 2,20 - 1,93 (m, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,57 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). Isómero *trans* (175 mg, 0,326 mmol, 43,6 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 537,2. 1H RMN (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,3, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 2: A una solución de 4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *cis-terc*-butilo (67 mg, 0,125 mmol) en diclorometano (2,50 ml) se le añadió 2,6-lutidina (145 µl, 1,249 mmol) y trifluorometanosulfonato de *terc*butildimetilsililo (860 µl, 3,75 mmol). La reacción se completó después de 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna se usó para la purificación para producir una mezcla del ácido fluorocarboxílico y el ácido desfluorocarboxílico. Después, se usó SFC para una purificación adicional (Berger Multigram II SFC, columna: Chiral Technology OJ 2,1 x 25 cm, 5 µM, fase móvil: metanol del 40 % al 60 % en CO₂(1), caudal: 70 ml/min, 7,5 min de tiempo de realización) para producir ácido *cis*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (17 mg, 0,035 mmol, 28,3 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 481,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,8, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,40 (t, *J* = 12,1, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 11,8, 2H), 2,05 (dtd, *J* = 4,4, 14,0, 40,0, 2H), 1,91 (d, *J* = 13,3, 2H), 1,68 (tt, *J* = 6,5, 12,9, 2H). Actividad de rhSYK = +++

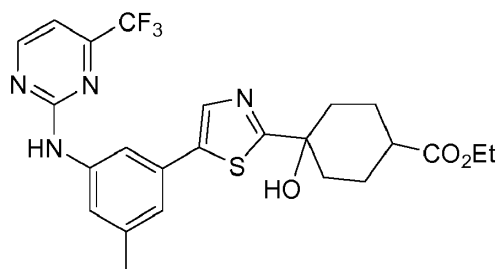
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 26.

TABLA 26

Ejemplo	R	X	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
26-1	CH ₃	(<i>trans</i>)-CH ₂ -CH(CO ₂ H)-CH ₂ -	+++	481,1	Base Libre
26-3	H	-CH ₂ -	++	395,0	Base Libre
26-4	H	(<i>cis</i>)-CH ₂ CH(CO ₂ Et)-CH ₂ -	++	495,1	Base Libre
26-5	H	(<i>trans</i>)-CH ₂ CH(CO ₂ Et)-CH ₂ -	+	495,1	Base Libre
26-6	H	(<i>trans</i>)-CH ₂ CH(CO ₂ H)-CH ₂ -	+++	467,0	Base Libre

Ejemplo 32

4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il] ciclohexanocarboxilato de etilo

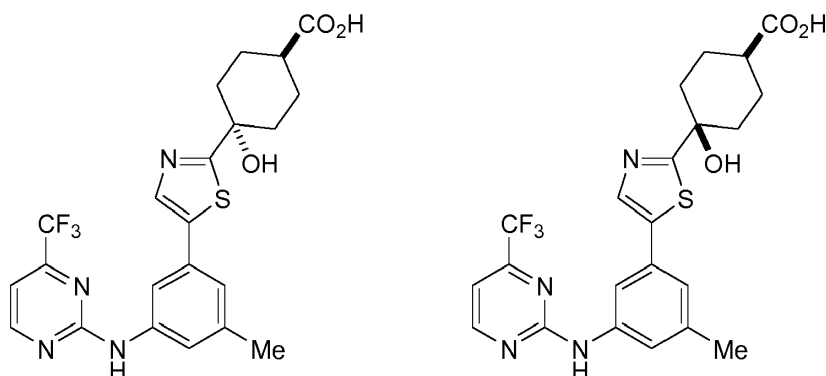


Se puso tetrahidrofurano en un matraz y se enfrió a -78 °C. Se añadió diisopropilamida de litio (9,91 ml, 17,84 mmol) y la mezcla se dejó enfriar a -78 °C. El **INTERMEDIO 4** (2,0 g, 5,95 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60 ml) y se añadió en una porción a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se disolvió 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (1,52 g, 8,92 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se añadió en una porción. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se usó cromatografía sobre Gel de Sílice para la purificación para producir una mezcla 1:1 de diastereómeros de 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo (1,96 g, 65,1 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 507,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2, 1H), 8,02 - 7,85 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,58 (m, 7H), 1,24 - 1,05 (m, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 33(1) y 33(2)

Ácido *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

5 Ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico



10 Parte A: Se suspendió 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo (3,72 g, 7,3 mmol) en metanol (42 ml) y se añadió hidróxido sódico (1 M en agua, 15 ml). La solución se dividió entre 3 tubos para microondas de 20 ml. La reacción se irradió a 100 °C en el microondas durante 15 minutos. Tras la finalización, la solución se acidificó con HCl (1 M en agua, 18 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo y una pequeña cantidad de 9:1 de CHCl₃:isopropanol. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró.

15 Parte B: La separación de fluidos supercríticos se usó para la purificación con una columna OJ-H 2,1 x 25 cm, 5 µM. La fase móvil usada era 3:7 de metanol/CO₂ con un caudal de 70 ml/min con un tiempo de realización de 7 minutos, para producir:

20 Isómero 1: Ácido *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (1,11 g, rendimiento del 32 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 479,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,00 - 7,75 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 4H), 1,71 - 1,54 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

25 Isómero 2: Ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (1,13 g, 32 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 479,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,1 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2, 1H), 8,04 - 7,83 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,53 (m, 6H). Actividad de rhSYK = +++

30 Ejemplos 33(1) - NA

cis-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico

35 Se disolvió ácido *cis*-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (15 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo (272 µl) y agua (54 µl). Se añadió hidróxido sódico (31 µl, 0,031 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, antes de congelarse y liofilizarse a sequedad para proporcionar *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 479,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06 - 7,73 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,89 - 5,60 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,91 - 1,54 (m, 9H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 33(1) - K

45 *cis*-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato potásico

50 Se disolvió ácido *cis*-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (15 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo (272 µl) y agua (54 µl). Se añadió hidróxido potásico (31 µl, 0,031 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, antes de congelarse y liofilizarse a sequedad para proporcionar *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato potásico. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 479,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,99 - 7,83 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,88 - 5,63 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,88 - 1,59 (m, 9H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 33(2) - NA

trans-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico

- 5 Se disolvió ácido *trans*-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (15 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo (272 μ l) y agua (54 μ l). Se añadió hidróxido sódico (31 μ l, 0,031 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, antes de congelarse y liofilizarse a sequedad para proporcionar *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 479,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,04 - 7,76 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21 - 1,96 (m, 3H), 1,90 - 1,63 (m, 4H), 1,62 - 1,42 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

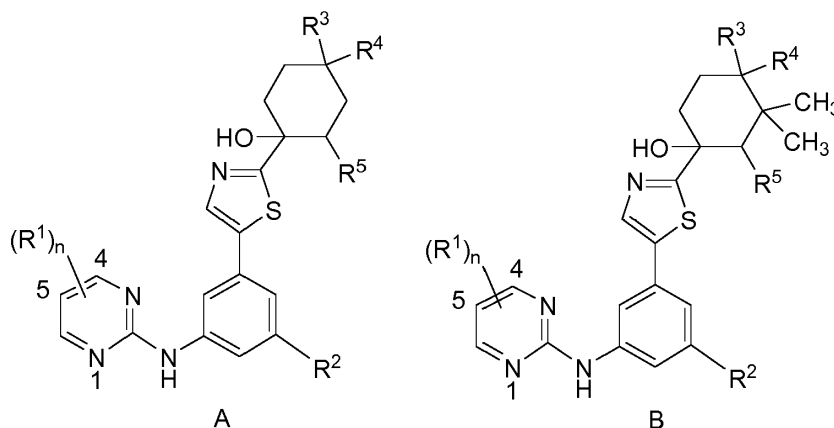
Ejemplos 33(2) - K

- 15 *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato potásico

- 20 Se disolvió ácido *trans*-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (15 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo (272 μ l) y agua (54 μ l). Se añadió hidróxido potásico (31 μ l, 0,031 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, antes de congelarse y liofilizarse a sequedad para proporcionar *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato potásico. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 479,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,02 - 7,78 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,81 - 1,60 (m, 4H), 1,57 - 1,42 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

Los compuestos en las siguientes Tablas 33A a 33D se prepararon de una manera análoga a la descrita en los Ejemplos 32-33.

- 30 TABLA 33-A



- 35 n es 1 o 2, y en las siguientes Tablas, a menos que se indique otra cosa, n es 1 y R¹ está unido en la posición 4 del anillo de pirimidina.

TABLA 33A

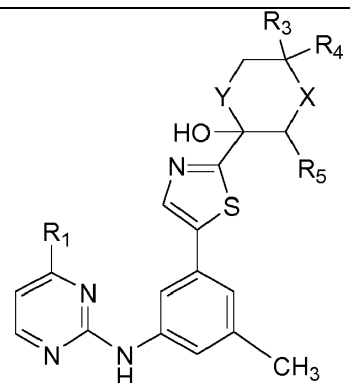
Ej.	R ¹	R ²	R ³ /R ⁴	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ + Obs.	Forma(s)
Fórmula A; R ⁵ = H						
33A-5	4-CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ Et	+++	507,2	Base Libre
33A-6	4-CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (cis)	+++	479,1	Base Libre
33A-7	4-CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ Et (trans)	+++	507,2	Base Libre
33A-8	4-CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (trans)	+++	479,1	Base Libre
33A-9	4-CF ₃	CH ₃	Ph/CO ₂ H	+++	555,2	Base Libre
33A-10	4-CF ₃	CH ₃	CH ₃ /CO ₂ Et (cis)	+++	521,1	Base Libre
33A-11	4-CF ₃	CH ₃	CH ₃ /CO ₂ Et (trans)	++	521,1	Base Libre
33A-12	4-CF ₃	CH ₃	CH ₃ /CO ₂ H (trans)	+++	493,1	Base Libre
33A-13	4-CF ₃	CH ₃	CH ₃ /CO ₂ H (cis)	+++	493,1	Base Libre

ES 2 609 040 T3

33A-14	4-CF ₃	CH ₃	CO ₂ Me/NHC(O)CH ₃	+++	550,1	Base Libre
33A-15	4-CF ₃	CH ₃	CO ₂ H/NHC(O)CH ₃	+++	536,1	Sal TFA
33A-16	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₂ CO ₂ H (trans)	+++	493	Sal formiato
33A-18	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	+++	507,2	Base Libre
33A-19	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₂ CH ₂ CO ₂ H (cis)	+++	507,2	Base Libre
33A-20	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₂ CH ₂ CO ₂ H (trans)	+++	507,2	Base Libre
33A-21	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₂ C H ₃	+++	535,2	Base Libre
33A-22	4-CF ₃	Cl	H/CO ₂ H (trans)	+++	499,1	Base Libre
33A-23	4-CF ₃	H	H/CO ₂ H (trans)	+++	465,0	Base Libre
33A-24	4-CF ₃	H	H/CO ₂ H (cis)	+++	465,0	Base Libre
33A-25	4-CF ₃	H	H/CO ₂ Et (cis)	+++	493,1	Base Libre
33A-26	4-CF ₃	H	H/CO ₂ Et (trans)	++	493,1	Base Libre
33A-27	4-CF ₃	H	CH ₃ /CO ₂ H (trans)	+++	479,1	Base Libre
33A-28	4-CF ₃	H	CH ₃ /CO ₂ H (cis)	+++	479,1	Base Libre
33A-29	4-iPr	CH ₃	H/CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cis)	++	509,2	Base Libre
33A-30	4-CH ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (cis)	+++	425,1	Base Libre
33A-31	4-CH ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (trans)	+++	425,1	Base Libre
33A-32	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₂ CO ₂ H (cis)	+++	439,1	Base Libre
33A-33	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₂ CO ₂ H (trans)	+++	439,0	Base Libre
33A-34	4-O-iPr	CH ₃	H/CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cis)	++	525,2	Base Libre
33A-35	4-OCH ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (cis)	+++	441,1	Base Libre
33A-36	4-OCH ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (trans)	+++	441,1	Base Libre
33A-37	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃ /CO ₂ H (cis)	+++	455,1	Base Libre
33A-38	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃ /CO ₂ H (trans)	+++	455,1	Base Libre
Fórmula B; R5 = H						
33A-54	CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (trans)	+++	507	Base Libre
33A-59	CF ₃	c-Pr	H/CO ₂ H (enantiómero 1)	+++	533,2	Base Libre
33A-60	CF ₃	c-Pr	H/CO ₂ H (enantiómero 2)	+++ , +++	533,2	Base Libre, Sal TFA
33A-61	CF ₃	c-Pr	H/CO ₂ CH ₃	+++	547,2	Base Libre
33A-62	CF ₃	c-Pr	H/CO ₂ H	+++	533,2	Sal TFA
33A-65	CF ₃	H	H/CO ₂ CH ₃	++	507,1	Base Libre
33A-66	CF ₃	H	H/CO ₂ H (cis, enantiómero 1)	+++	493	Base Libre
33A-67	CF ₃	H	H/CO ₂ H (cis, enantiómero 2)	+++	493	Base Libre
33A-68	CH ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (cis)	+++	452,1	Base Libre
33A-69	CH ₃	CH ₃	H/CO ₂ CH ₃ (cis)	+++	467,2	Base Libre
33A-70	c-Pr	CH ₃	H/CO ₂ CH ₃	+++	493,2	Base Libre
33A-71	c-Pr	CH ₃	H/CO ₂ H	+++	479,2	Base Libre
33A-72	OCH ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	469,1	Base Libre
33A-73	OCH ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	469,1	Base Libre
Fórmula B; R5 = CH₃						
33A-75	CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ H	+++	521	Base Libre
33A-76	CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	521	Base Libre
33A-77	CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	521	Base Libre
33A-78	CF ₃	CH ₃	H/CO ₂ H (isómero 3)	+++	521	Base Libre

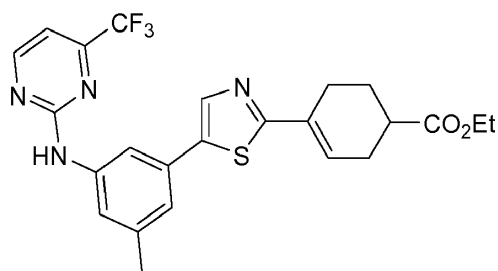
TABLA 33B

--

						
Ej.	X	Y	R ³ /R ⁴	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
R¹ = CF₃, R⁵ = H						
33B-1	Enlace	Enlace	H/CO ₂ H	+++	451,0	Sal amonio
33B-3	C(CH ₃) ₂	Enlace	H/CO ₂ H	+++	493	Base Libre
33B-4	C(CH ₃) ₂	Enlace	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	493	Base Libre
33B-5	C(CH ₃) ₂	Enlace	H/CO ₂ H (isómero 4)	+++	493	Base Libre
33B-6	C(CH ₃) ₂	Enlace	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	493	Base Libre
33B-7	C(CH ₃) ₂	Enlace	H/CO ₂ H (isómero 3)	+++	493	Base Libre
33B-8	C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H/CO ₂ H	+++	521	Base Libre
33B-9	C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	521	Base Libre
33B-10	C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	521	Base Libre
33B-11	C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 3)	+++	521	Base Libre
33B-12	C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 4)	+++	521	Base Libre
33B-13	CH(OCH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H	+++	509	Base Libre
33B-14	CH(OCH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (cis,cis)	+++	509	Base Libre
33B-18	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	493,1	Base Libre
33B-19	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	493,2	Sal TFA
33B-20	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 3)	+++ , +++	493,1	Base Libre, Sal TFA
33B-21	CH(CO ₂ H)	CH ₂	H/H	+++	479,1	Base Libre
33B-24	CH(iPr)	CH ₂	H/CO ₂ H	+++	521	Base Libre
33B-22	CH(iPr)	CH ₂	H/CO ₂ H (enantiómero 1)	+++	521	Base Libre
33B-23	CH(iPr)	CH ₂	H/CO ₂ H (enantiómero 2)	+++	521	Base Libre
33B-24	CH ₂	enlace	H/CO ₂ H	+++	465,0	Sal amonio
33B-25	CH ₂	enlace	H/CH ₂ CO ₂ H (trans, enantiómero 1))	+++	479	Base Libre
33B-26	CH ₂	enlace	H/CH ₂ CO ₂ H (cis, enantiómero 1)	+++	479	Base Libre
33B-27	CH ₂	enlace	H/CH ₂ CO ₂ H (trans, enantiómero 2)	+++	479	Base Libre
33B-28	CH ₂	enlace	H/CH ₂ CO ₂ H (cis, enantiómero 2)	+++	479	Base Libre
R¹ = CH₃, R⁵ = H						
33B-32	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	439,2	Base Libre
33B-33	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	439,2	Base Libre
33B-34	CH(iPr)	CH ₂	H/CO ₂ H	+++	467	Base Libre
33B-35	CH(iPr)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	467	Base Libre
33B-36	CH(iPr)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	467	Base Libre
33B-37	CH(Ph)	CH ₂	H/CO ₂ H	+++	501	Base Libre
R¹ = CF₃, R⁵ = CH₃						
33B-38	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	507	Sal TFA
33B-39	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	507	Base Libre
R¹ = CF₃, R⁵ = CH₂CH₃						
33B-40	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H	+++	521	Sal TFA
33B-41	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 1)	+++	521	Sal TFA
33B-42	CH(CH ₃)	CH ₂	H/CO ₂ H (isómero 2)	+++	521	Sal TFA

Ejemplo 34 (Referencia)

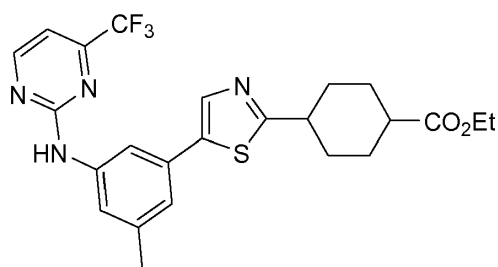
4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo



5 En un matraz que contenía 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo (**Ejemplo 32**, 0,18 g, 0,345 mmol) se añadió reactivo de Eaton (1,3 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se añadió gota a gota a bicarbonato sódico saturado. Después de agitar durante 2 minutos, la solución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para producir 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il] amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (0,14 g, rendimiento del 82 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 489,1. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J = 5,2$, 1H), 7,96 - 7,79 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 - 6,95 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,28 - 3,96 (m, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 1,95 - 1,70 (m, 1H), 1,39 - 1,17 (m, 3H). Actividad de rhSYK = ++

15 **Ejemplo 35**

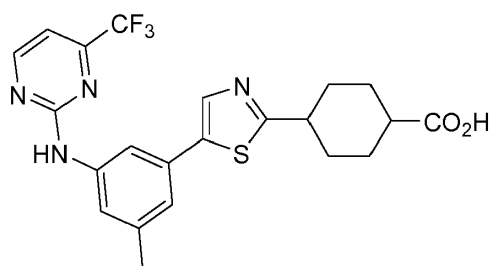
4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il] ciclohexanocarboxilato de etilo



20 A 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,31 mmol) se le añadió etanol (2 ml) y se burbujeó argón a través de la solución durante 5 minutos. Después, el matraz se purgó/cargó con argón tres veces. Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,33 mg) en el matraz y el matraz se purgó/lleó con argón tres veces. Se añadió un globo de hidrógeno en la parte superior del matraz y la reacción se purgó/cargó con argón tres veces. La reacción se agitó durante 72 horas. Tras la finalización, la reacción se filtró cuidadosamente a través de celite y el lecho de celite se lavó con metanol (70 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo (0,73 g, rendimiento del 49 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 491,1. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J = 5,3$, 1H), 7,96-7,73 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 - 6,92 (m, 2H), 4,24 - 3,99 (m, 2H), 3,23 - 3,02 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H) 2,32-2,21 (m, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,39 - 1,08 (m, 3H). Actividad de rhSYK = ++

35 **Ejemplo 36**

Ácido 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (sal HCl)



5 **Etapa 3:** A 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo (0,60 g, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (0,61 ml) se le añadió hidróxido potásico (1,2 ml, 1 M en metanol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la finalización, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con ácido clorhídrico (2 M en agua). La capa orgánica se secó a presión reducida para dar cloruro de 2-({3-[2-(4-carboxiciclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-1-ilo (0,060 g, rendimiento del 85 %). MS ESI: [M+H]⁺ m/z 463,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,2, 1H), 8,06 - 7,81 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, J = 5,8, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 4H), 1,82-1,61 (m, 3H), 1,55 - 1,33 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en los Ejemplos 34-36.

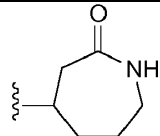
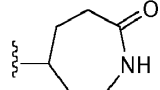
TABLA 36A

Ejemplo	R ¹	X	R ² /R ^{2'} o R ² +R ^{2'}	---	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ + Obs.	Forma(s)
R ³ = R ^{3'} = H							
36A-2	CH ₃	CHCO ₂ Et	H/H	individual	++	491,1	Base Libre
36A-4	H	CHCO ₂ H (trans)	H/H	individual	+++	449,1	Base Libre
36A-5	H	CHCO ₂ Me (trans)	H/H	individual	++	463,1	Base Libre
36A-8	CH ₃	CH ₂	=O	individual	+++	433,1	Base Libre
36A-10	CH ₃	CH ₂ CH ₂	=O	individual	+++	447,1	Base Libre

15

TABLA 36B

Ejemplo	R	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ + Obs.	Forma(s)
36B-1		+++	434,1	Base Libre
36B-3		+++	448,1	Base Libre

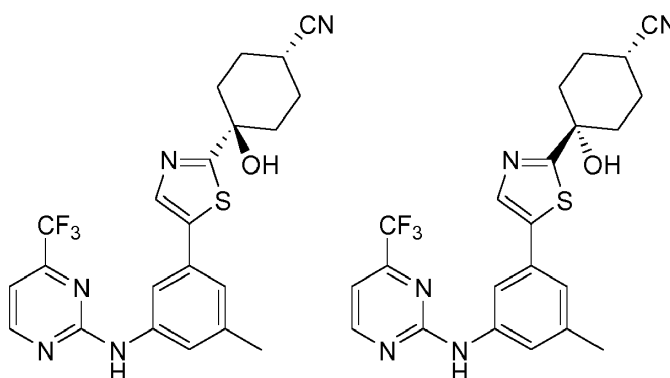
				
36B-4		+++	448,1	Base Libre

Ejemplos 37(1) y 37(2)

cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo

5

trans-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il] ciclohexanocarbonitrilo



10 En un matraz se añadió tetrahidrofurano (3,0 ml) y el matraz se enfrió a -78°C . Se añadió diisopropilamida de litio (1,0 ml, 1,78 mmol) y la mezcla se enfrió a -78°C . El **INTERMEDIO 4** (0,20 g, 0,60 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml) y se añadió en una porción a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se disolvió 4-oxociclohexanocarbonitrilo (0,073 g, 0,60 mmol) en THF (3,0 ml) y después se añadió durante un periodo de cinco minutos y después la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se usó cromatografía en columna para producir: *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo (0,72 g, 26 %) Análisis para el isómero *cis*: MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 460,1. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,99 - 1,72 (m, 8H). Actividad de rhSYK = +++

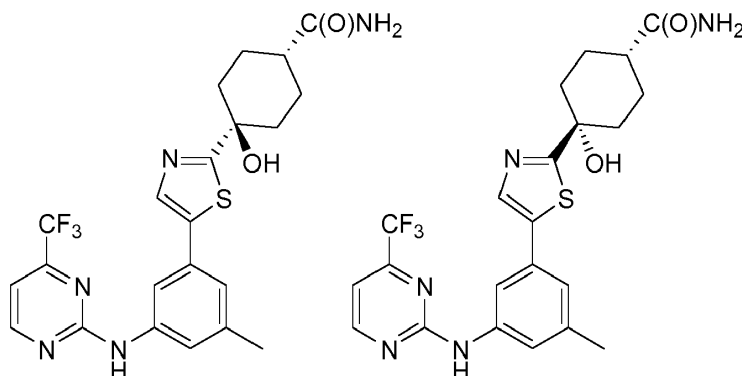
15 *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo (0,78 g, 29 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 460,1. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 4,9$, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 38(1) y 38(2)

trans-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida

cis-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida

30



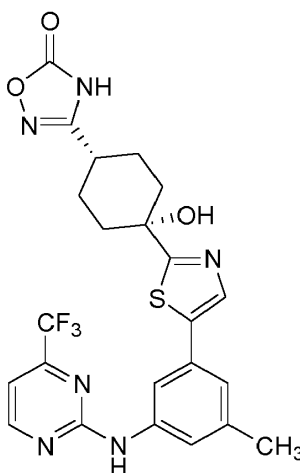
A *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo (0,78 g, 0,17 mmol) se le añadió DMSO (1,4 ml). Se añadieron carbonato potásico (0,13 mg, 0,92 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (0,17 ml, 1,70 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C. Tras la finalización, la solución se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-100 % con agua durante

5 12 minutos con un tampón de ácido trifluoroacético al 0,05 %) para producir *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (0,040 g, 49 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 478,1. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, $J = 5,3$, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22 - 6,90 (m, 2H), 2,57 - 2,40 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,00 - 1,69 (m, 6H). Actividad de rhSYK = +++

10 De una manera análoga a la que se ha descrito anteriormente, se preparó *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida en forma de la base libre. $[M+H]^+$ Observado: 478,1, Actividad de rhSYK: +++

Ejemplo 39

15 3-{*cis*-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



20 **Etapa 1:** Se recogieron ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (500 mg, 1,05 mmol), cloruro de amonio (112 mg, 2,09 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (795 mg, 2,09 mmol), y diisopropiletilamina (730 μ l, 4,18 mmol) en dimetilformamida (4,2 ml) en una atmósfera de argón. El recipiente se cerró herméticamente y se agitó a 65 °C durante 4 horas. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado

25 resultante se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y éter dietílico y se secaron al vacío durante una noche para proporcionar *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (437,6 mg, 0,916 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 478,1.

30 **Etapa 2:** En un recipiente seco, el producto de la Etapa 1 (350 mg, 0,733 mmol) se recogió en diclorometano (4,9 ml) y tetrahidrofurano (2,4 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió hidróxido (metoxicarbonil-sulfamoil)trietilamonio, sal interna (218 mg, 0,916 mmol), y la mezcla resultante se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se añadió otra porción de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna (218 mg, 0,916 mmol), y la mezcla resultante se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con

35 agua y se concentró directamente. La purificación por HPLC de fase inversa (agua-acetonitrilo, modificador de ácido trifluoroacético) proporcionó *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-carbonitrilo (28,6 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 8,5 %) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 460,1.

40 **Etapa 3:** El producto de la Etapa 2 (25 mg, 0,054 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (18,90 mg, 0,272 mmol), y carbonato potásico (41,4 mg, 0,299 mmol) se recogieron en etanol (0,5 ml) en una atmósfera de argón. El recipiente se cerró herméticamente y se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró directamente, y los sólidos se recogieron en tetrahidrofurano (0,5 ml). Se añadió trietilamina (22,8 μ l, 0,163 mmol), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió carbonildimidazol (13,2 mg, 0,082 mmol), y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con ácido trifluoroacético y se diluyó con 1 ml de DMSO. La mezcla resultante se filtró y se sometió directamente a HPLC de fase inversa (agua-acetonitrilo, modificador de ácido trifluoroacético). Esta purificación proporcionó el compuesto del título (14,7 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 519,1. 1H RMN (500 MHz, dmsO) δ 12,23 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,8$, 1H), 7,94 (d, $J = 10,8$, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 - 1,79

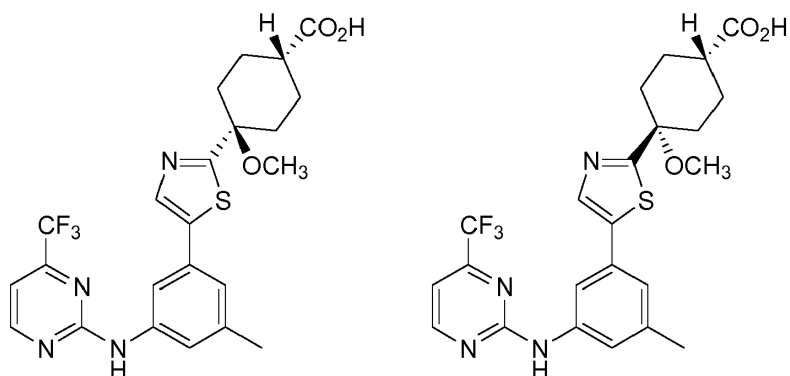
50 (m, 8H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 40(1) y 40(2)

Trifluoroacetato de 2-({3-[2-(*cis*-4-Carboxi-1-metoxiciclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-1-io

5

Trifluoroacetato de 2-({3-[2-(*trans*-4-Carboxi-1-metoxiciclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-1-io



10

Etapa 1: A una solución de 4-[5-(3-((*tert*-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (0,148 g, 0,24 mmol) y DMF (1,2 ml) se le añadió yodometano (0,042 g, 0,29 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (0,011 g, 0,27 mmol) y la reacción se dejó calentar durante una noche. A la mañana siguiente, se añadió yodometano (1,14 g, 8,03 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico en aceite mineral (60 %, 0,011 g, 0,27 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se completó después del calentamiento. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con metanol y después agua. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice se usó para producir 4-[5-(3-((*tert*-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metoxiciclohexanocarboxilato de etilo. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 621,2.

15

20

Etapa 2: Al producto de la Etapa 1 (0,15 g, 0,243 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,48 g, 12,98 mmol) y la reacción se agitó hasta que estuvo completa. La reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 4-metoxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 521,2.

25

Etapa 3: Al producto de la Etapa 2 (0,13, 0,24 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido potásico (1 M en agua, 0,24 ml, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (2 N en agua) y la solución se extrajo 3 veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se sometió a purificación por cromatografía de fluidos supercríticos con una columna OJ-H 2,1 x 25 cm, 5 μ m. La fase móvil era 2:8 de metanol/CO₂ con un caudal de 70 ml/min con un tiempo de realización de 12 minutos, para producir:

30

Trifluoroacetato de 2-({3-[2-(*cis*-4-Carboxi-1-metoxiciclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-1-io (0,03 g, rendimiento del 19 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 493,1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, J = 4,9, 1H), 3,27, (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,96 (m, 8H). Actividad de rhSYK = +++.

35

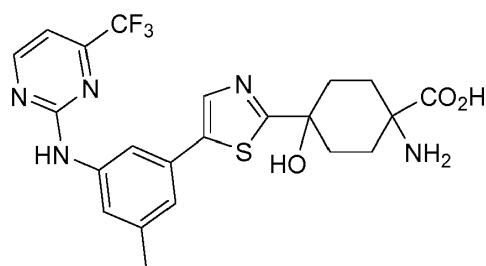
Trifluoroacetato de 2-({3-[2-(*trans*-4-Carboxi-1-metoxiciclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-1-io (0,02 g, rendimiento del 15 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 493,1. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,0, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,64 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 8H). Actividad de rhSYK = +++.

40

Ejemplo 41

Ácido 1-amino-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

45



Etapa 1: Se disolvió ácido 1-[[9H-fluoren-9-ilo]carbonil]amino-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (0,079 g, 0,11 mmol) en DMF (1,0 ml). Se añadió piperidina (0,086 g, 1,01 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa para producir ácido 1-amino-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (0,005 g, 0,01 mmol) en forma de su sal TFA. MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 494,1. 1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, $J = 4,9$, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 2H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 - 2,07 (m, 4H), 2,05 - 1,89 (m, 2H).

Actividad de rhSYK = +++. El material de partida se preparó generalmente siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 32 y 33 usando ácido 1-[[9H-fluoren-9-ilmeto]carbonil]amino-4-oxociclohexanocarboxílico disponible en el mercado.

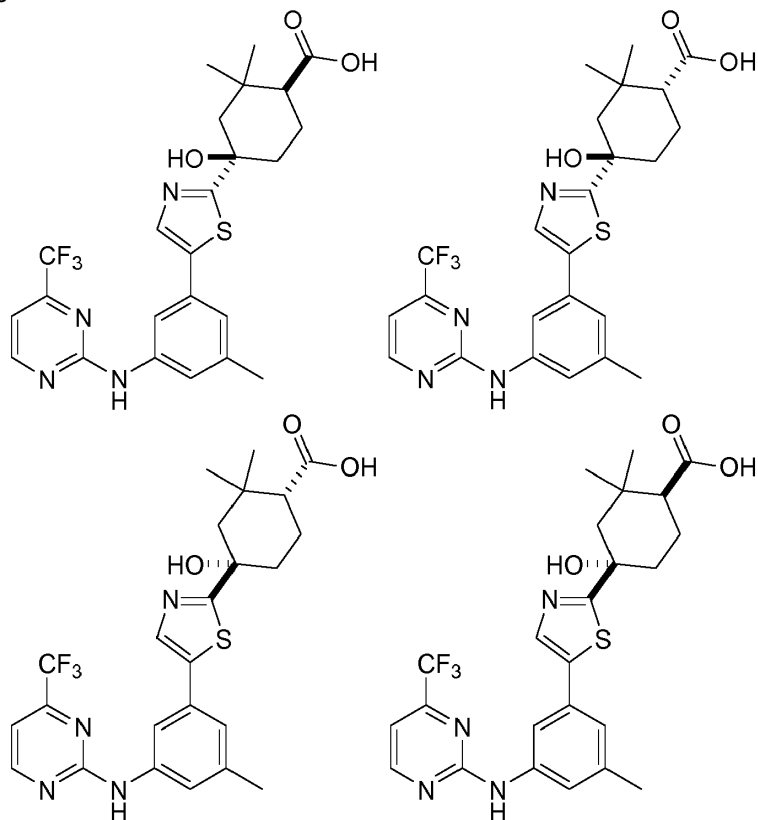
15 Ejemplos 42(1) y 42(2) y 42(3) y 42(4)

ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

ácido (1*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

ácido (1*S*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

ácido (1*R*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico



25

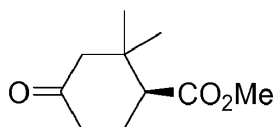
Método 1

Se enfrió diisopropilamida de litio (1,31 M, 10,0 ml, 13,1 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió en porciones N-[3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**INTERMEDIO 4**, 2,0 g, 5,95 mmol) en THF (20 ml). Mientras se agitaba a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió más cantidad de diisopropilamida de litio (1,31 M, 4,55 ml, 5,95 mmol). En un matraz separado, se enfrió diisopropilamida de litio (1,31 M, 10,0 ml, 13,1 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió ácido 2,2-dimetil-4-oxociclohexanocarboxílico (2,02 g, 11,9 mmol) en THF (20 ml). La solución resultante del anión de carboxilato se transfirió mediante una cánula a la solución de anión de tiazol que se ha preparado previamente, manteniendo una temperatura interna de la reacción por debajo de $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, después se añadió metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con MTBE (2 x). Las capas se separaron y la porción acuosa se acidificó a $\text{pH} = 3$ con HCl acuoso 2 N y después se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. Después, la espuma se purificó y los enantiómeros se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos (MeOH al 30 %:CO₂) para dar ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (**Ejemplo 42(1)**, 12,9 g, 25,5 mmol, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 507,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 - 11,86 (s a, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 12,7$, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,64 (d, $J = 13,8$, 1H), 1,57 (d, $J = 13,1$, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++.

Se prepararon ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico, ácido (1S,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico y ácido (1R,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (**Ejemplos 42(2), 42(3), 42(4)**) de una manera análoga a la que se ha descrito anteriormente para el isómero (1S,4R). MS ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 507, Actividad de rhSYK: +++

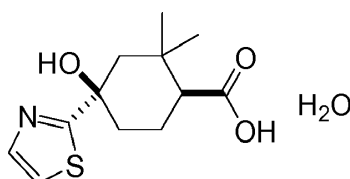
Método 2 para la preparación del Ejemplo 42(1)

30 Etapa 1: (1S)-2,2-Dimetil-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo



Se disolvieron cetorreductasa dependiente de NADPH KRED-119 (668 mg, 3 % p/p, disponible en Codexis, Inc., Redwood City, CA), NADP (668 mg, 3 % p/p), glucosa deshidrogenasa CDX-901 (668 mg, 3 % p/p, disponible en Codexis, Inc., Redwood City, CA) y D-(+)-glucosa (11,16 g, 61,9 mmol) en una solución de tampón $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ (acuosa 0,1 M, $\text{pH} = 6,8$, 445 ml) a temperatura ambiente. En un matraz separado, se disolvió 2,2-dimetil-4-oxociclohexano-carboxilato de metilo racémico (**INTERMEDIO 24**, 22,26 g, 113 mmol) en DMSO (6 ml) y la solución resultante se añadió a la solución tamponada con $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ que se ha descrito anteriormente. El pH de la mezcla combinada se ajustó a 6,9 con una solución acuosa 17,6 M de NaOH y la mezcla de reacción se agitó durante 19 h a $\text{pH} 6,9$. El pH se ajustó a 4 usando una solución (ac.) 11,7 M de HCl y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se añadieron MTBE (100 ml), 2-propanol (100 ml) y cloruro sódico (40,0 g). Las fases se separaron y la capa orgánica se filtró a través de una capa de Solka Flocc 200. La capa acuosa y la capa acuosa residual del filtrado se combinaron y después se extrajeron con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta 100 ml, y se trataron dos veces con bisulfito sódico (7,03 g, 67,6 mmol) y agua (100 ml), cada vez la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min. La fase acuosa combinada se trató con carbonato potásico (22,0 g, 159,2 mmol) y después se diluyó con MTBE (100 ml) y las capas se separaron. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar 4-oxociclohexanocarboxilato de (1S)-2,2-dimetilo (9,66 g, 96,2 % de e.e.) en forma de un aceite. MS ESI: $\text{M}^+ m/z$ 184. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (s, 3H), 2,62 (t, $J = 6,6$, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,44 (dd, $J = 13,7, 1,8$, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (d, $J = 13,7$, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

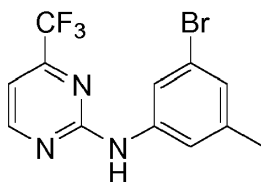
Etapa 2: Ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-il) ciclohexanocarboxílico hidrato



55

A una solución de (1*S*)-2,2-dimetil-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo (10 g, 54,28 mmol) en THF (16,3 g) se le añadió más cantidad de THF (184 ml) seguido de tiazol (6,93 g, 81,42 mmol). Después, la solución resultante se enfrió a -78 °C. Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (9,24 g, 65,14 mmol) durante 24 minutos y la mezcla resultante se maduró a -78 °C durante 5 minutos. Se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 20,05 g, 71,98 mmol) a la subsuperficie de mezcla durante 4 horas y la mezcla se maduró durante 15 min. Se añadió hidróxido sódico (solución acuosa 1 M, 54,3 ml, 54,3 mmol) seguido de MTBE (54 ml) y la mezcla se calentó a 20 °C. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa semisaturada de cloruro sódico (54 ml) dando como resultado una solución de color amarillo claro de (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo, que después se concentró al vacío parcial hasta un bajo volumen. Se añadió metanol (124 ml) y la solución se concentró para dar un aceite al vacío parcial. La solución después se diluyó con metanol (124 ml) y se calentó a 40 °C. Se añadió una solución de hidróxido sódico 1 M (92 ml, 92,0 mmol) durante 5 minutos y la mezcla resultante calentó a 50 °C y después se maduró durante 16 horas antes de enfriarse a 20 °C. La solución se lavó tres veces con diclorometano (124 ml, 62 ml, 62 ml) y la solución acuosa de metanol del producto se cristalizó mediante la adición de HCl acuoso 6 M (15,3 ml, 92 mmol) durante 30 min. La suspensión se maduró durante 2 horas y después la mezcla se concentró al vacío parcial hasta un volumen total de 124 ml. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua-metanol (1:1 v:v, 62 ml) y después agua (62 ml) para dar el compuesto del título (11,44 g, 41,86 mmol, 99,9 % de e.e.) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS ESI : [M+H]⁺+256,1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,89-12,09 (s a, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,36 (s a, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 3H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Etapas 3: *N*-(3-bromo-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



A una solución de 3-bromo-5-metilaniлина (45,77 g, 246 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadieron secuencialmente 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (53,9 g, 295 mmol) y ácido metanosulfónico (28,4 g, 295 mmol). La solución resultante se calentó a 105 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió, se diluyó con agua (500 ml) y se ajustó a pH 14 mediante la adición de una solución acuosa concentrada de hidróxido sódico (26,6 g de una solución que contenía 320 mmol de hidróxido sódico). La solución resultante se extrajo con MTBE (500 ml), las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó posteriormente con agua (300 ml) y después con una solución saturada al 50 % de salmuera (200 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para dar 200 ml que dan como resultado la cristalización del producto. A la suspensión se le añadió heptano (660 ml) durante 40 minutos seguido de una maduración de 2 h a 20 °C. El sólido se aisló por filtración, se lavó con heptano (200 ml) y se secó en un horno vacío a 40 °C durante una noche para proporcionar el compuesto del título (69,5 g, 209 mmol) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 334,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,30 (s, 2 H); 7,10-7,06 (m, 2 H); 2,36 (s, 3 H).

Etapas 4. Ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

Una mezcla del producto de la Etapa 2 (8,5 g, 31,2 mmol), el producto de la Etapa 3 (11 g, 33,4 mmol), acetato de paladio (II) (0,15 g, 0,68 mmol), ácido pivalico (3,5 g, 35,3 mmol), carbonato potásico (15,1 g, 109 mmol) y diadamantil *n*-butil fosfina (0,74 g, 2,1 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió dimetil acetamida (60 ml) y la suspensión se purgó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 horas, se enfrió y se vertió en agua (90 ml) y MTBE (40 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con MTBE (2 x). La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N a pH <1 y se extrajo con MTBE (1 x). La fase orgánica se lavó con agua (2 x) después se eliminó por destilación MBTE para concentrar la solución. Al residuo se le añadió acetonitrilo dando como resultado la cristalización del compuesto del título, que se aisló por filtración y se secó al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en MeCN:THF (3:1) para dar ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (11,9 g, 23,4 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 507,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 - 11,95 (s a, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 4,7, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 12,7, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,65 (d, *J* = 13,8, 1H), 1,59 (d, *J* = 13,1, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). Actividad de rhSYK: +++

Ejemplo 42(1)-Na

(1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico

Método 1

5 Se disolvió ácido (1*S*,4*R*)-4-Hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (9,8 mg, 0,019 mmol) en acetonitrilo (20 μ l) y agua (20 μ l). Se añadió hidróxido sódico (19 μ l, 0,019 mmol), y la mezcla se calentó a 35 °C durante 10 min. La mezcla se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua, se congeló hasta un sólido, y se liofilizó a sequedad para proporcionar (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico.

10 Método 2

Se disolvió ácido (1*S*,4*R*)-4-Hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (7,15 g, 14,12 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). Se añadió hidróxido sódico (10 M, 1,383 ml, 13,83 mmol), y la mezcla se maduró durante 15 minutos. Se añadió lentamente acetato de etilo (50 ml) durante 45 minutos y la mezcla se maduró durante 1 h a 20 °C. Se añadió una alícuota adicional de acetato de etilo (25 ml) y se retiraron 55 ml de disolvente al vacío. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (35 ml). El sólido se secó al vacío a 70 °C para proporcionar el compuesto del título (7,02 g, 13,28 mmol).

15 MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 507,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,82 (s a, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 4H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 42(1)-K

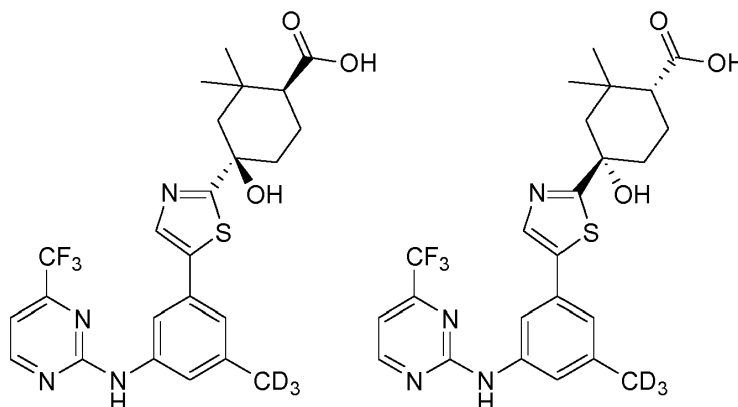
25 (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato potásico

Se disolvió ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (9,8 mg, 0,019 mmol) en acetonitrilo (20 μ l) y agua (20 μ l). Se añadió hidróxido potásico (19 μ l, 0,019 mmol), y la mezcla se calentó a 35 °C durante 10 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se congeló hasta un sólido, y se liofilizó a sequedad para proporcionar (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato potásico. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 507,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, *J* = 13,8, 5H), 1,54 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 43(1) y 43(2)

40 Ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

Ácido (1*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico



45 **Etapla 1:** Una solución de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (5 g, 19,23 mmol) en THF (48 ml) se enfrió a 0 °C y se purgó con argón. Se añadió gota a gota deuteruro de litio y aluminio en THF (1 M, 11,54 ml, 11,54 mmol), mediante un embudo de adición, durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente sulfato sódico decahidrato hasta que la mezcla dejó de burbujear. Los sólidos se retiraron por filtración y la solución se concentró para proporcionar (3-bromo-5-nitrofenil)(²H₂)metanol en bruto (3,7 g, 15,81 mmol, 82 %) en forma de un sólido de color pardo claro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,56 (s, 1H).

Etapa 2: Una solución de (3-bromo-5-nitrofenil)(²H₂)metanol (3,7 g, 15,81 mmol) y Et₃N (3,31 ml, 23,71 mmol) en DCM (79 ml) se enfrió a 0 °C y se purgó con argón. Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (1,478 ml, 18,97 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (3-bromo-5-nitrofenil)(²H₂)metilo (3,5 g, 11,21 mmol, 70,9 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

Etapa 3: Una solución de metanosulfonato de (3-bromo-5-nitrofenil)(²H₂)metilo (2 g, 6,41 mmol) en THF (16 ml) se enfrió a 0 °C y se purgó con argón. Se añadió gota a gota deuterio de litio y aluminio 1 M en THF (3,20 ml, 3,20 mmol) mediante un embudo de adición durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadió sulfato sódico decahidrato molido hasta que la mezcla paró de burbujear. Los sólidos se filtraron y la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para proporcionar 1-bromo-3-(²H₃)metil-5-nitrobenzoceno (400 mg, 1,826 mmol, 28,5 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H).

Etapa 4: A una solución de 1-bromo-3-(²H₃)metil-5-nitrobenzoceno (390 mg, 1,780 mmol) en EtOH anhidro (11,10 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (1707 mg, 7,57 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7-8 mediante la adición de carbonato sódico acuoso saturado antes de extraerse con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-bromo-5-(²H₃)metil-anilina en bruto (321 mg, 1,698 mmol, 95 %). MS ESI: [M + H]⁺ m/z 191,0,

Etapa 5: Una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (204 µl, 1,687 mmol), 3-bromo-5-(²H₃)metil-anilina (319 mg, 1,687 mmol) y AcOH (101 µl, 1,687 mmol) se disolvieron en dioxano (4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para proporcionar N-[3-bromo-5-(²H₃)metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (320 mg, 0,955 mmol, 56,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 335,0.

Etapa 6: Un vial se cargó con N-[3-bromo-5-(²H₃)metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (0,3 g, 0,895 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,250 g, 0,985 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,022 g, 0,027 mmol), acetato potásico (0,264 g, 2,69 mmol) y DMSO (1,8 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar N-[3-(²H₃)metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina en bruto (284 mg, 0,706 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 383,1.

Etapa 7: Un vial se cargó con N-[3-(²H₃)metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (50 mg, 0,131 mmol), **INTERMEDIO 25** racémico (7 mg, 0,131 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,99 mg, 6,54 µmol), X-phos (6,24 mg, 0,013 mmol) y carbonato de cesio (85 mg, 0,262 mmol). Se añadieron dioxano (500 µl) y agua (50 µl). La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C en una atmósfera de argón durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 10-80 % en hexanos) para proporcionar (4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il}ciclohexanocarboxilato de metilo (35 mg, 0,067 mmol, 51,1 %). MS ESI: [M + H]⁺ m/z 524,2,

Etapa 8: Un vial para microondas se cargó con cis-metil-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il}ciclohexanocarboxilato racémico (35 mg, 0,067 mmol), MeOH (400 µl) y NaOH (134 µl, 0,134 mmol). La suspensión resultante se irradió en un microondas a 100 °C durante 78 minutos. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 1 M, se diluyó con agua e IPA al 10 %/CHCl₃. La capa acuosa se extrajo con IPA al 10 %/CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido cis-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il}ciclohexanocarboxílico racémico (29 mg). La mezcla racémica se purificó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (MeOH al 30 %:CO₂) para dar ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il}ciclohexanocarboxílico (8,9 mg, 0,017 mmol, 29 %, actividad de rhSYK = +++) y ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-(²H₃)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il}ciclohexanocarboxílico (9,8 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 32,7 %). MS ESI: [M + H]⁺ m/z 510,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,8, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (d, J = 4,8, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,16 (d, J = 12,7, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,72-1,53 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++)

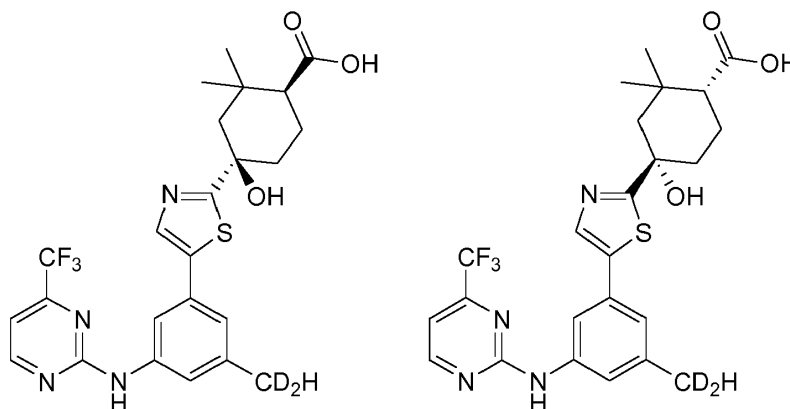
Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 43:

Ejemplo	Estructura	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
43-1		+++	482,1	Base Libre

Ejemplos 44(1) y 44(2)

5 Ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-(²H₂)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]-ciclohexano-carboxílico

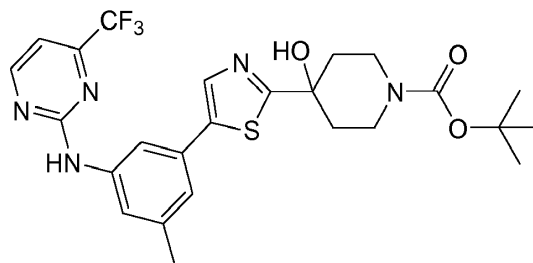
10 Ácido (1*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-(²H₂)metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-carboxílico



15 Los compuestos del título se prepararon en forma de la base libre de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 43 usando LiAlH₄ en la etapa 3. Para ambos compuestos [M+H]⁺ Observado: 509,1 y Actividad de rhSYK: +++

Ejemplo 45

20 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 A -78 °C, se añadió el **INTERMEDIO 4** (200 mg, 0,595 mmol) en THF (3,0 ml) a LDA (892 µl, 1,784 mmol) y la reacción se maduró durante 10 min seguido de la adición de 4-oxo-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (474 mg, 2,379 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a -20 °C durante 4 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó, se filtró y el disolvente se redujo por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en DCM) para dar

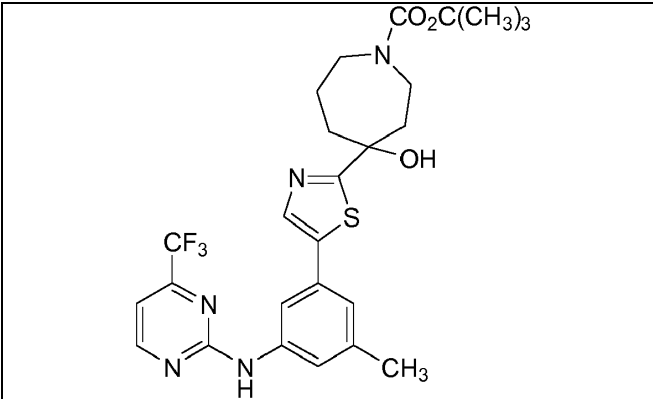
30 260 mg (0,485 mmol, 82 %) 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 536,2. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,81 (s ap., 2H); 7,74 (s a, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,00 (d,

$J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H); 4,0 (s a, 2H); 3,28 (s a, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,09 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 1,41 (s, 9H). rhSYK = ++

Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon en forma de la base libre de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 45:

5

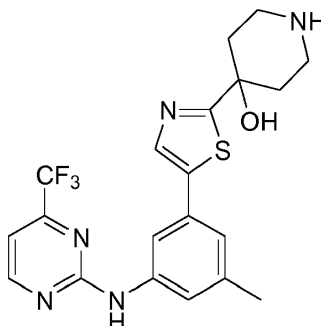
TABLA 45



Ej.	Estructura	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.
45-1	Enantiómero 1	++	550,2
45-2	Enantiómero 2	++	550,2

Ejemplo 46

10 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol



15 A 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,093 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron 144 ul de TFA (20 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. A la mezcla se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó, se filtró. El disolvente se redujo al vacío para dar 40 mg (0,092 mmol, 98 %) de 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 436,2. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,81 (d, $J = 4,7 \text{ Hz}$, 1H); 7,93 (m, 2H), 7,44 (s, 1H); 7,25 (d, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 1H); 7,13 (s, 1H); 5,97 (s a, 1H), 2,78-2,98 (m, 4H); 2,29 (s, 3H); 1,93-1,98 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

25 Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a la descrita en los Ejemplos 45/46:

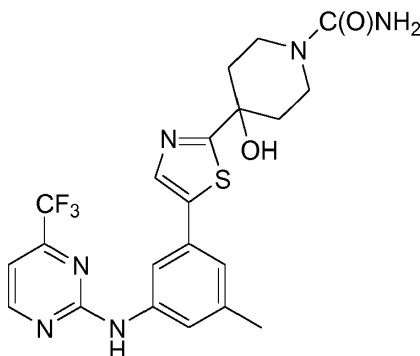
25

TABLA 46

Ej.	R	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
46-1	CF ₃	+++	504,1	Base Libre
46-2	CO ₂ CH ₃	+++	494,1	Base Libre

Ejemplo 47

5 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida

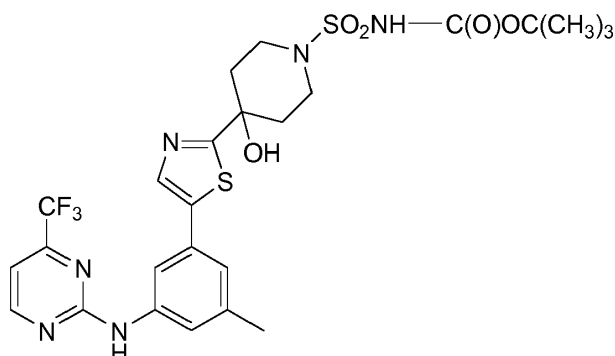


10 A 15 mg (0,034 mmol) de 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol en THF/Agua (3:1, 1 ml) se le añadieron 4,2 mg (0,052 mmol, 1,5 equiv.) de cianato potásico y ácido clorhídrico 2 N (22 μ l, 1,3 equiv.). La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h y después se añadieron 1,5 equiv. más de cianato potásico y 1,5 equiv. de HCl, y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para dar 12 mg (0,025 mmol, 73 %) de 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 479,2. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,10 (m, 2H); 3,91 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,16 (m, 2H); 1,83 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

20

Ejemplo 48 (Referencia)

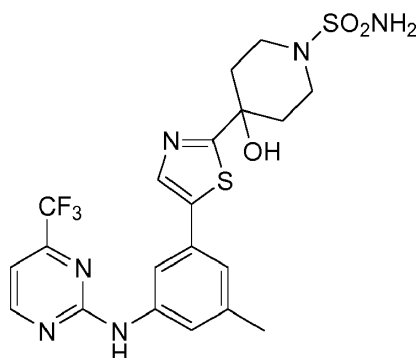
25 ((4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)sulfonil)carbamato de *terc*-butilo



A 0 °C se le añadió isocianato de clorosulfonilo (14,95 µl, 0,172 mmol) en DCM (0,6 ml) a *tert*-butanol (16,47 µl, 0,172 mmol), después de agitar durante 30 min, se añadieron 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol (50 mg, 0,115 mmol) y trietilamina (48,0 µl, 0,344 mmol) y la reacción se maduró durante 20 min y se eliminó el baño de hielo. Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción en bruto se sometió directamente a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar 58 mg (0,094 mmol, 82 %) (4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]sulfonil)carbamato de *tert*-butilo. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 615,1. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,01 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 3,81 (d, *J* = 12 Hz, 2H); 3,47 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,25 (m, 2H); 2,00 (d, *J* = 12 Hz, 2H); 1,50 (s, 9H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 49

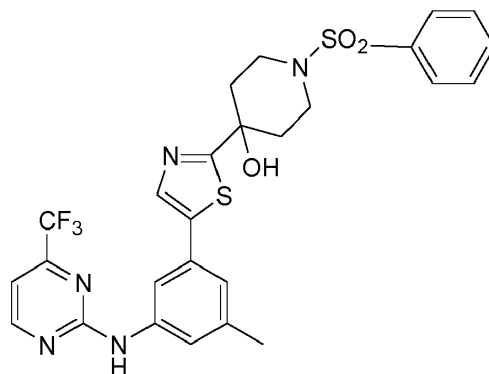
4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-sulfonamida



A una solución de (4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]sulfonil)carbamato de *tert*-butilo (45 mg, 0,073 mmol) en DCM (0,7 ml) se le añadió TFA (0,120 ml, 1,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 min, y después se añadió más cantidad de TFA (0,120 ml, 1,5 mmol). Después de 90 min la mayor parte de los volátiles se retiraron por flujo de N₂ y vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-sulfonamida (31 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 82 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 515,2. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,00 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 3,59 (d, *J* = 12 Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,26 (m, 2H); 1,94 (d, *J* = 12 Hz, 2H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 50

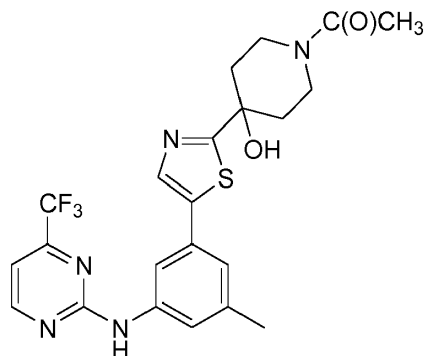
4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-ol



Se disolvió 4-[5-(3-Metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol (Ejemplo 46, 50 mg, 0,115 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropilamina (50 µl, 0,287 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (29 µl, 0,230 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío en un Genevac. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC (CH₃CN al 48-82 %:H₂O) para proporcionar 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-ol. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 576,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,7, 10,3 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,54 - 2,37 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (t, *J* = 16,1 Hz, 2H), 1,80 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H). Actividad de rhSYK = ++

Ejemplo 51

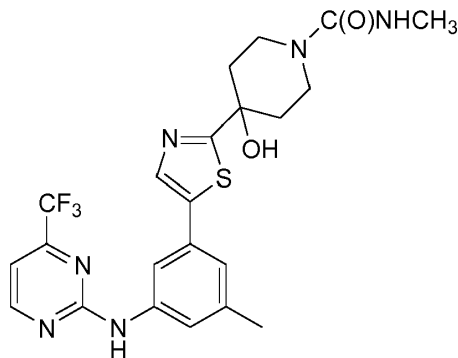
1-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}etanona



5

A una mezcla de ácido acético (9 μ l, 0,15 mmol) y Si-carbonil diimidazol (266 mg, 0,287 mmol) se le añadió una solución de 4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol (**Ejemplo 46**, 50 mg, 0,115 mmol) y hidroxibenzotriazol (26 mg, 0,17 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilformamida, y la suspensión resultante se agitó en un bloque Bohdan durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC (CH₃CN al 30-64 %:H₂O) para proporcionar 1-{4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}etanona. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 478,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,25 - 3,99 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H). Actividad de rhSYK = +++

15

Ejemplo 5220 4-hidroxi-*N*-metil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida

Se disolvió 4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-ol (**Ejemplo 46**, 50 mg, 0,115 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (30 μ l, 0,172 mmol) y isocianato de metilo (7 μ l, 0,130 mmol). La solución se agitó durante una noche a ta, y después se concentró al vacío en un Genevac. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC (CH₃CN al 30-64 %:H₂O) para proporcionar 4-hidroxi-*N*-metil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida (36 mg, 0,073 mmol). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 493,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H) (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 14,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H). Actividad de rhSYK = +++

30

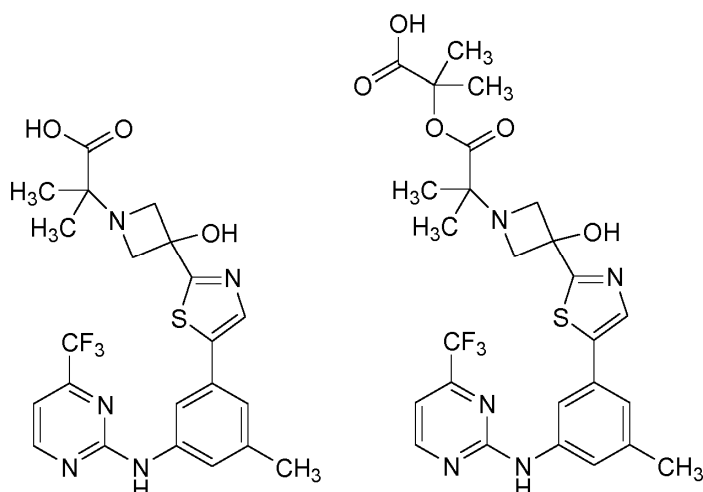
Ejemplos 53(1) y 53(2)

35

Ácido 2-{3-Hidroxi-3-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-1-il}-2-metilpropanoico

40

Ácido 2-[(2-{3-Hidroxi-3-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azetidín-1-il}-2-metilpropanoil)oxi]-2-metilpropanoico



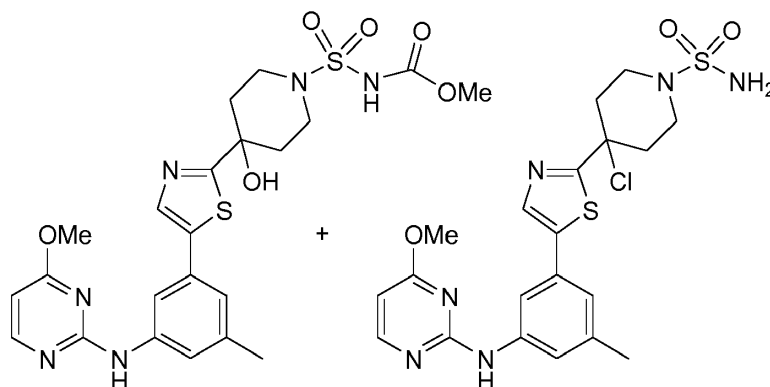
Una solución de 3-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]azetidino-3-ol (50 mg, 0,123 mmol), ácido 2-bromo-2-metil propiónico (20,5 mg, 0,123 mmol), y trietilamina (0,043 ml, 0,307 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se calentó en un microondas durante 100 min durante 5 min. Se añadió una cantidad adicional de ácido 2-bromo-2-metil propiónico (8 mg, 0,048 mmol), trietilamina (0,060 ml, 0,428 mmol), y tetrahidrofurano (1 ml) y la reacción se calentó en un horno microondas durante 10 min más. La reacción se concentró y después se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 15 % al 50 % en agua). Las fracciones que contenían los productos deseados se liofilizaron para proporcionar:

Ácido 2-{3-Hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]azetidino-1-il}-2-metilpropanoico (**Ejemplo 53(1)**, 32,5 mg). MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 494,1. 1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,30 (s, 1 H); 8,85 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 8,19 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,47 (s, 1 H); 7,29 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 7,22 (s, 1 H); 4,82-4,50 (m, 2 H); 4,33-4,11 (m, 2 H); 2,33 (s, 3 H); 1,53 (s, 6 H). Actividad de rhSYK = +++ Ácido 2-[(2-{3-Hidroxi-3-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]azetidino-1-il}-2-metilpropanoil)oxi]-2-metilpropanoico (**Ejemplo 53(2)**, 8 mg). MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 580,2. 1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,29 (s, 1 H); 8,83 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,81 (s, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 7,29 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H); 7,21 (s, 1 H); 4,83 (s a, 1 H); 4,72-4,41 (m, 2 H); 4,34-4,12 (m, 1H); 2,32 (s, 3 H); 1,52 (s a, 12 H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 51(4)(Referencia) y 54(2)(Referencia)

{[4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil} carbamato de metilo

4-Cloro-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-sulfonamida



A isocianato de clorosulfonilo a 0 °C (16,38 μ l, 0,189 mmol) en diclorometano se le añadió metanol (7,63 μ l, 0,189 mmol). Después de agitar durante 30 min, a la mezcla se le añadieron 4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-ol (50 mg, 0,126 mmol) y trietilamina (52,6 μ l, 0,377 mmol). La reacción se maduró durante 20 min, el baño de hielo se eliminó, y se agitó durante 3 h. El análisis por LCMS indica la formación de producto. El material se sometió directamente a cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-100 % de 10:1 de acetato de etilo:metanol en hexanos) para proporcionar:

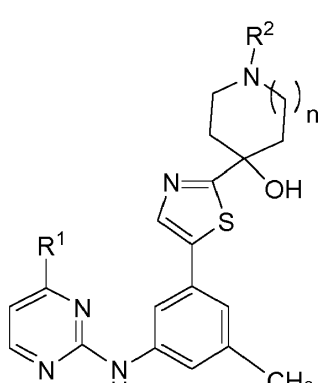
{[4-hidroxi-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil}carbamato de metilo (7 mg, 0,013 mmol, 10 %). MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 535,1. 1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ 8,09 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,73 (m, 3H); 3,34 (m, 2H); 3,19 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,25 (m, 2H); 1,90 (m, 2H). Actividad de rhSYk = +++

5 4-Cloro-4-(5-{3-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-sulfonamida (18 mg, 0,036 mmol, 28 %). MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 495,2. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,09 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,89 (s, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,09 (s, 1H); 6,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,19 (m, 2H); 1,94 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

10 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en los Ejemplos 47-54 para urea *N,N*-disustituída (Ejemplo 47), *t*-butil carbamato de sulfamoilo disustituído (Ejemplo 48), diamida sulfúrica *N,N,N'*-trisustituída (Ejemplo 49), sulfonamida *N,N*-disustituída o ácido sulfámico (Ejemplo 50), amida (Ejemplo 51), urea *N,N,N'*-trisustituída (Ejemplo 52), azetidina *N*-alquilada, pirrolidina, piperidina o azepano (Ejemplo 53), y carbamato de sulfamoilo *N,N,N'*-trisustituído (Ejemplo 54).

15

TABLA 54A



EJ.	R ¹	R ²	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
N = 1					
54A-1	CF ₃	-SO ₂ -IPR	+++	542,1	Sal formiato
54A-2	CF ₃	-SO ₂ -CF ₃	+++	568,1	Sal formiato
54A-4	CF ₃	-C(O)ET	+++	492,1	Sal formiato
54A-5	CF ₃	-C(O)CH ₂ OH	+++	494,1	Sal formiato
54A-6	CF ₃	-C(O)CH ₂ CN	+++	503,1	Sal formiato
54A-7	CF ₃	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	+++	521,2	Sal formiato
54A-11	CF ₃	-C(O)-C-PR	+++	504,1	Sal formiato
54A-12	CF ₃	-C(O)NHC-HEX	+++	561,2	Sal formiato
54A-13	CF ₃	-C(O)NH-IPR	+++	521,2	Sal formiato
54A-14	CF ₃	-C(O)NH-NPR	+++	521,2	Sal formiato
54A-15	CF ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	+++	507,1	Base Libre
54A-16	CF ₃	-SO ₂ NH ₂	+++	515,2	Base Libre
54A-19	OCH ₃	-C(O)NH ₂	+++	441,2	Base Libre
54A-20	OCH ₃	H	+++	398,2	Base Libre
54A-21	CF ₃	-C(O)CH(OH)CH ₃ (R)	+++	508,2	Sal formiato
54A-22	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ OH	+++	508,2	Base Libre
54A-23	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ CN	+++	517,2	Sal formiato
54A-24	CF ₃	-CH ₂ CF ₃	+++	518,1	Base Libre
54A-25	CF ₃	-C(O)CH ₂ C(O)NH ₂	+++	521,2	Sal formiato
54A-26	CF ₃	-C(O)CH ₂ C(O) ₂ H	+++	522,1	Base Libre
54A-27	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH(OH)CH ₃	+++	522,2	Base Libre
54A-33	CF ₃	-C(O)-(3-OH-CBU)	+++	534,2	Sal formiato
54A-34	CF ₃	-C(O)-PH	+++	540,2	Sal formiato
54A-43	CF ₃	-C(O)CH ₂ -CO ₂ ET	+++	550,2	Base Libre
54A-44	CF ₃	-C(O)C(CH ₂ OH) ₂ CH ₃	+++	552,2	Sal formiato
54A-54	CF ₃	-C(O)-(1-CO ₂ CH ₃)-CPR	+++	562,2	Base Libre
54A-55	CF ₃	-C(O)-(4-C≡CH)PH	+++	564,2	Sal formiato
54A-56	CF ₃	-C(O)-(4-CN)PH	+++	565,2	Sal formiato
54A-57	CF ₃	-C(O)-(3-F, 4-OH)PH	+++	574,2	Sal formiato
54A-59	CF ₃	-C(O)-(4-CO ₂ CH ₃)PH	+++	604,2	Sal formiato
54A-61	CF ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	+++	535,2	Base Libre

54A-70	CF ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	+++	508,2	Base Libre
54A-71	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	+++	522,2	Base Libre
54A-72	CF ₃	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	+++	522,2	Base Libre
54A-73	CF ₃	(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	+++	536,2	Base Libre
N = 2					
54A-74	CF ₃	CH ₃	+++	507,2	Base Libre
54A-75	CF ₃	CH ₃ (Enantiómero 1)	+++	507,2	Base Libre
54A-76	CF ₃	CH ₃ (Enantiómero 2)	+++	507,2	Base Libre
54A-78	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++	535,2	Base Libre
54A-79	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	+++	535,2	Base Libre
54A-80	CF ₃	CH ₂ CO ₂ ET	+++	579,2	Base Libre
54A-81	CF ₃	(CH ₂) ₃ CO ₂ ET	+++	607,2	Sal TFA
54A-82	CF ₃	CH ₂ CH ₂ F	+++	496,2	Sal TFA
54A-83	CF ₃	CH ₂ CO ₂ H	++	508,2	TFA SALT
54A-84	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	+++	522,2	Base Libre
54A-85	CF ₃	CH ₂ CF ₃ (Enantiómero 1)	+++	532,2	Base Libre
54A-86	CF ₃	CH ₂ CF ₃ (Enantiómero 2)	+++	532,2	Base Libre
54A-87	CF ₃	CH ₂ CF ₃	+++	532,2	Sal TFA
54A-88	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	+++	536,2	Sal formiato
54A-89	CF ₃	CH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃	+++	564,2	Base Libre

TABLA 54B

EJ.	R ₁	R ₂	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
X = CH ₂					
54B-2	CF ₃	-C(O)NH ₂ (Enantiómero 1)	+++	465,1	Base Libre
54B-3	CF ₃	-C(O)NH ₂ (Enantiómero 2)	+++	465,1	Base Libre
54B-4	CF ₃	-C(O)O-TBU	++	522,2	Base Libre
54B-5	CF ₃	H	+++	422,2	Base Libre
54B-6	CF ₃	-SO ₂ NH ₂	+++	501,1	Base Libre
54B-7	CF ₃	-C(O)NH ₂	+++	465,1	Base Libre
54B-10	OCH ₃	-C(O)NH ₂	+++	427,2	Base Libre
54B-11	OCH ₃	H	+++	384,2	Base Libre
54B-12	CH ₃	H	+++	368,2	Base Libre
54B-13	CH ₃	-C(O)NH ₂ (racémico)	+++	411,2	Base Libre
54B-14	CH ₃	-C(O)NH ₂ (enantiómero 1)	+++	411,2	Base Libre
54B-15	CH ₃	-C(O)NH ₂ (enantiómero 2)	+++	411,2	Base Libre
54B-19	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH	+++	466,1	Sal TFA
54B-20	CF ₃	CH ₂ C(O)NH ₂	+++	479,1	Sal TFA
54B-21	CF ₃	-C(O)CH ₂ OH	+++	480,1	Sal TFA
54B-22	CF ₃	-CH ₂ CO ₂ H	+++	480,2	Sal TFA
54B-24	CF ₃	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	+++	494,2	Base Libre
54B-26	CF ₃	-C(O)CH ₂ C(O)NH ₂	+++	507,2	Sal TFA
54B-28	CF ₃	-C(O)CH(OH)CH ₂ OH	+++	510,2	Sal TFA
54B-30	CF ₃	-C(O)-(1-OH)-C-BU	+++	520,2	Sal TFA
X = CHCO ₂ H (54B-36) O CHCO ₂ CH ₃ (54B-37)					
54B-36	CF ₃	CONH ₂	+++	509,2	Sal TFA
54B-37	CF ₃	CONH ₂	+++	523,2	Base Libre

TABLA 54C

EJ.	R ₂	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
54C-1	H	+++	408,2	Base Libre
54C-2	-C(O)NH ₂	+++	451,1	Base Libre

TABLA 54D

EJ.	R ¹	R ²	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
54D-1	IPR	H	+++	424,2	Base Libre
54D-2	CF ₃	-C(O)CH ₃	+++	492,2	Base Libre
54D-3	IPR	-(S)-C(O)CH(OH)CH ₃	+++	496,2	Base Libre
54D-4	IPR	-C(O)CH(OH)CH ₃	+++	496,2	Base Libre
54D-5	CF ₃	-C(O)ET	+++	506,2	Base Libre
54D-6	IPR	-C(O)CH ₂ C(O)NH ₂	+++	509,2	Base Libre
54D-7	IPR	-C(O)CH ₂ CO ₂ H	+++	510,2	Base Libre
54D-8	IPR	-C(O)CH(OH)CH ₂ OH	+++	512,2	Base Libre
54D-9	CF ₃	-C(O)CH ₂ CN	+++	517,2	Base Libre
54D-10	CF ₃	-C(O)-CPR	+++	518,2	Base Libre
54D-12	CF ₃	-C(O)CH ₂ OCH ₃	+++	522,2	Base Libre
54D-13	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ OH	+++	522,2	Sal formiato
54D-14	CF ₃	-C(O)CH(OH)CH ₃	+++	522,2	Sal formiato
54D-15	IPR	-C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	+++	523,2	Base Libre
54D-16	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ CN	+++	531,2	Base Libre
54D-20	CF ₃	-C(O)CH ₂ C(O)NH ₂ (enantiómero 1)	+++	535,2	Base Libre
54D-21	CF ₃	-C(O)CH ₂ C(O)NH ₂ (enantiómero 2)	+++	535,2	Base Libre
54D-22	CF ₃	-C(O)CH ₂ C(O)NH ₂	+++	535,2	Base Libre
54D-23	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH(OH)CH ₃	+++	536,2	Sal formiato
54D-24	CF ₃	-C(O)CH ₂ CO ₂ H	+++	536,2	Sal formiato
54D-25	CF ₃	-C(O)CH ₂ CO ₂ H (Enantiómero 1)	+++	536,2	Base Libre
54D-26	CF ₃	-C(O)CH ₂ CO ₂ H (Enantiómero 2)	+++	536,2	Base Libre
54D-27	CF ₃	-C(O)CH(OH)CH ₂ OH	+++	538,2	Sal formiato
54D-28	CF ₃	-C(O)CH(OH)CH ₂ OH (isómero 1)	+++	538,2	Sal formiato
54D-29	CF ₃	-C(O)CH(OH)CH ₂ OH (isómero 2)	+++	538,2	Sal formiato
54D-30	IPR	-C(O)CH ₂ CO ₂ ET	+++	538,2	Base Libre
54D-31	IPR	-C(O)C(CH ₂ OH) ₂ CH ₃	+++	540,3	Sal TFA
54D-41	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂ (enantiómero 1)	+++	549,2	Sal TFA
54D-42	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂ (enantiómero 2)	+++	549,2	Sal TFA

ES 2 609 040 T3

54D-43	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	+++	550,2	Sal TFA
54D-44	CF ₃	-C(O)CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	+++	550,2	Sal formiato
54D-45	CF ₃	-C(O)-PH	+++	554,2	Base Libre
54D-70	CF ₃	-C(O)-(1-CO ₂ H-CPR)	+++	562,2	Sal formiato
54D-71	CF ₃	-C(O)-(2-CO ₂ H-CPR)	+++	562,2	Sal formiato
54D-72	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	+++	564,2	Base Libre
54D-73	CF ₃	-C(O)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	+++	564,2	Sal formiato
54D-74	CF ₃	-C(O)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ (enantiómero 1)	+++	564,2	Base Libre
54D-75	CF ₃	-C(O)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ (enantiómero 2)	+++	564,2	Base Libre
54D-77	CF ₃	-C(O)CH(OH)C(CH ₃) ₂ OH	+++	566,2	Sal formiato
54D-78	CF ₃	-C(O)C(CH ₂ OH) ₂ CH ₃	+++	566,2	Base Libre
54D-79	CF ₃	-C(O)C(CH ₂ OH) ₂ CH ₃ (enantiómero 1)	+++	566,2	Sal TFA
54D-80	CF ₃	-C(O)C(CH ₂ OH) ₂ CH ₃ (enantiómero 2)	+++	566,2	Sal TFA
54D-84	CF ₃	-C(O)-(4-OH)PH	+++	570,2	Base Libre
54D-95	CF ₃	-C(O)-(1-CO ₂ CH ₃)-CPR	+++	576,2	Sal formiato
54D-98	CF ₃	-C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	+++	577,2	Base Libre
54D-99	CF ₃	-C(O)-(4-C≡CH)PH	+++	578,2	Base Libre
54D-103	CF ₃	-C(O)-(3-F, 4-OH)PH	+++	588,2	Base Libre
54D-104	CF ₃	-C(O)-(2-F, 5-OH)PH	+++	588,2	Base Libre
54D-111	CF ₃	-C(O)-(4-CO ₂ CH ₃)-CHEX	+++	618,2	Base Libre
54D-113	IPR	-C(O)CH ₂ C(O)NH ₂	+++	509,2	Sal TFA
54D-115	CF ₃	SO ₂ NH ₂	+++	529,1	Sal TFA
54D-116	CF ₃	SO ₂ NH ₂ (Enantiómero 1)	+++	529,1	Base Libre
54D-117	CF ₃	SO ₂ NH ₂ (Enantiómero 2)	+++	529,1	Base Libre
54D-119	CF ₃	C(O)NH ₂ (Enantiómero 1)	+++	493,1	Base Libre
54D-120	CF ₃	C(O)NH ₂ (Enantiómero 2)	+++	493,1	Base Libre
54D-121	CF ₃	C(O)CH ₂ OH	+++	508,2	Base Libre
54D-122	CF ₃	C(O)CH ₂ OH (Enantiómero 1)	+++	508,1	Base Libre
54D-123	CF ₃	C(O)CH ₂ OH (Enantiómero 2)	+++	508,1	Base Libre

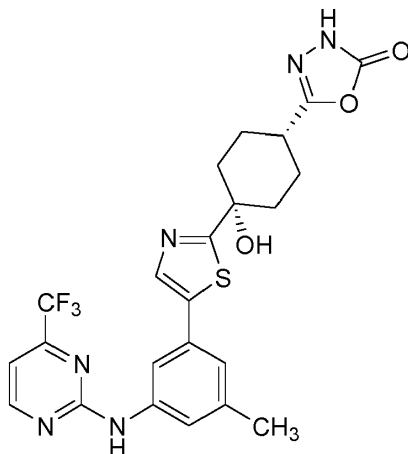
TABLA 54E

Ej.	R	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
54E-1	CH(OH)CH ₃ (2R; <i>cis</i>)	+++	522,2	Sal formiato
54E-2	CH(OH)CH ₃ (2S; <i>cis</i>)	+++	522,2	Sal formiato

54E-3	CH ₂ C(O)NH ₂ (<i>cis</i>)	+++	535,2	Sal formiato
54E-8	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂ (<i>cis</i>)	+++	549,2	Sal formiato
54E-20	C(CH ₂ OH) ₂ CH ₃ (<i>cis</i>)	+++	566,2	Sal formiato
54E-31	CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂ (<i>cis</i>)	+++	577,2	Sal formiato
54E-34	C(CH ₂ OH) ₃	+++	580,2	Sal formiato

Ejemplo 55

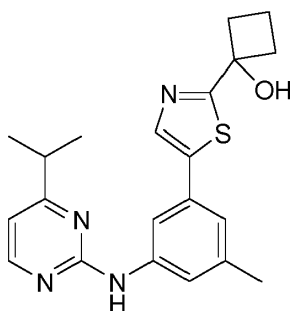
5 5-{*cis*-4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



10 **Etapas 1:** Se recogieron ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (150 mg, 0,313 mmol), clorhidrato de hidrazinacarboxamida (52,4 mg, 0,470 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (149 mg, 0,392 mmol), y diisopropiletilamina (164 µl, 0,940 mmol) en dimetilformamida (1,3 ml) en una atmósfera de argón. El recipiente se cerró herméticamente y se agitó a 125 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se sometió directamente a HPLC de fase inversa (agua-acetonitrilo, modificador de ácido trifluoroacético). Esta purificación proporcionó 5-{*cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco (39,1 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 24 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 519,1. ¹H RMN (500 MHz, dmsO) δ 12,10 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8, 1H), 8,02 - 7,88 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, J = 4,9, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,06 (s, J = 27,1, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,09 - 1,75 (m, 8H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 56

Sal HCl de 1-5-(3-metilo,-5-[[4-(propan-2-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol



25 **Etapas 1:** Se añadió ácido acético (0,192 ml, 3,35 mmol) a 2-cloro-4-(propan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,5 g, 3,19 mmol) y 3-bromo-5-metilaniolina (0,900 g, 3,19 mmol) se suspendió en dioxano (6,39 ml). La reacción se calentó a 120 °C (temp. de baño) durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para dar *N*-(3-bromo-5-metilfenil)-4-(propan-2-il)-pirimidin-2-amina (959,8 mg, 3,13 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 **Etapas 2:** Un vial de 40 ml se cargó con el producto de la Etapa 1 (500 mg, 1,633 mmol), bis(pinacolato)diboro (456 mg, 1,796 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (40,0 mg, 0,049 mmol) y acetato potásico (481 mg, 4,90 mmol). La mezcla de sólido se disolvió con DMSO

(6,5 ml) y se calentó a 120 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para dar *N*-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(propan-2-il)pirimidin-2-amina (249 mg, 0,705 mmol, rendimiento del 43,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: Un vial de 2 dram se cargó con el producto de la Etapa 2 (100 mg, 0,283 mmol) 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol (**INTERMEDIO 1**, 72,9 mg, 0,311 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (14,21 mg, 0,040 mmol), acetato de paladio (II) (4,45 mg, 0,020 mmol), fluoruro potásico (49,3 mg, 0,849 mmol), THF (1166 µl) y después agua (348 µl). El vial se cerró herméticamente y después se calentó a 80 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos. Las fracciones se combinaron, se concentraron y se disolvieron de nuevo en acetonitrilo/agua + HCl (1 M, 200 µl) y se liofilizaron para dar sal HCl de 1-[5-(3-metil-5-[[4-(propan-2-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol (16,8 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 14,23 %) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 381,1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 7,97 (s, 1 H); 7,50 (s, 1 H); 7,07 (m, 1 H); 6,79 (m, 1 H); 2,90 (m, 1H); 2,53 (m, 2H); 2,33 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,88 (m, 2H); 1,25 (d, J = 7 Hz, 6H). Actividad de rhSYK = +++

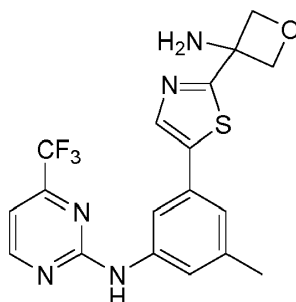
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 56.

TABLA 56

Ejemplo	R	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
56-1	CH ₃	+++	353,1	Sal HCl
56-2	Et	+++	367,1	Sal HCl
56-3	cPr	+++	379,1	Sal HCl
56-5	t-Bu	+++	395,2	Base Libre

Ejemplo 59

N-(3-[2-(3-aminoxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



Etapa 1: A una solución de oxetan-3-ona (600 mg, 8,33 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,01 g, 8,33 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se le añadió etóxido de titanio (3,45 ml, 16,65 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera. La suspensión se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. La solución se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 0-70 % en hexanos) para proporcionar 2-metil-*N*-(oxetan-3-ilideno)propano-2-sulfinamida (692 g, 3,20 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un aceite transparente. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 176,1.

Etapa 2: Una solución de diisopropilamina de litio (1,8 M, 4,96 ml, 8,92 mmol) en THF (8 ml) se puso en una atmósfera de argón y se enfrió a -78 °C. Una solución de *N*-[3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**Intermedio 4**, 1200 mg, 3,57 mmol) en THF (8 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió

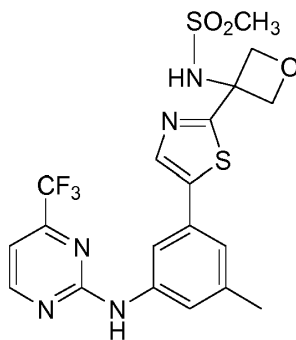
gota a gota a la solución de LDA. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a -78 °C. El producto de la Etapa 1 (625 mg, 3,57 mmol) en THF (8 ml) se añadió gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con salmuera, se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 20-100 % en hexanos) para proporcionar

2-metil-*N*-{3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]propano-2-sulfonamida (1,10 g, 2,140 mmol, rendimiento del 60,0 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 512,1.

Etapa 3: A una solución se le añadió el producto de la Etapa 2 (1,01 g, 1,964 mmol) en metanol (9,8 ml), HCl 4 M en Dioxano (1,97 ml, 7,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 40-100 % en hexanos) para proporcionar *N*-{3-[2-(3-aminoxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (386,6 mg, 0,954 mmol, rendimiento del 53,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 408,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,8, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (d, J = 4,9, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,6, 2H), 4,58 (d, J = 5,7, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 60

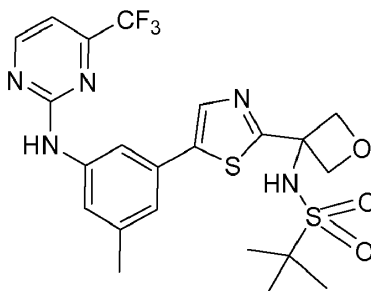
N-{3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]metanosulfonamida



A una solución de *N*-3-[2-(3-aminoxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,491 mmol) y Et₃N (82 µl, 0,589 mmol) en diclorometano (3,9 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (57 µl, 0,736 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 95 minutos. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) y se liofilizó para proporcionar *N*-{3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]metanosulfonamida (113 mg, 0,233 mmol, rendimiento del 47,4 %) en forma de un polvo de color blanco. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 486,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,83 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 6,6, 16,1, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 61 (Referencia)

2-metil-*N*-{3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]propano-2-sulfonamida



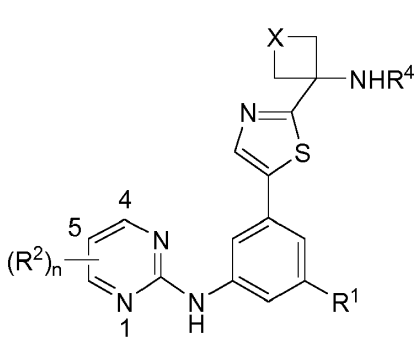
Etapa 5: Una solución de 2-metil-*N*-{3-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]propano-2-sulfonamida (**Ejemplo 59, Etapa 2**, 75 mg, 0,147 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió *m*-CPBA (37,8 mg, 0,219 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH 2 M (2 x), NaHCO₃ saturado (1 x) y salmuera (1 x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) y se liofilizó para proporcionar 2-metil-*N*-{3-[5-(3-

metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il]propano-2-sulfonamida (45,6 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 59,0 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 510,1. 1H RMN (500 MHz, dmsO) δ 10,29 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,9$, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,90 (dd, $J = 6,6$, 33,0, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Actividad de rhSYK = +++

5

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en los Ejemplos 59-61.

TABLA 61B

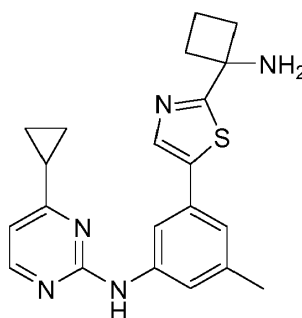


Ejemplo	R ¹	X	R ⁴	Actividad de rhSYK	$[M+H]^+$ Observado	Forma(s)
$(R^2)_n = 4-CF_3$						
61B-1	CH ₃	CH ₂	H	+++	406,1	Base Libre
61B-2	CH ₃	CH ₂	SO ₂ CH ₂ CF ₃	+++	552,0	Base Libre
61B-3	CH ₃	CH ₂	SO ₂ CH ₂ F	+++	502,0	Base Libre
61B-4	CH ₃	CH ₂	SO ₂ CH ₃	+++	484,0	Base Libre
61B-5	CH ₃	CH ₂	SO ₂ CF ₃	+++	538,0	Base Libre
61B-6	CH ₃	O	SO ₂ CF ₃	+++	540,0	Base Libre
61B-7	CH ₃	O	SO ₂ CH ₂ CF ₃	+++	554,0	Base Libre
61B-8	CH ₃	O	SOCHF ₂	+++	506,0	Base Libre
61B-9	H	O	SO ₂ CH ₃	+++	472,0	Base Libre

10

Ejemplo 62

Clorhidrato de *N*-[3-[2-(*N*-aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-ciclopropilpirimidin-2-amina



15

Etapa 1: Un vial para microondas de 20 ml se cargó con 3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)anilina (500 mg, 2,63 mmol), carbonato de cesio (2,99 g, 9,20 mmol), 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina (**INTERMEDIO 29**, 406 mg, 2,63 mmol), y dioxano (10,4 ml). El sistema se purgó y se lavó abundantemente con argón (3 x) antes de añadir XantPhos (228 mg, 0,394 mmol) y acetato de paladio (II) (59 mg, 0,263 mmol). Después, el sistema se purgó y se lavó abundantemente con argón (3 x) antes de sellarse y calentarse a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite lavando con acetato de etilo, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 % en hexanos) proporcionó 603 mg (1,96 mmol, 74 %) de 4-ciclopropil-*N*-[3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)fenil]pirimidin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 309,2.

20

25

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (250 mg, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a -78 °C se le añadió LDA (1,62 ml, 2,0 M, 3,24 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C. Se añadió gota a gota *N*-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfonamida (169 mg, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a -78 °C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos)

30

proporcionó 182 mg (0,38 mmol, 47 %) de *N*-[1-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)ciclobutil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. MS ESI: $[M + H]^+$ *m/z* 482,2.

Etapa 3: A una solución del producto de la Etapa 2 (182 mg, 0,38 mmol) en dioxano (3,8 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4,0 M en dioxano (0,95 ml, 3,78 mmol) y la mezcla se agitó durante a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 170 mg (0,41 mmol, 109 %) de clorhidrato de *N*-{3-[2-(1-aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-ciclopropilpirimidin-2-amina. MS ESI: $[M + H]^+$ *m/z* 378,2. ¹H RMN (600 MHz, *d*6-DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,25 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,8, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++

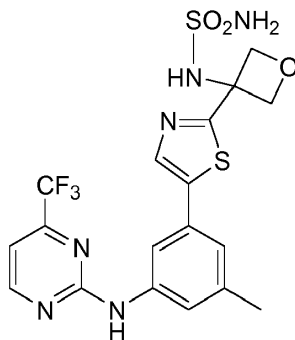
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 62.

TABLA 62

Ejemplo	R	Actividad de rhSYK	$[M+H]^+$ Observado	Forma(s)
62-1	H	+++	338,2	Sal Cloruro
62-2	-OCH ₃	+++	368,1	Sal Cloruro

15 Ejemplo 63

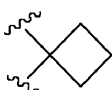
Diamida *N*-{3-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il} sulfúrica



A una solución de *N*-{3-[2-(3-aminooxetan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**Ejemplo 59**, 25 mg, 0,061 mmol) en dioxano (600 μ l) se le añadió sulfamida (70 mg, 0,725 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) y se liofilizó para proporcionar diamida *N*-{3-[5-(3-metil-5-{4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]oxetan-3-il} sulfúrica (16,3 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 54,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS ESI: $[M + H]^+$ *m/z* 487,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 2H), 8,85 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 2,32 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 63:

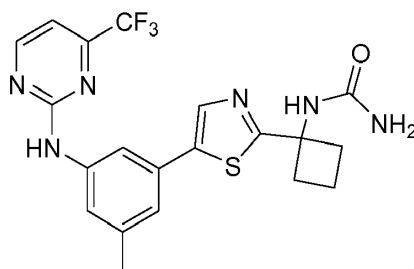
TABLA 63

Ejemplo	R ¹	R ²	X	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
63-3	H	CF ₃		+++	485,0,	Base Libre

(añadido a la tabla anterior) (añadido a la tabla anterior)

5 Ejemplo 64

1-{1-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil}urea



10

A una solución de *N*-{3-[2-(1-aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**Ejemplo 61B-1**, 50 mg, 0,123 mmol) y ácido acético (7 µl, 0,123 mmol) en THF/agua (1,6:1, 2,1 ml) se le añadió cianato potásico (10 mg, 0,123 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos, metanol al 0-20 % en diclorometano) y se liofilizó para proporcionar 1-{1-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil}urea (31,3 mg, 0,068 mmol, 54,9 %) en forma de un polvo de color blanco. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 449,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆ δ 10,23 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,9, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d, J = 4,9, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,32 (m, 5H), 1,96 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

20

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 64.

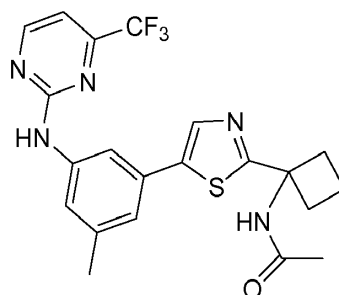
TABLA 64

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
64-1	CF ₃	H	CH ₃	O	+++	451,0	Base Libre
64-2	cPr	H	CH ₃	CH ₂	+++	421,2	Base Libre
64-3	H	H	CH ₃	CH ₂	+++	381,2	Base Libre
64-4	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂	+++	411,2	Base Libre
64-9	CF ₃	H	CH ₃	-CH ₂ C(O)NHCH ₂ -	+++	506	Base Libre

25

Ejemplo 66

N-{1-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil}acetamida



5

A una solución de *N*-{3-[2-(1-aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**Ejemplo 61B-1**, 75 mg, 0,185 mmol) y Et₃N (25,8 µl, 0,185 mmol) en THF (1000 µl) se le añadió cloruro de acetilo (13,15 µl, 0,185 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadió más cantidad de cloruro de acetilo (6 µl) para impulsar la finalización de la reacción. La mezcla se agitó durante 10 minutos más, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar *N*-{1-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclobutil}acetamida (80,8 mg, 0,171 mmol, 92 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 480,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,32-2,60 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,88 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

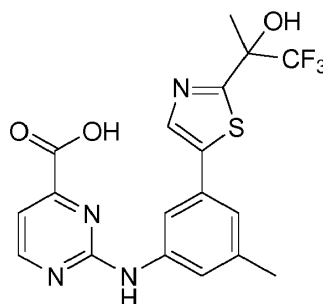
Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 66:

Ejemplo	Estructura	Actividad de hSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
66-1		+++	450,0	

20

Ejemplo 68 (Referencia)

Ácido 2-({3-metil-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]fenil}amino)-pirimidin-4-carboxílico



25

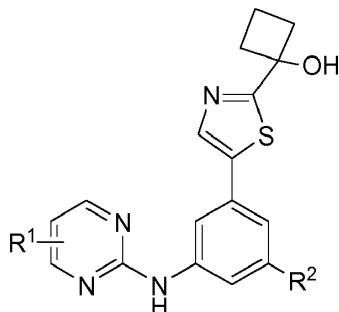
A ácido 2-cloropirimidin-4-carboxílico (175 mg, 1,104 mmol) en dioxano (2,201 ml) se le añadió 2-[5-(3-amino-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (**INTERMEDIO 7**, (334 mg, 1,104 mmol) y ácido acético (69,5 µl, 1,214 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche y se completó por el análisis por LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El ácido acético restante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml) para producir ácido 2-({3-metil-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]fenil}amino)pirimidin-4-carboxílico en forma de un polvo castaño. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 425,1. ¹H

30

RMN (500 MHz, dmsO) δ 13,79 - 13,63 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,0$, 1H), 8,22-8,14 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,5 6 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +

Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 68:

5

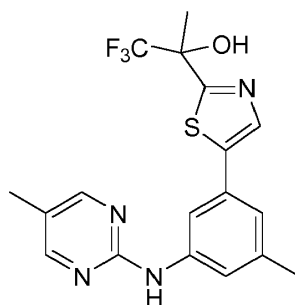


Ejemplo	R ¹	R ²	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
68-2	4-CF ₃	H	+++	393,0	Base Libre

Ejemplo 100 (Referencia)

10

1,1,1-trifluoro-2-(5-{3-metil-5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol



15 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con una barra de agitación, el **INTERMEDIO 7** (100 mg, 0,33 mmol), 2-cloro-5-metilpirimidina (43 mg, 0,33 mmol), carbonato potásico (91 mg, 0,66 mmol), Pd₂dba₃ (30 mg, 0,033 mmol), y X-PHOS (79 mg, 0,17 mmol). El tubo se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces. Se añadió t-amil alcohol completamente desgasificado (1,1 ml), el tubo se cerró herméticamente, y se calentó a 90 °C durante una noche. Tras la finalización, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol, y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) proporcionó 1,1,1-trifluoro-2-(5-{3-metil-5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol (90 mg, 0,23 mmol, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 395,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1 H), 8,37 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H). Actividad de rhSYK = +++

25

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 100.

TABLA 100A

Ejemplo	R ¹	X	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
100A-1	4-OCH ₃	CH ₂	+++	369,1	Base Libre

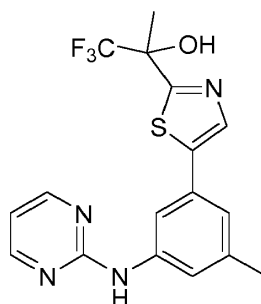
n es 1 o 2 sustituyentes como se especifica en la Tabla, o (R¹)_n es H, o (R¹)_n junto con el anillo de pirimidina representan 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

100A-2	4-CH ₃	CH ₂	+++	353,1	Base Libre
100A-3	H	CH ₂	++	338,8	Base Libre

Ejemplo 101

1,1,1-trifluoro-2-{5-[3-metil-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il}propan-2-ol

5



Etapa 1: Un vial para microondas 5 ml se cargó con el **INTERMEDIO 7** (30 mg, 0,10 mmol), 2-cloropirimidina (12,5 mg, 0,11 mmol), carbonato de cesio (65 mg, 0,20 mmol), XantPhos (9 mg, 0,015 mmol), acetato de paladio (II) (2,5 mg, 0,011 mmol), y dioxano (0,5 ml). El vial se lavó abundantemente con argón, se cerró herméticamente, y se dejó reaccionar durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 %)). Las fracciones deseadas se congelaron y se liofilizaron para proporcionar 1,1,1-trifluoro-2-{5-[3-metil-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il}propan-2-ol, sal formiato (14 mg, 0,037 mmol, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 381,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). Actividad de rhSYK = ++

10

15

Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 101:

20

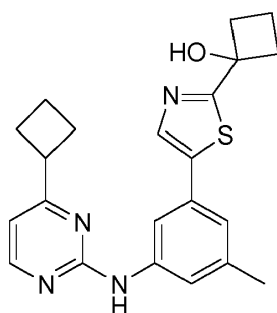
TABLA 101

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ /R ^{4a}	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
101-1	H	t-Bu	Et	H/CH ₃	+++	509,2	Base Libre
101-2	H	iPr	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S,4R)	+++	495,2	Base Libre
101-3	H	t-Bu	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S,4R)	+++	509,2	Base Libre
101-4	H	O-iPr	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S,4R)	+++	511,2	Base Libre
101-6	H	cBu	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S,4R)	+++	507,2	Base Libre

Ejemplo 107

1-(5-{3-[(4-ciclobutilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol

25



5 Etapa 1: Se recogieron 2,4-dicloropirimidina (250 mg, 1,68 mmol) y acetilacetato férrico (30 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (3,4 ml) y la reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota cloruro de ciclobutilmagnesio (0,5 M, 3,4 ml, 1,68 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-5 % en hexanos) para proporcionar 121 mg (0,72 mmol, 43 %) de 2-cloro-4-ciclobutilpirimidina en forma de un aceite incoloro. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 169,1.

10 Etapa 2: Se combinaron 2-cloro-4-ciclobutilpirimidina (65 mg, 0,39 mmol), el **INTERMEDIO 6** (100 mg, 0,39 mmol), y ácido acético (22 µl, 0,39 mmol) en dioxano (1,9 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía combiflash sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/isohexano para proporcionar 66 mg (0,17 mmol, 44 %) de 1-(5-(3-(4-ciclobutilpirimidin-2-il)amino)-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 393,2. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,8, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (d, J = 5,4, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 9 H), 1,99 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 3H). Actividad de rhSYK = +++

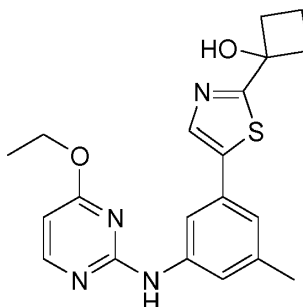
20 Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 107:

Ejemplo	n	Actividad de hSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
107-1	2	+++	407,2	Base Libre
107-2	3	+++	421,2	Base Libre

(añadido a la tabla anterior) (añadido a la tabla anterior)

25 Ejemplo 108

1-(5-(3-(4-etoxipirimidin-2-il)amino)-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol



30

Etapa 1: A una mezcla de 2-cloro-4-(metilsulfanil)pirimidina (**INTERMEDIO 10**, 500 mg, 3,11 mmol) y el **INTERMEDIO 6** (810 mg, 3,11 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (70 mg, 0,311 mmol), XantPhos (270 mg, 0,467 mmol) y carbonato de cesio (2 g, 6,23 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y después se calentó a 85 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con DCM/MeOH. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (del 10 al 100 % de 10:1 de acetato de etilo:metanol en hexanos) para proporcionar 1-[5-(3-metil-5-[[4-(metilsulfanil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol (1,1 g, 2,86 mmol, 92 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 385,1.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (400 mg, 1,040 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió mCPBA (527 mg, 2,289 mmol) y la mezcla se maduró durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de mCPBA (400 mg, 1,73 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h más. El disolvente se redujo por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar 1-[5-(3-metil-5-[[4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclobutanol (210 mg, 0,5 mmol, 49 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 417,0. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,49 (m, 2H); 2,31 (m, 5H); 1,85 (m, 2H). Nota: Usando 1,2 equiv. de mCPBA, el sulfóxido correspondiente puede obtenerse como el producto principal con un procedimiento similar al anterior.

Etapa 3: A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) (8,6 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml) se le añadió alcohol etílico (21 µl, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min seguido de la adición del producto de la Etapa 2 (30 mg, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A la mezcla se le añadió NH₄Cl acuoso saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en diclorometano) para proporcionar 1-(5-{3-[(4-etoxipirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)ciclobutanol (12 mg, 0,03 mmol, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 383,2. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 8,11 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 4,44 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,04-1,95 (m, 2H); 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

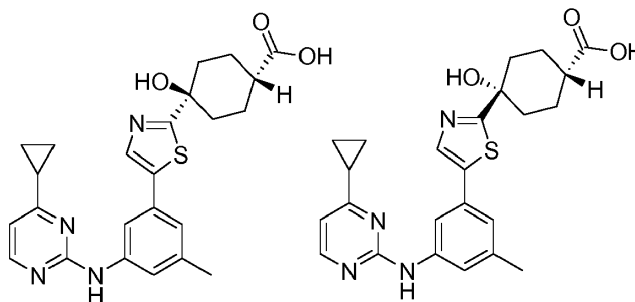
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 108.

TABLA 108A

Ej.	X	R ¹	R ²	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Observado	Forma(s)
108A-36	O	H	CH ₃	+++	383,2	Base Libre
108A-37	O	Me	CH ₃	+++	397,2	Base Libre

Ejemplos 110(1) y 110(2)

- 35 Ácido *cis*-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico y Ácido *trans*-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico



- 40 **Etapa 1:** En un matraz que contenía *trans*-4-[5-(3-amino-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo (125 mg, 0,32 mmol) se añadió una solución de 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina (**INTERMEDIO 11**, 57 mg, 0,37 mmol) en dioxano (1,0 ml). Se añadió ácido acético (19 µl,

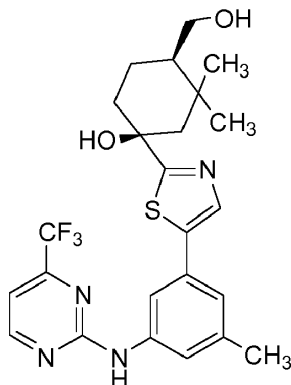
0,33 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar *trans*-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (36 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 22 %). ESI: [M + H]⁺ *m/z* 507,2.

Etapa 2: En un matraz que contenía el producto de la Etapa 1 (36 mg, 0,071 mmol) se añadieron metanol (0,80 ml) e hidróxido sódico acuoso (1 M, 0,14 ml, 0,14 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió, se acidificó con HCl (1 M, 0,2 ml, 0,20 mmol) y se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Durante la reacción, el material se isomerizó. La mezcla de isómeros *syn* y *anti* se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC para producir:

ácido *cis*-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (**ejemplo 110(1)**). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 451,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (m 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88-1,85 (m 2H), 1,82-1,74 (m, 6H), 1,08-1,05 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++ ácido *trans*-4-(5-{3-[(4-ciclopropilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (**ejemplo 110(2)**). ESI: [M + H]⁺ *m/z* 451,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,84-1,82 (m, 4H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 112

(1*S*,4*R*)-4-(hidroximetil)-3,3-dimetil-1-(5-(3-metil-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)tiazol-2-il)ciclohexanol



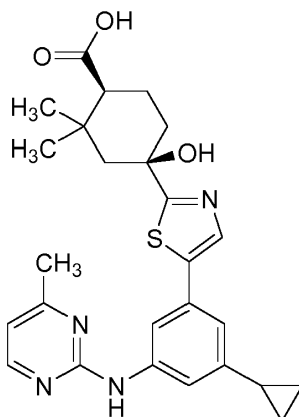
Etapa 1: Se puso 4-(5-bromotiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de (1*S*,4*R*)-metilo (110 mg, 0,316 mmol) en un matraz de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno y se añadió THF (3 ml). Se añadió en 1 porción LiAlH₄ (1 M en THF, 0,6 ml, 0,600 mmol) y la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión tipo gel de color blanco. Después de 2 horas se añadió metanol y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-50 % con agua + TFA al 0,1 %) para proporcionar sal TFA (1*S*,4*R*)-4-(hidroximetil)-3,3-dimetil-1-(tiazol-2-il)ciclohexanol (40 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 35,6 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Un vial a presión con tampón de rosca de 4 ml se cargó con N-(3-bromo-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**INTERMEDIO 2**, 74,8 mg, 0,225 mmol), una barra de agitación, ácido pivalico (2,61 µl, 0,023 mmol), carbonato potásico (46,7 mg, 0,338 mmol), sal TFA (1*S*,4*R*)-4-(hidroximetil)-3,3-dimetil-1-(tiazol-2-il)ciclohexanol (40 mg, 0,113 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (13,01 mg, 0,011 mmol). El vial se cerró, se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno 3 veces. Se añadió DMA (0,5 ml) (seco, sobre tamices moleculares, Fluka) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró la formación de producto y algún material de partida restante. Se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-60 % con agua + TFA al 0,1 %) para proporcionar (1*S*,4*R*)-4-(hidroximetil)-3,3-dimetil-1-(5-(3-metil-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-fenil)tiazol-2-il)ciclohexanol (14 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 20,51 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo.

MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 492,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,24 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,66 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 3,08 (t ap., J = 10,2 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98-1,44 (m, 7H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 113

Ácido (1*S*, 4*R*)-4-(5-{3-ciclopropil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico



5

Etapa 1: A mezcla de reacción que contenía *N*-[3-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metilpirimidin-2-amina (60 mg, 0,171 mmol), (1*S*, 4*R*)-4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo (62,5 mg, 0,179 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (27,9 mg, 0,034 mmol), 1,4-dioxano (1,2 ml), agua (0,1 ml), y una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 M, 0,171 ml, 0,342 mmol) se irradió en el microondas durante 15 minutos a 160 °C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25-50 %/hexanos) para proporcionar (1*S*, 4*R*)-4-(5-{3-ciclopropil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo (41,3 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (41,3 mg, 0,084 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 ml) y metanol (0,8 ml) se le añadió hidróxido sódico (1 M en agua, 0,153 ml, 0,153 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos en un horno microondas. Se añadió una carga adicional de hidróxido sódico (1 M en agua, 0,300 ml, 0,300 mmol) y el recipiente se calentó de nuevo durante 10 minutos a 120 °C. Después de la refrigeración, se añadió hidrogenocloruro acuoso (2 M en agua, 0,235 ml, 0,470 mmol) y la mezcla resultante se diluyó con isopropanol al 10 % v/v/cloroformo (20 ml) y salmuera (10 ml), y agua (1 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con isopropanol al 10 % v/v/cloroformo (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La liofilización del residuo en metanol/agua proporcionó ácido (1*S*, 4*R*)-4-(5-{3-ciclopropil-5-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico (34,3 mg, 0,072 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 461,1.

30 Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 113:

TABLA 113A

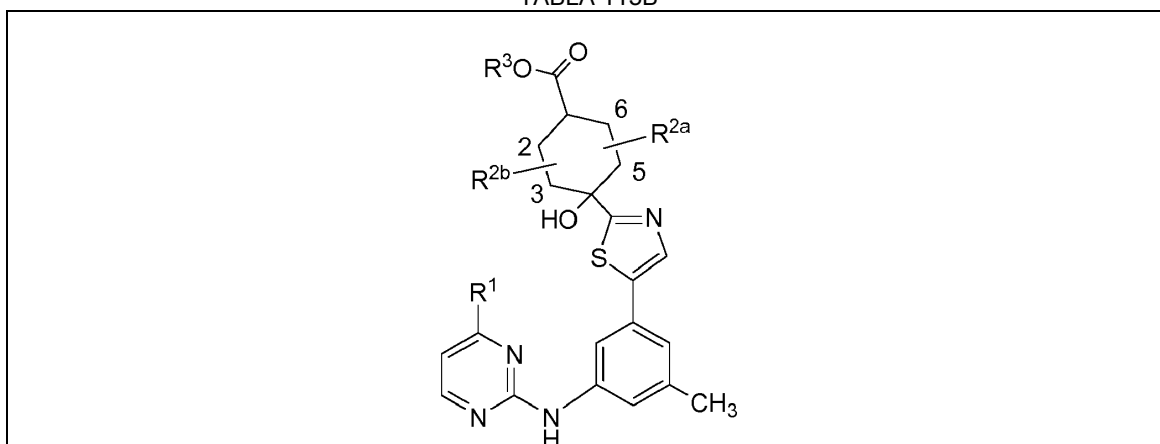
n es 1 o 2 sustituyentes como se especifica en la Tabla								
Ejemplo	R ¹	R ²	R ^{3a} /R ^{3b}	R ⁵	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)	
R4a/R4b = H/H								
113A-3	4-CF ₃	Cl	H/H (cis)	H	+++	499,1	Base Libre	

ES 2 609 040 T3

113A-4	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	H	+++	439	Base Libre
113A-5	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	H	+++	439	Base Libre
113A-6	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 3)	H	+++	439	Base Libre
113A-7	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 4)	H	+++	439	Base Libre
113A-8	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	CH ₃	+++	453	Base Libre
113A-9	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	CH ₃	++	453	Base Libre
113A-10	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 3)	CH ₃	+++	453	Base Libre
113A-11	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 4)	CH ₃	+++	453	Base Libre
113A-12	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 5)	CH ₃	++	453	Base Libre
113A-13	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 6)	CH ₃	++	453	Base Libre
113A-14	4-Et	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	H	+++	453,1	Base Libre
113A-15	4-Et	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	H	+++	453,1	Base Libre
113A-16	4-OCH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (1S,2R,4R)	H	+++	455	Sal formiato
113A-17	4-OCH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (1R,2S,4S)	H	+++	455	Sal formiato
113A-20	4-cPr	CH ₃	H/CH ₃ (1R,2S,4S)	H	+++	465	Sal formiato
113A-21	4-cPr	CH ₃	H/CH ₃ (1S,2R,4R)	H	+++	465,1	Sal formiato
113A-22	4-cPr	CH ₃	H/CH ₃	H	+++	465,2	Sal TFA
113A-23	4-CH ₃	cPr	H/CH ₃ (isómero 1)	H	+++	465,1	Base Libre
113A-24	4-CH ₃	cPr	H/CH ₃ (isómero 2)	H	+++	465,1	Base Libre
113A-25	4-iPr	CH ₃	H/CH ₃ (1S,2R,4R)	H	+++	467,2	Base Libre
113A-26	4-iPr	CH ₃	H/CH ₃ (1R,2S,4S)	H	+++	467,2	Base Libre
113A-31	4-Et	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	Et	+++	481,1	Base Libre
113A-32	4-Et	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	Et	+++	481,1	Base Libre
113A-35	4-O-iPr	CH ₃	H/CH ₃ (1R,2S,4S)	H	+++	483	Sal formiato
113A-45	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₃	Et	++	535	Base Libre
113A-49	4-Et	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S, 4R)	H	+++	467,1	Base Libre
113A-51	4-cPr	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (cis)	H	+++	479	Base Libre
113A-52	4-iPr	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (cis)	H	+++	481	Base Libre
113A-53	4-Et	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S, 4R)	CH ₃	+++	481,1	Base Libre
113A-54	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S, 4R)	CH ₃	+++	483,1	Base Libre
113A-55	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1R, 4S)	CH ₃	+++	483,2	Base Libre
113A-56	4-cPr	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (cis)	CH ₃	+++	493	Base Libre
113A-64	4-CF ₃ *	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S,4R)	H	+++	508,0	Base Libre
113A-65	4-CF ₃ *	CH ₃	CH ₃ /CH ₃ (1S,4R)	CH ₃	+++	522,1	Base Libre
R^{4a}/R^{4b} = H/CH₃							
113A-66	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	H	+++	453	Base Libre
113A-67	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	H	+++	453	Base Libre
113A-68	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 3)	H	+++	453	Base Libre
113A-69	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 4)	H	+++	453	Base Libre
113A-70	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	Et	+++	481	Base Libre
113A-71	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	Et	+++	481	Base Libre
113A-72	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 3)	Et	+++	481	Base Libre
113A-73	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 4)	Et	+++	481	Base Libre
113A-74	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	H	+++	507	Base Libre
113A-75	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	H	+++	507	Base Libre
113A-76	4-CH ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 3)	H	+++	507	Base Libre
113A-77	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 1)	Et	+++	535	Base Libre
113A-78	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 2)	Et	+++	535	Base Libre
113A-79	4-CF ₃	CH ₃	H/CH ₃ (isómero 3)	Et	+++	535	Base Libre
113A-80	4-CH ₃	CH ₃	H/H	H	+++	439	Base Libre
113A-81	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 1)	H	+++	439	Base Libre
113A-82	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 2)	H	+++	439	Base Libre
113A-83	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 3)	H	+++	439	Sal TFA
113A-84	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 4)	H	+++	439	Sal TFA
113A-85	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 5)	H	+++	439	Sal TFA
113A-86	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 6)	H	+++	439	Sal TFA
113A-87	4-CH ₃	CH ₃	H/H	Et	+++	467	Base Libre
113A-88	4-CF ₃	CH ₃	H/H	H	+++	493	Base Libre
113A-89	4-CF ₃	CH ₃	H/H	Et	+++	521	Base Libre
R^{4a}/R^{4b} = H/OH							
113A-90	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 1)	H	+++	441	Base Libre
113A-91	4-CH ₃	CH ₃	H/H (isómero 2)	H	+++	441	Base Libre
R^{4a}/R^{4b} = CH₃/CH₃							

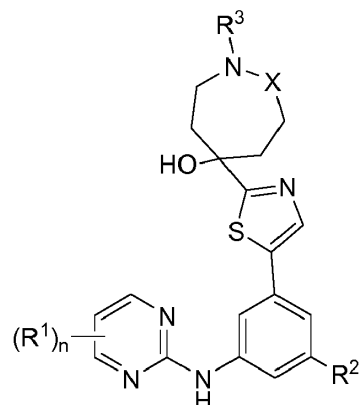
113A-92	4-CH ₃	CH ₃	H/H	H	+++	453	Base Libre
* deuterado en la posición 6 de pirimidina							

TABLA 113B



Ejemplo	R ¹	R ^{2a} /R ^{2b}	R ³	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
113B-1	CH ₃	2,5-di(CH ₃)	H	+++	453	Base Libre
113B-2	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 1)	H	+++	453	Base Libre
113B-3	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 2)	H	+++	453	Base Libre
113B-4	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 3)	H	+++	453	Base Libre
113B-5	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 4)	H	+++	453	Base Libre
113B-6	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 5)	H	+++	453	Base Libre
113B-7	CH ₃	2,5-di(CH ₃)	Et	+++	481	Base Libre
113B-8	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 1)	Et	+++	481	Base Libre
113B-9	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 2)	Et	+++	481	Base Libre
113B-10	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 3)	Et	+++	481	Base Libre
113B-11	CH ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 4)	Et	++	481	Base Libre
113B-12	CF ₃	2,5-di(CH ₃)	H	+++	507	Base Libre
113B-13	CF ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 1)	H	+++	507	Base Libre
113B-14	CF ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 2)	H	+++	507	Base Libre
113B-15	CF ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 3)	H	+++	507	Base Libre
113B-16	CF ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 4)	H	+++	507	Base Libre
113B-17	CF ₃	2,5-di(CH ₃)	Et	+++	535	Base Libre
113B-18	CF ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 1)	Et	+++	535	Base Libre
113B-19	CF ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 2)	Et	+++	535	Base Libre
113B-20	CF ₃	2,5-di(CH ₃) (isómero 3)	Et	++	535	Base Libre
113B-21	CH ₃	2,6-di(CH ₃)	H	+++	453	Base Libre
113B-22	CH ₃	2,6-di(CH ₃) (trans,trans,trans)	H	+++	453	Base Libre
113B-23	CH ₃	2,6-di(CH ₃)	iPr	++	495	Base Libre
113B-24	CF ₃	2,6-di(CH ₃)	H	+++	507	Base Libre
113B-25	CF ₃	2,6-di(CH ₃) (trans,trans,trans)	H	+++	507	Base Libre
113B-26	CF ₃	2,6-di(CH ₃) (isómero 1)	iPr	+	549	Base Libre
113B-27	CF ₃	2,6-di(CH ₃) (isómero 2)	iPr	++	549	Base Libre
113B-28	CH ₃	3,5-di(CH ₃)	H	+++	453	Base Libre
113B-29	CH ₃	3,5-di(CH ₃)	Et	+++	481	Base Libre
113B-30	CF ₃	3,5-di(CH ₃)	H	+++	507	Base Libre
113B-31	CF ₃	3,5-di(CH ₃)	Et	+++	535	Base Libre

TABLA 113C



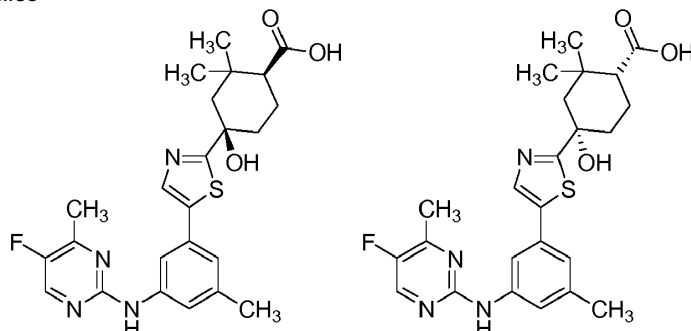
n es 1 o 2 sustituyentes como se especifica en la Tabla.

Ej.	R ¹	R ²	R ³	X	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
113C-2	4-cPr	CH ₃	H	C(O)	+++	436,2	Sal TFA
113C-3	4-CH(F)-CH ₃	CH ₃	H (enantiómero 1)	C(O)	+++	442,1	Base Libre
113C-4	4-CH(F)-CH ₃	CH ₃	H (enantiómero 2)	C(O)	+++	442,2	Base Libre
113C-7	4-CHF ₂	CH ₃	H	C(O)	+++	446,1	Base Libre
113C-8	4-CF ₃	H	H	C(O)	+++	450,1	Sal TFA
113C-9	4-tBu	CH ₃	H	C(O)	+++	452,2	Base Libre
113C-10	4-O-iPr	CH ₃	H	C(O)	+++	454,2	Base Libre
113C-13	4-cPr	CH ₃	H	CH ₂	+++	422,2	Base Libre
113C-14	4-iPr	CH ₃	H	CH ₂	+++	424,2	Base Libre
113C-17	4-cPr	CH ₃	BOC (enantiómero 1)	CH ₂	+++	522,3	Base Libre
113C-18	4-cPr	CH ₃	BOC (enantiómero 2)	CH ₂	++	522,3	Base Libre
113C-19	4-iPr	CH ₃	BOC	CH ₂	+++	524,3	Base Libre
113C-20	4-iPr	CH ₃	BOC (enantiómero 1)	CH ₂	++	524,3	Base Libre
113C-21	4-iPr	CH ₃	BOC (enantiómero 2)	CH ₂	+	524,3	Base Libre

Ej.	Estructura	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
113D-13		+++	443,1	Base Libre

Ejemplo 116 (Referencia)

Ácido (1*S*,4*R*) y (1*R*, 4*S*)-4-(5-{3-[(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico



5

Etapa 1: Se combinaron 2-cloro-5-fluoro-4-metilpirimidina racémica (50,0 mg, 0,341 mmol), 4-[5-(3-amino-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo (128 mg, 0,341 mmol), Pd(OAc)₂ (15,3 mg, 0,0680 mmol), Xantphos (59,2 mg, 0,102 mmol), y Cs₂CO₃ (222 mg, 0,682 mmol) en un matraz y se desgasificaron con argón. A esta mezcla sólida se le añadió dioxano (2,0 ml), y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con NaCl acuoso saturado y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (gradiente de EtOAc al 10-30 %/hexanos) para proporcionar 4-(5-{3-[(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo racémico (143 mg, 0,295 mmol, rendimiento del 86 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 485.

10

15

Etapa 2: A una solución de (1*S*,4*R*)-4-(5-{3-[(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo racémico (70 mg, 0,14 mmol) en Metanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico (1 M, 0,87 ml, 0,87 mmol). La suspensión resultante se calentó a 110 °C durante 10 min en irradiación por microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a un intervalo de 3-4 (papel de pH) usando HCl (1 N en agua). La mezcla resultante se extrajo con IPA al 10 %:CHCl₃ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 4-(5-{3-[(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico racémico (58 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 58 %). El racemato se sometió a purificación por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (35 %/65 % de Metanol/CO₂, con un caudal de 70 ml/min y un tiempo de realización de 4 minutos).

20

25

Enantiómero 1 (26 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 38 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 471. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,00 (s a, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,89 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (d a, J = 12,5, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,84 (m a, 3H), 1,64 (d a, J = 14,0, 1H), 1,58 (d a, J = 13,5, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

30

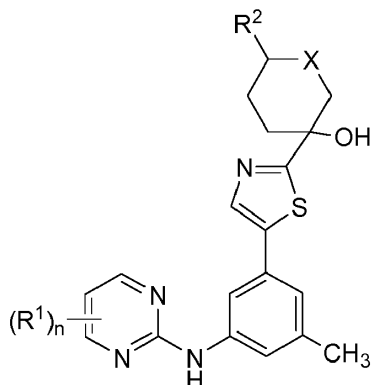
Enantiómero 2 (27 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 40 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 471. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,00 (s a, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,89 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (d a, J = 12,5, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,84 (m a, 3H), 1,64 (d a, J = 14,0, 1H), 1,58 (d a, J = 13,5, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

35

Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 116:

40

TABLA 116A

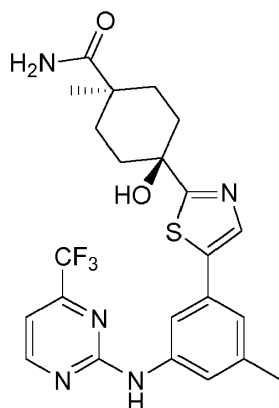


n es 1 o 2 sustituyentes como se especifica en la Tabla.

Ej.	R ¹	R ²	X	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
116A-3	4-iPr	CO ₂ H (<i>cis</i>)	CH ₂	+++ , +++	453,2	Base Libre, Sal TFA
116A-6	4-tBu	CO ₂ H (<i>cis</i>)	CH ₂	+++	467,2	Sal TFA
116A-7	4-O-iPr	CO ₂ H (<i>cis</i>)	CH ₂	+++	469,2	Sal TFA
116A-10	4-CH(F)CH ₃	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂	+++	513,2	Base Libre
116A-12	4-tBu	CO ₂ C(CH ₃) ₃ (<i>cis</i>)	CH ₂	++	523,2	Base Libre
116A-13	4-CF ₂ CF ₃	CO ₂ H (<i>cis</i>)	CH ₂	+++	529,1	Sal TFA
116A-16	4-CF ₂ CF ₃	CO ₂ C(CH ₃) ₃ (<i>cis</i>)	CH ₂	+	585,2	Sal TFA
116A-18	4-CHF ₂	CO ₂ H (isómero 1)	CH(CH ₃)	+++	475,2	Base Libre
116A-19	4-CHF ₂	CO ₂ H (isómero 2)	CH(CH ₃)	+++	475,2	Base Libre
116A-20	4-tBu	CO ₂ H	CH(CH ₃)	+++	481,2	Base Libre
116A-21	4-O-iPr	CO ₂ H	CH(CH ₃)	+++ , +++	483,2	Base Libre, Sal formiato
116A-30	4-CHF ₂	CO ₂ H (1S, 4R)	C(CH ₃) ₂	+++	489,2	Base Libre
116A-31	4-cBu	CO ₂ H (1S, 4R)	C(CH ₃) ₂	+++	493,2	Sal TFA
116A-32	4-tBu	CO ₂ H (<i>cis</i>)	C(CH ₃) ₂	+++	495,2	Base Libre
116A-33	4-O-iPr	CO ₂ H (1S,4R)	C(CH ₃) ₂	+++	497,2	Base Libre
116A-37	4-CF ₃	CO ₂ H (1S,4R)	C(CH ₃) ₂	+++	507,1	Sal TFA
116A-39	(<i>R</i>) 4-CH(F)CH ₃	CO ₂ H (1S,4R)	C(CH ₃) ₂	+++	485,2	Base Libre
116A-40	(<i>S</i>) 4-CH(F)CH ₃	CO ₂ H (1S,4R)	C(CH ₃) ₂	+++	485,2	Base Libre

Ejemplo 117

cis-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida



5

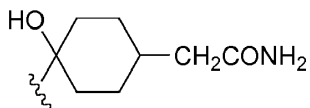
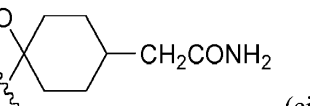
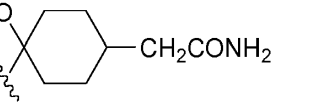
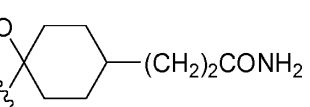
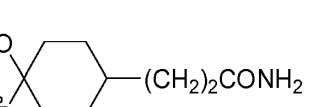
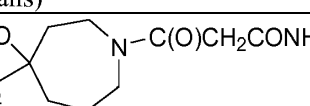
A una solución agitada de ácido *cis*-4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (442 mg, 0,90 mmol) en DMF (9,0 ml) se le añadieron cloruro de amonio (144 mg, 2,69 mmol), EDC (344 mg, 1,80 mmol), HOBt (243 mg, 1,80 mmol) y diisopropil etilamina (0,94 ml, 5,38 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, después se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI: $[M + H]^+$ m/z 492,2. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, $J = 4,9$, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (d, $J = 13,0$, 2H), 2,15 (d, $J = 12,2$, 2H), 1,84 (d, $J = 14,1$, 2H), 1,63 (d, $J = 13,4$, 2H), 1,30 (s, 3H).

15

Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 117:

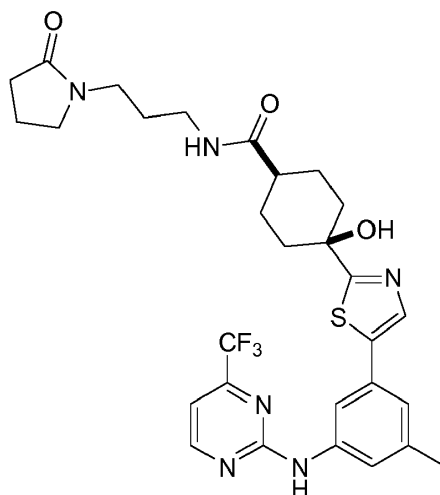
TABLA 117

Ej.	R ¹	R ³	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)
117-1	CF ₃		+++	450,1	Base Libre
117-3	CF ₃		+++	492,2	Base Libre
117-4	CF ₃	4-CONH ₂ -cHex (cis)	+++	462,1	Base Libre
117-5	CF ₃	4-CONH ₂ -cHex (trans)	+++	462,1	Base Libre
117-7	CF ₃		+++	521,1	Base Libre

117-8	CF ₃		+++	492,2	Base Libre
117-9	CF ₃	 (cis)	+++	492,2	Base Libre
117-10	CF ₃	 (trans)	+++	492,2	Base Libre
117-11	CF ₃	 (cis)	+++	506,2	Base Libre
117-12	CF ₃	 (trans)	+++	506,2	Base Libre
117-13	iPr		+++	509,2	Base Libre
R2 = Br					

Ejemplo 118

5 *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida



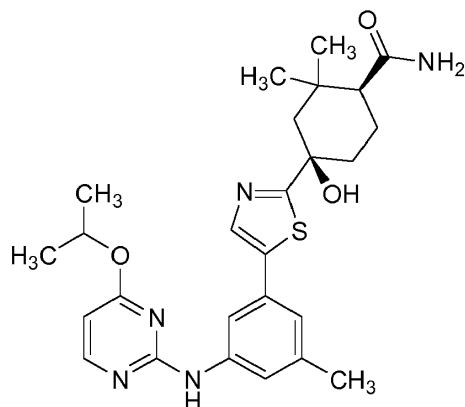
10 A *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (14,1 µl, 0,12 mmol) se le añadió una solución de ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (48 mg, 0,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (35 µl, 0,2 mmol) y después la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (70 µl, 0,12 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, se filtró, después se purificó por HPLC de fase inversa desencadenada en masa (C-18) para dar el producto del título (21,5 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color
15 amarillo pálido. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 603,2. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,9, 1H), 7,91

(s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, J = 4,9, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,29 (t, J = 7,0, 1H), 3,13 (t, J = 7,2, 2H), 2,98 (d, J = 6,0, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (t, J = 8,1, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 9H), 1,60 - 1,50 (m, 5H).

Ejemplo 119

5

(1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(propan-2-iloxi)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida



10

A una solución de ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(propan-2-iloxi)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (30 mg, 0,060 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadieron cloruro de amonio (19 mg, 0,36 mmol), HATU (35 mg, 0,09 mmol) y base de Hunig (0,13 ml, 0,72 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, la reacción se repartió entre 10 ml de cada uno de EtOAc y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con 10 ml de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de MeCN al 10-100 % en H₂O, TFA al 0,1 %) proporcionó trifluoroacetato de (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(propan-2-iloxi)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (12 mg, 33 %) en forma de una espuma incolora. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 496,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,40 (septuplete, J = 6,1 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04-1,60 (m, 6H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,11 (s, 3H) Actividad de rhSTK = +++

20

Los compuestos en la siguiente Tabla o Tablas se prepararon de manera análoga a los descritos en los Ejemplos 117 (Método A), 118 (Método B) y 119 (Método C). El método particular usado se indica en la Tabla o Tablas:

25

TABLA 119

Ej.	R ¹	R ² /R ³ o R ⁴ +R ⁴	X	Actividad de rhSYK	[M+H] ⁺ Obs.	Forma(s)	*
R ² = CH ₃							
119-1	CF ₃	H/H	Enlace (anti, enantiómero 1)	+++	464,1	Base Libre	A
119-2	CF ₃	H/H	Enlace (anti, enantiómero 2)	+++	464,1	Base Libre	A
119-3	CF ₃	H/H	Enlace (syn, enantiómero 1)	+++	464,1	Base Libre	A
119-4	CF ₃	H/H	Enlace (syn, enantiómero 2)	+++	464,1	Base Libre	A
119-5	CH ₃	H/H	CH(CH ₃) (isómero 1)	+++	438,2	Base Libre	A
119-6	CH ₃	H/H	CH(CH ₃) (isómero 2)	+++	438,2	Base Libre	A
119-7	CH ₃	H/H	C(CH ₃) ₂ (cis)	+++	452,2	Base Libre	A
119-8	iPr	H/H	CH ₂ (cis)	+++	452,2	Base Libre	C
119-9	tBu	H/H	CH ₂ (cis)	+++	466,2	Base Libre	C
119-10	iPr	H/H	CH(CH ₃) (isómero 1)	+++	466,2	Base Libre	A
119-11	iPr	H/H	CH(CH ₃) (isómero 2)	+++	466,2	Base Libre	A
119-12	O-iPr	H/H	CH(CH ₃) (cis)	+++	468,2	Base Libre	C
119-13	OCH ₃	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	468,2	Base Libre	A
119-14	OCH ₂ -CH ₂ OH	H/H	CH ₂	+++	470,2	Base Libre	A
119-15	CF ₃	H/CH ₃	CH ₂ (cis)	+++	492,1	Base Libre	A
119-17	CF ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂ (cis)	+++	506,2	Base Libre	A

119-18	CF ₃	H/CH ₂ CN	CH ₂ (cis)	+++	517	Sal formiato	B
119-20	CF ₃	H/Pr	CH ₂ (cis)	+++	520	Sal formiato	B
119-21	CF ₃	CH ₃ /Et	CH ₂ (cis)	+++	520	Sal formiato	B
119-22	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ (cis)	+++	522	Sal formiato	B
119-23	CF ₃	H/CH ₂ -cPr	CH ₂ (cis)	+++	532	Sal formiato	B
119-25	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ (cis)	+++	536	Sal formiato	B
119-26	CF ₃	H/CH ₂ CO ₂ H	CH ₂ (cis)	+++	536	Sal formiato	B
119-27	CF ₃	H/2-imidazolilo	CH ₂ (cis)	+++	544	Sal formiato	A
119-28	CF ₃	CH ₃ /CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ (cis)	+++	545	Sal formiato	B
119-29	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ (cis)	+++	548,2	Base Libre	A
119-30	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ CONH ₂	CH ₂ (cis)	+++	549	Sal formiato	B
119-31	CF ₃	H/(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH ₂ (cis)	+++	550	Sal formiato	B
119-32	CF ₃	H/CH ₂ CH(OH)-CH ₂ OH	CH ₂ (cis)	+++	552	Sal formiato	B
119-33	CF ₃	H/CH(CH ₂ OH) ₂	CH ₂ (cis)	+++	552	Sal formiato	B
119-34	CF ₃	H/4-piridilo	CH ₂ (cis)	+++	555	Sal formiato	B
119-35	CF ₃	H/2-piridilo	CH ₂ (cis)	+++	555	Sal formiato	B
119-36	CF ₃	H/3-piridilo	CH ₂ (cis)	+++	555	Sal formiato	B
119-37	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CH(CN)-CH ₂ -	CH ₂ (cis)	+++	557	Sal formiato	B
119-38	CF ₃	H/CH ₂ -2-imidazolilo	CH ₂ (cis)	+++	558	Sal formiato	A
119-39	CF ₃	H/CH ₂ -3-pirazolilo	CH ₂ (cis)	+++	558,2	Base Libre	A
119-40	CF ₃	Et/CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ (cis)	+++	559	Sal formiato	B
119-41	CF ₃	H/CH ₂ -4-isoxazolilo	CH ₂ (cis)	+++	559	Sal formiato	A
119-42	CF ₃	H/CH ₂ -4-oxazolilo	CH ₂ (cis)	+++	559	Sal formiato	A
119-43	CF ₃	H/CH ₂ -5-isoxazolilo	CH ₂ (cis)	+++	559	Sal formiato	A
119-44	CF ₃	H/cHex	CH ₂ (cis)	+++	560	Sal formiato	B
119-45	CF ₃	H/CH ₂ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	CH ₂ (cis)	+++	560	Sal formiato	A

119-46	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	561	Sal formiato	B
119-47	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	562	Sal formiato	B
119-48	CF ₃	CH ₃ /3-tetrahydrofuranolo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	562	Sal formiato	B
119-49	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ NHCO CH ₃	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	563	Sal formiato	B
119-50	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH/CH ₂ -CH ₂ OH	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	566	Sal formiato	B
119-51	CF ₃	H/bencilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	568	Sal formiato	B
119-52	CF ₃	H/CH ₂ -3-piridilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	569	Sal formiato	B
119-53	CF ₃	H/CH ₂ -4-piridilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	569	Sal formiato	B
119-54	CF ₃	H/CH ₂ -2-piridilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	569	Sal formiato	B
119-55	CF ₃	H/4-OH-Ph	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	570	Sal formiato	B
119-56	CF ₃	H/2-OH-Ph	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	570	Sal formiato	B
119-57	CF ₃	H/CH ₂ -5-pirimidinilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	570	Sal formiato	A
119-58	CF ₃	H/CH ₂ -3-piridazinilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	570	Sal formiato	A
119-59	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CH(CN)-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	571	Sal formiato	B
119-60	CF ₃	-CH ₂ CH(CN)CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	571	Sal formiato	B
119-62	CF ₃	H/4-F-Ph	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	572	Sal formiato	B
119-63	CF ₃	H/CH ₂ -2-tienilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	574	Sal formiato	B
119-64	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	575	Sal formiato	B
119-65	CF ₃	H/CH ₂ -(3-OH-5-isoxazolilo)	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	575	Sal formiato	A
119-66	CF ₃	H/CH ₂ -(5-isotiazolilo)	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	575	Sal formiato	A
119-67	CF ₃	H/CH ₂ -(1,3,4-triazol-2-ilo)	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	576	Sal formiato	A
119-68	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) COCH ₃	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	577	Sal formiato	B
119-69	CF ₃	CH ₃ /bencilo	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	582	Sal formiato	B
119-70	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	582	Sal formiato	B
119-71	CF ₃	H/CH ₂ -(3-OH)-Ph	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	584	Sal formiato	B
119-72	CF ₃	H/(4-CH ₂ OH)-Ph	CH ₂ (<i>cis</i>)	+++	584	Sal formiato	B

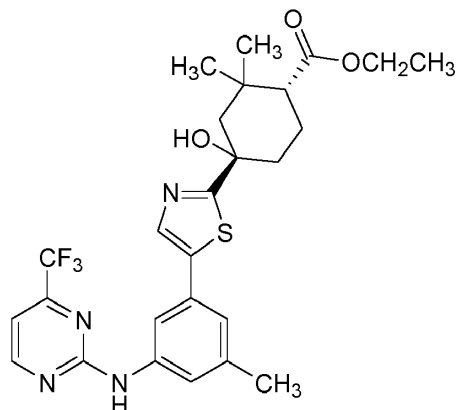
119-73	CF ₃	H/(3-CH ₂ OH)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	584	Sal formiato	B
119-74	CF ₃	H/CH ₂ -(2-OH)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	584	Sal formiato	B
119-75	CF ₃	H/CH ₂ -(4-OH)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	584	Sal formiato	B
119-76	CF ₃	H/(2,4-diOH)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	586	Sal formiato	B
119-77	CF ₃	H/CH ₂ -(4-F)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	586	Sal formiato	B
119-78	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ -(2-oxo-1-pirrolidinilo)	CH ₂ (cis)	+++	589	Sal formiato	B
119-79	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ -(2-oxo-1-imidazolidinilo)	CH ₂ (cis)	+++	590	Sal formiato	B
119-80	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinilo)	CH ₂ (cis)	+++	591	Sal formiato	B
119-81	CF ₃	H/(CH ₂) ₄ NHCO-CH ₃	CH ₂ (cis)	+++	591	Sal formiato	B
119-82	CF ₃	H/5-indolilo	CH ₂ (cis)	+++	593,1	Base Libre	A
119-83	CF ₃	H/(CH ₂) ₃ Ph	CH ₂ (cis)	+++	596	Sal formiato	B
119-85	CF ₃	H/CH ₂ -(4-CH ₂ OH)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	598	Sal formiato	B
119-86	CF ₃	H/CH ₂ -(3,4-diOH)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	600	Sal formiato	B
119-87	CF ₃	H/CH ₂ -(4-Cl)-Ph	CH ₂ (cis)	+++	602	Sal formiato	B
119-88	CF ₃	H/(CH ₂) ₅ -(2-oxo-1-pirrolidinilo)	CH ₂ (cis)	+++	603	Sal formiato	B
119-89	CF ₃	H/CH ₂ CH ₂ -(2-oxo-1-piperidinilo)	CH ₂ (cis)	+++	603	Sal formiato	B
119-90	CF ₃	H/4-CONH ₂ -cHex	CH ₂	+++	603,2	Base Libre	A
119-91	CF ₃	H/4-CO ₂ H-cHex	CH ₂	+++	604	Sal formiato	B
119-92	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ N-(CO ₂ CH ₃)/CH ₂ CH ₂ -	CH ₂	+++	605	Sal formiato	B
119-100	CF ₃	H/CH ₂ -(4-CF ₃)/Ph	CH ₂ (cis)	+++	636	Sal formiato	B
119-102	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CH(Bn)-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ (cis)	++	636	Sal formiato	B
119-104	CF ₃	H/CH ₂ -(4-SO ₂ NH ₂)/Ph	CH ₂ (cis)	+++	647	Sal formiato	A
119-108	CH ₃	H/CH ₂ CN	CH(CH ₃) (cis)	+++	477,2	Base Libre	A
119-109	tBu	H/H	CH(CH ₃)	+++	480,2	Sal TFA	C
119-110	O-iPr	H/H	CH(CH ₃)	+++	482,2	Sal TFA	C
119-111	CF ₃	H/H	CH(CH ₃) (isómero 1)	+++ , +++	492,1	Base Libre, Base Libre	A

119-112	CF ₃	H/H	CH(CH ₃) (isómero 2)	+++	492,1	Base Libre	A
119-113	iPr	H/CH ₂ CN	CH(CH ₃)	+++	505,2	Base Libre	A
119-114	CH ₃	H/CH ₂ -3-piridilo	CH(CH ₃)	+++	529,2	Base Libre	A
119-115	iPr	H/CH ₂ -3-piridilo	CH(CH ₃)	+++	557,3	Base Libre	A
119-116	CH ₃	H/(CH ₂) ₃ -(2-oxo-1-pirrolidinilo)	CH(CH ₃)	+++	563,3	Base Libre	A
119-117	OCH ₃	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	468,2	Base Libre	A
119-118	cPr	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	478,2	Base Libre	A
119-119	iPr	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4S)	+++	480,2	Sal TFA	C
119-122	(S)-CH(F)-CH ₃	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	484,2	Sal TFA	A
119-123	(R)-CH(F)-CH ₃	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	484,2	Sal TFA	A
119-124	CH ₃	H/CH ₂ CN	C(CH ₃) ₂ (cis)	+++	491,2	Sal formiato	A
119-125	tBu	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	494,2	Sal TFA	C
119-126	O-iPr	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	496,2	Sal TFA	C
119-131	CF ₃	H/H	C(CH ₃) ₂ (1R,4S)	+++	506,2	Base Libre	A
119-132	CF ₃	H/H	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	506,2	Base Libre	A
119-133	OCH ₃	H/CH ₂ CN	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	507,2	Base Libre	A
119-134	OCH ₃	H/CH ₂ -3-piridilo	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	559,2	Base Libre	A
119-135	CH ₃	H/(CH ₂) ₃ -(2-oxo-1-pirrolidinilo)	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++ , +++	577,3	Base Libre, Sal formiato	A
119-136	CF ₃	H/3-piridilo	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	583,2	Base Libre	B
119-137	OCH ₃	H/(CH ₂) ₃ -(2-oxo-1-pirrolidinilo)	C(CH ₃) ₂ (1S,4R)	+++	593,3	Base Libre	A
* método sintético A, B, o C							

Ejemplo 120

(1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo

5



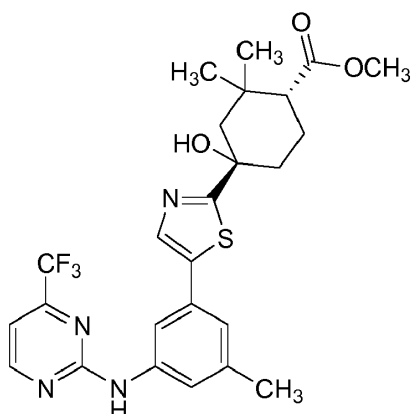
Se disolvió ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,197 mmol) en etanol (3 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (10,52 μ l, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título (88 mg, 0,165 mmol, rendimiento del 83 %). ESI: $[M + H]^+$ m/z 535,2. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,93 (d, $J = 9,6$, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,07 (dt, $J = 10,8$, 17,9, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,96 - 1,78 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

15

Ejemplo 121

(1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo

20

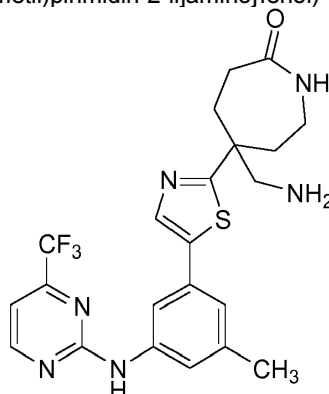


Se disolvió ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,197 mmol) en metanol (3 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (10,52 μ l, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título (85 mg, 0,163 mmol, rendimiento del 83 %). MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 521,1. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,31 (s, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

30

Ejemplo 126

5-(aminometil)-5-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenol)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona



5

Etapa 1: Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en Hexanos, 0,239 ml, 0,239 mmol, 1,2 equiv.) a una solución de 8-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (100 mg, 0,20 mmol) a -10 °C y la mezcla turbia resultante se agitó a -10 °C durante 1 h. Se hizo una segunda adición de DIBAL (1 M en Hexanos, 0,239 ml, 0,239 mmol, 1,2 equiv.) a -10 °C y la reacción se dejó calentar lentamente a 23 °C y después se agitó durante 4 días. La reacción se interrumpió con una mezcla 1:1:3 de agua:NaOH acuoso 6 N y la material particulada se retiró por filtración. El filtrado restante se repartió entre EtOAc (2 x 55 ml) y agua (65 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar N-(3-{2-[8-(aminometil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il]-1,3-tiazol-5-il}-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (39 mg, 39 %), en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 506,1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 4,06-3,95 (m, 6H), 2,51-2,35 (m, 7H), 1,95-1,71 (m, 4H).

10

15

Etapa 2: Se añadió azida sódica (20,45 mg, 0,315 mmol, 3,0 equiv.) a una solución en agitación del producto de la Etapa 1 (53 mg, 0,11 mmol) en cloroformo (5 ml). Se añadió ácido metanosulfónico (0,082 ml, 1,258 mmol, 12 equiv.) y la reacción se tapó y se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de color amarillo se repartió entre EtOAc (2 x 85 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (90 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite incoloro residual se purificó a través de HPLC de fase inversa (gradiente de Acetonitrilo/Agua con TFA presente al 0,1 %). Las fracciones deseadas se repartieron entre EtOAc (2 x 55 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (65 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando el compuesto del título deseado (1,3 mg, 2,5 %) en forma de un aceite sólido incoloro. MS ESI: [M + H]⁺ m/z 477,21. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,19 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 3,45 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,57 (m, 6H). Actividad de rhSYK = +++

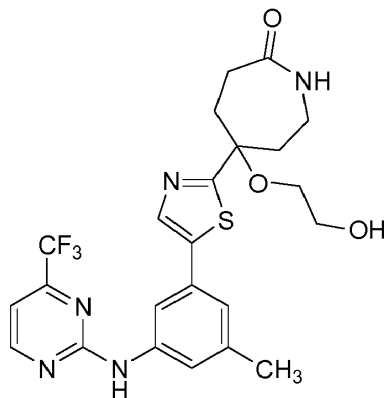
20

25

Ejemplo 127

30

5-(2-hidroxi-etoxi)-5-[5-(3-metil-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenol)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona



35

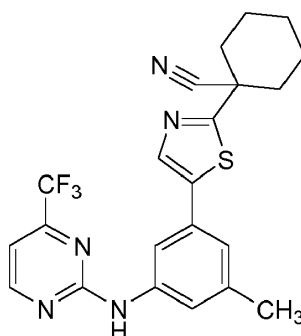
Etapa 1: Un recipiente de microondas secado a la llama se cargó con una solución de hidruro sódico (4,26 mg, 0,106 mmol, 2,0 equiv.) en DMF anhidra (1 ml). Se añadieron {3-[2-(4-hidroxi-7-oxoazepan-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,05 mmol) y (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (19,1 mg, 0,08 mmol, 1,5 equiv.), causando una exotermia y un cambio de color de castaño a naranja oscuro. Esta mezcla se calentó a 125 °C durante 30 min. La mezcla resultante de productos se purificó a

través de HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05 % presente), para proporcionar (3-{2-[4-(2-hidroxietoxi)-7-oxoazepan-4-il]-1,3-tiazol-5-il}-5-metilfenil)[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (14 mg, 33 %), en forma de un aceite de color naranja. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 722,2

Etapa 2: Se calentó una mezcla bifásica del producto de la Etapa 1 (15 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo y agua con TFA al 0,05 % (sistema de disolvente de HPLC de fase inversa) a 125 °C durante 10 minutos. La reacción se concentró al vacío, y el aceite residual se repartió entre EtOAc (2 x 40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (55 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto del título deseado (8,1 mg, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 508,2
¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,3 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,00-2,79 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,37-1,82 (m, 3H), 1,37-1,01 (m, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 128

15 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo



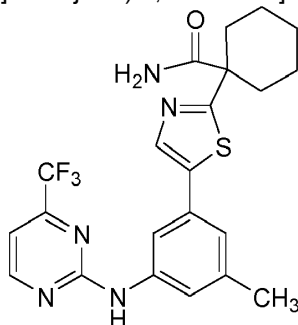
Etapa 1: A una solución de ciclohexanocarbonitrilo (0,913 g, 8,36 mmol) en tolueno (25 ml) a 0 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 M en THF, 10,0 ml, 10,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. Después, se añadió gota a gota 2-clorotiazol (1 g, 8,36 mmol) en forma de una solución en tolueno (0,5 ml) durante un periodo de 5 minutos y la mezcla resultante se dejó calentar de 0 °C a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (elución en gradiente de EtOAc del 2 % al 12 % en Hexanos) para proporcionar 1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (686 mg, 3,57 mmol, rendimiento del 42,7 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó después de un periodo de reposo. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 193.

Etapa 2: Se añadió *N*-bromosuccinimida (0,33 g, 1,87 mmol) a una solución del producto de la Etapa 1 (300 mg, 1,56 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 2 alícuotas de *N*-bromosuccinimida (0,33 g, 1,87 mmol) durante un periodo de 23 h antes de la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado (10 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (elución en gradiente de EtOAc del 7 % al 60 % en Hexanos) para proporcionar 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (96 mg, 0,35 mmol, rendimiento del 22,7 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 272.

Etapa 3: Se pusieron *N*-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**INTERMEDIO 3**, 134 mg, 0,35 mmol), el compuesto de la Etapa 2 (96 mg, 0,35 mmol), carbonato de cesio (346 mg, 1,06 mmol), X-Phos (16,9 mg, 0,035 mmol) y Pd₂(dba)₃ (16,2 mg, 0,018 mmol) en un matraz y se evacuaron/purgaron con N₂ tres veces. Se desgasificaron dioxano (1,5 ml) y agua (0,15 ml) por burbujeo de N₂ bajo la superficie y se añadieron al recipiente de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 5 h y después se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (elución en gradiente de EtOAc del 7 % al 60 % en Hexanos) para dar el compuesto del título (128 mg, 0,289 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de una espuma de color blanquecino. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 444,1. ¹H RMN (500 MHz, CD₃-OD) δ 8,72 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,14 (d, *J* = 4,9, 1H), 2,41-2,37 (m, 5H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,40 (m, 1H). Actividad de rhSYK = ++.

Ejemplo 129

1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida



5

Una mezcla de 1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarbonitrilo (45 mg, 0,10 mmol) y NaOH (1 M en MeOH, 0,5 ml, 0,50 mmol) se calentó a 100 °C en el microondas durante 16 h. La mezcla se llevó a pH = 3 mediante la adición de HCl (1,0 N en H₂O) y después se repartieron entre EtOAc (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (elución en gradiente de CH₃CN del 40 % al 100 % en H₂O/TFA al 0,1 %, 20 min, 20 ml/min) para dar el compuesto del título (4,0 mg, 8,67 μmol, rendimiento del 8,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

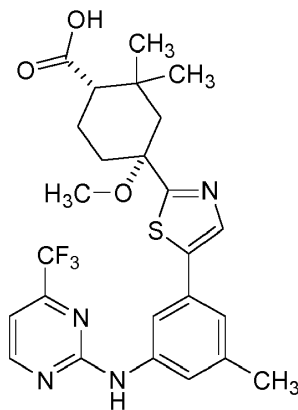
10

MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 462,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,3, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,46 (s a, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,2, 1H), 7,20 (s a, 1H), 7,15 (s a, 2H), 2,31-2,24 (m, 5H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 5H), 1,33 (m, 1H). Actividad de rhSYK = +++.

15

Ejemplo 138(1*S*,4*R*)-4-metoxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

20



25

Etapa 1: Una mezcla de *cis*-4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (416 mg, 1,195 mmol) y yodometano (112 μl, 1,792 mmol) en DMF (5500 μl) se enfrió a 0 °C y se maduró mientras se agitaba durante 10 min. Después, se añadió hidruro sódico (47,8 mg, 1,195 mmol) y la reacción se maduró a 0 °C durante 5 min antes del calentamiento a *ta*. La reacción se maduró a *ta* durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con metanol. La mezcla se calentó de nuevo a temperatura ambiente, se mezcló con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %:Hexanos) proporcionó *cis*-4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo (306 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro. ESI: [M + H - MeOH]⁺ *m/z* 330, 332.

30

Etapa 2: Se desgasificaron *N*-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**INTERMEDIO 3**, 320 mg, 0,845 mmol), el producto de la Etapa 1 (306 mg, 0,845 mmol), y carbonato sódico (845 μl, 1,689 mmol) en 2-Metil THF (5631 μl) por dispersión con Ar durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,5 mg, 0,042 mmol) y la temperatura aumentó a 85 °C. La reacción se maduró durante 5 horas. La reacción enfriada se mezcló con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas se secaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %:Hexanos) proporcionó (1*S*,4*R*)-4-metoxi-2,2-dimetil-4-5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo (156 mg, 29 %) en forma de un aceite incoloro. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 535,

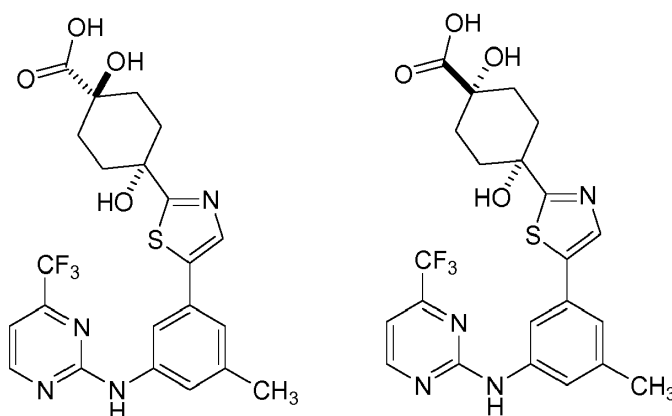
40

Etapa 3: Se añadió hidróxido potásico en metanol (3,0 ml, 3,0 mmol) al producto de la Etapa 2 (150 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 110 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se inactivó con HCl (2 N en H₂O). La mezcla se filtró y se lavó con -20 ml de agua para obtener un sólido de color blanquecino. El sólido se secó a presión reducida a 40 °C en un horno de vacío durante 1,5 h para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI: [M + H]⁺ *m/z* 521. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 - 11,94 (m, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,99 - 1,80 (m, 3H), 1,72 (d, *J* = 14,5, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

10 Ejemplos 140(1) y 140(2)

Ácido *trans*-1,4-dihidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico y ácido *cis*-1,4-dihidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

15



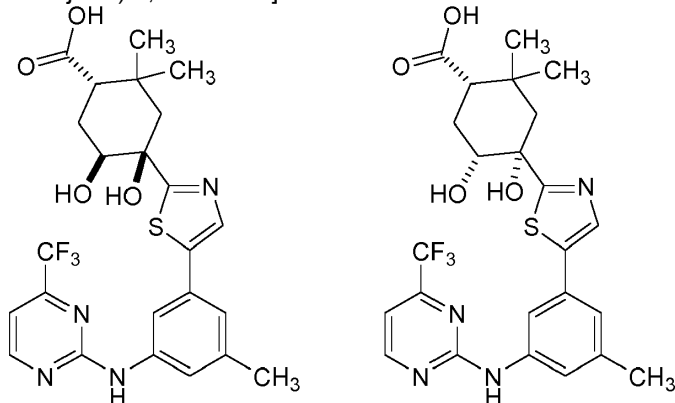
20

A una suspensión de 4-Hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanona (77 mg, 0,17 mmol) y yoduro de cinc (10 mg, 0,033 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), se le añadió cianuro de trimetilsililo (115 µl, 0,858 ml). La suspensión resultante se agitó durante 14 h a ta. Se añadieron más cantidad de yoduro de cinc (10 mg, 0,033 mmol) y cianuro de trimetilsililo (115 µl, 0,858 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 5 d a temperatura ambiente. Después, se añadió HCl (1 ml, 12 N) y la agitación continuó durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Los isómeros *cis* y *trans* se separaron por HPLC (CH₃CN al 20-75 %:H₂O con un modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido *trans*-1,4-dihidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il] amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (6 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco y ácido *cis*-1,4-dihidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (5 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. Datos de caracterización para el isómero *trans*: MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 495. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,93 (d, *J* = 14,9, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,85 (s, 2H), 1,72 (d, *J* = 9,9, 2H). Actividad de rhSYK = +++. Datos de caracterización para el isómero *cis*: MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 495. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,8, 1 H), 7,94 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1 H), 7,15 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 13,0, 2H), 2,09 (d, *J* = 10,4, 2H), 1,57 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++

35

Ejemplos 142(1) y 142(2)

Ácido 1,4-*Trans*, 1,5-*trans*-4,5-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico y ácido 1,4-*cis*, 1,5-*cis*-4,5-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico



Etapa 1: Se suspendió *cis*-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo (570 mg, 1,095 mmol) en reactivo de Eaton (4,14 ml, 21,9 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y la reacción se interrumpió a través de la lenta adición de bicarbonato sódico acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-35 %:hexanos) y la separación de los diastereómeros por HPLC dio ácido 6,6-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico (127 mg, 23 %) en forma de una espuma incolora. ESI: [M + H]⁺ *m/z* 503.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (41 mg, 0,082 mmol) se disolvió en acetona (800 µl) y agua (100 µl). Se añadieron tetróxido de osmio (4 % en agua, 199 µl, 0,033 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (38,2 mg, 0,326 mmol), y la suspensión se agitó durante 1 h a ta. La reacción se interrumpió con Na₂S₂O₅ acuoso al 5 % y se agitó durante 15 min a ta, se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %-75 %:Hexanos) dio 1,4-*trans*, 1,5-*trans*-4,5-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo y 1,4-*cis*, 1,5-*cis*-4,5-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo (28 mg, 64 %) en forma de un aceite incoloro en forma de una mezcla aparente ~4:1 de diastereómeros. ESI: [M + H]⁺ *m/z* 537.

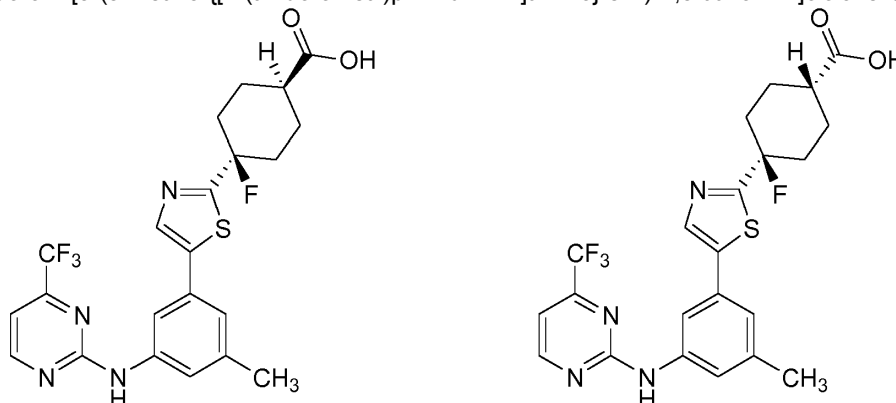
Etapa 3: Se disolvió 4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de 4,5-dihidroxi-2,2-dimetilo (43 mg, 0,080 mmol) en metanol (500 µl). Se añadió hidróxido sódico (1,0 M en agua, 481 µl, 0,481 mmol), y la suspensión se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se acidificó a un pH de 3-4 con HCl (1 M en agua) y se diluyó con agua e IPA al 10 %:CHCl₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con IPA al 10 %:CHCl₃ (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de HPLC de fase inversa (CH₃CN al 40-90 %:H₂O) proporcionó ácido 1,4-*trans*, 1,5-*trans*-4,5-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (13 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco y ácido 1,4-*cis*, 1,5-*cis*-4,5-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (17 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. Datos de caracterización para el compuesto 1,4-*cis*, 1,5-*cis*: MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 523. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 4,8, 2H), 4,06 (dd, *J* = 4,5, 11,9, 1H), 2,50 (dd, *J* = 3,0, 13,1, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (c, *J* = 13,0, 1H), 2,01 (d, *J* = 14,7, 1H), 1,84 (d, *J* = 14,7, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++.

Datos de caracterización para el compuesto 1,4-*trans*, 1,5-*trans*: MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 523. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,0, 2H), 4,61 (dd, *J* = 4,5, 10,9, 1H), 2,58 - 2,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 13,7, 1H), 1,75 (d, *J* = 14,0, 1H), 1,30 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 151 (A) y 151(B)

Ácido *cis*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico

5 Ácido *trans*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico



Etapa 1: En un matraz que contenía 4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,75 mmol) se añadieron diclorometano (3,7 ml) y etanol (2,2 ml). Se añadió Deoxo-fluor (0,69 ml, 3,74 mmol) y la reacción se agitó durante una hora. La reacción después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se usó cromatografía ultrarrápida para la purificación para producir *trans*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (175 mg, 0,33 mmol, rendimiento del 44 %) y *cis*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,21 mmol, rendimiento del 28 %). ESI del isómero *trans*: [M + H]⁺ *m/z* 537. ESI del isómero *cis*: [M + H]⁺ *m/z* 537.

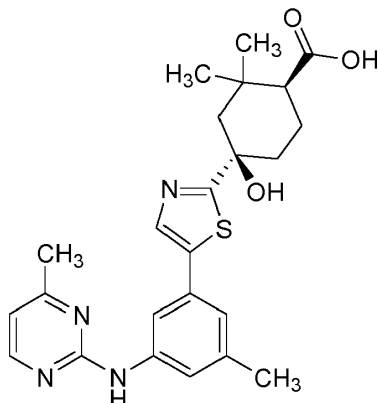
Etapa 2 con el isómero *cis*: A una solución de *cis*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (67 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (0,15 ml, 1,25 mmol) y TBSOTf (0,86 ml, 3,75 mmol). La reacción se agitó durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se usó cromatografía de fluidos supercríticos (40 %/60 % de metanol/CO₂) para la purificación para producir ácido *cis*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (17 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 28 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 461. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,7, 1 H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,9, 1 H), 7,18 (s, 1H), 2,40 (t, *J* = 12,1, 1 H), 2,16 (s, 3H), 2,12 - 1,97 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,67 (dt, *J* = 9,5, 12,9, 2H). Actividad de rhSYK = +++

Etapa 2 con el isómero *trans*: A una solución de *trans*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (175 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (6,5 ml) y 2,6-lutidina (0,38 ml, 3,26 mmol) se le añadió TBSOTf (2,25 ml, 9,78 mmol). La reacción se agitó durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna sobre sílice y después el análisis por HPLC de fase inversa se usaron para la purificación para producir ácido *trans*-4-fluoro-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (70 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 45 %). MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 461. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,7, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,29 (s, 5H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplo 152

Ácido (1*S*,4*R*)-4-Hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-metil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1,3-tiazol-2-il}-ciclohexanocarboxílico

5



Etapa 1: A una mezcla de (4-metil-pirimidin-2-il)-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina (20,0 g, 56,9 mmol), éster metílico del ácido (1*S*,4*R*)-4-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-hidroxi-2,2-dimetil-ciclohexanocarboxílico (19,8 g, 56,9 mmol), y PdCl₂(dppf)₂ (2,33 g, 2,85 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano desgasificado (237 ml), se le añadió carbonato sódico (2 M en H₂O, 56,9 ml, 114 mmol). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró sobre celite. La solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Isco CombiFlash de 100:0 a 40:60, hexanos:acetato de etilo), después por cromatografía sobre gel de sílice (2:98, metanol:diclorometano) proporcionó 17,5 g (37,4 mmol 66 %) de éster metílico del ácido (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-metil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1,3-tiazol-2-il}-ciclohexanocarboxílico en forma de una espuma de color castaño claro.

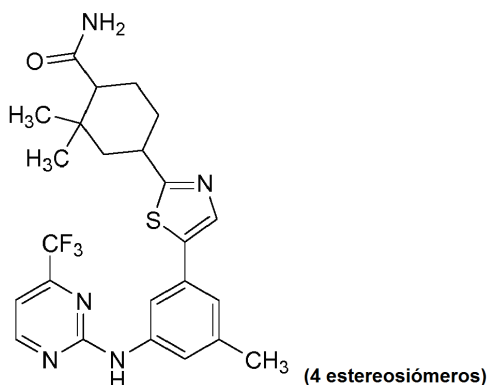
Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (16,5 g, 35,3 mmol) en metanol (115 ml) se le añadió hidróxido sódico (1 M, 123 ml, 123 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a 30 °C y se añadió ácido clorhídrico (1 N, 123 ml, 123 mmol). La reacción se maduró durante 1,5 horas y se filtró para proporcionar 15,3 g (33,7 mmol, 96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 453,0. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,0, 1H), 5,86 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (dd, *J* = 12,7, 3,1, 1H), 2,00 (ddd, *J* = 18,6, 13,2, 6,0, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 3H), 1,62 (d, *J* = 14,1, 1H), 1,55 (dc, *J* = 13,5, 3,3, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

25

Ejemplos 154(a), 154(b), 154(c) y 154(d)

2,2-Dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida

30



Etapa 1: Una suspensión de ácido metil (1*S*,4*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico (200 mg, 0,38 mmol) en pentóxido de fósforo (2,2 g, 15,4 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió lentamente en bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-

35

5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo (141 mg, 0,28 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 503,1.

Etapa 2: Se recogió paladio al 10 % sobre carbono (30 mg, 0,028 mmol) en metanol (1 ml) en una atmósfera de argón. Después, se añadió una solución del producto de la Etapa 1 (141 mg, 0,281 mmol) en metanol (3 ml). Se fijó un globo de hidrógeno y el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno. La mezcla se dejó en agitación durante el fin de semana. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en metanol (3 ml) y se añadió a un matraz que contenía paladio al 10 % sobre carbono (30 mg, 0,028 mmol) en 1 ml de metanol. Se fijó un globo de hidrógeno y el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno y se agitó durante 24 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en metanol (3 ml) y se añadió a un matraz que contenía paladio al 10 % sobre carbono (30 mg, 0,028 mmol) en 1 ml de metanol. Se fijó un globo de hidrógeno y el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno y se agitó durante una semana. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el celite se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar

2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo (87 mg, 0,17 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido oleoso de color amarillo claro. MS ESI: $[M + H]^+$ m/z 505,1.

Etapa 3: El producto de la Etapa 2 (87 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (2,9 ml) y se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,8 ml, 0,8 mmol). La reacción se calentó durante una noche a 100 °C. Después, la reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico (2 M en H₂O, 0,4 ml) y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: El producto de la Etapa 3 se recogió en *N,N*-dimetilformamida (2,9 ml) y se añadieron EDC (66,1 mg, 0,35 mmol), HOBT (52,8 mg, 0,35 mmol), cloruro de amonio (55,3 mg, 1,04 mmol), y *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (301 µl, 1,724 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con 1 ml de DMSO y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetoneitrilo/agua + modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron, se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron una vez con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a purificación por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (4/6 de 2-Propanol/CO₂ con un caudal de 60 ml/min y un tiempo de realización de 19 minutos) para proporcionar los cuatro estereoisómeros de 2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida.

Isómero 1 (11 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 13 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 490,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Isómero 2 (1,4 mg, 2,9 µmol, rendimiento del 2 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 490,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). Actividad de rhSYK = ++

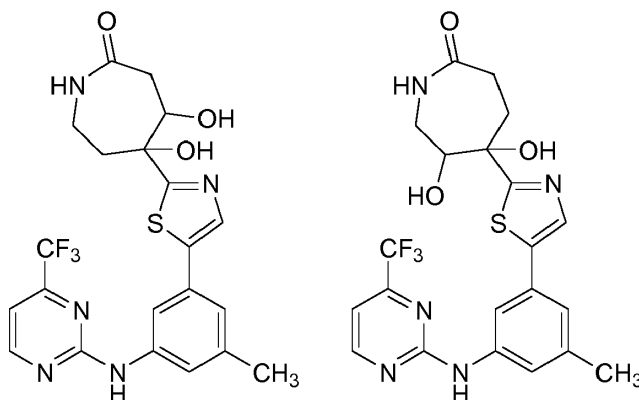
Isómero 3 (22 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 27 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 490,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Isómero 4 (7,2 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 9 %). MS ESI: $[M+H]^+$ m/z 490,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 160(a) y 160(b)

4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona

5 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona



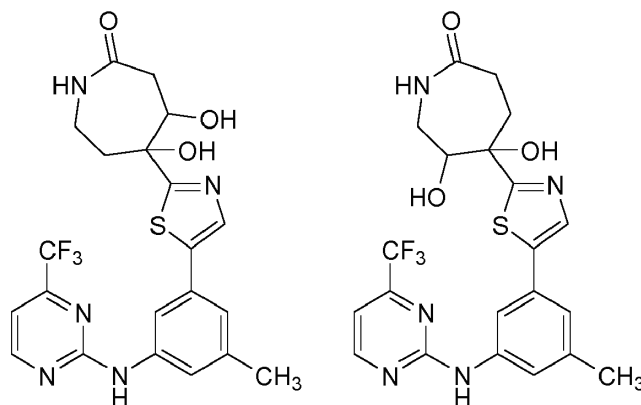
10 Etapa 1: Se suspendió 5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (**Ejemplo 10**, 300 mg, 0,65 mmol) puro en pentóxido de fósforo (1,2 ml, 12,9 mmol) y se agitó a 65 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió cuidadosamente en bicarbonato sódico acuoso saturado. Después de la detención de la exotermia, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (45:55 a 85:15 de acetonitrilo:agua con un modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar 5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,3,6,7-tetrahidro-2*H*-azepin-2-ona y 5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-azepin-2-ona (mezcla 70:30, 119 mg, 0,26 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 446,1.

20 Etapa 2: La mezcla 70:30 de productos de la Etapa 1 (100 mg, 0,22 mmol) se disolvió en acetona (1 ml) y agua (125 µl). Se añadieron tetróxido de osmio (4 % en H₂O, 548 µl, 0,09 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (105 mg, 0,90 mmol) y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico acuoso al 5 % y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla de 4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona y 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (70:30, 40 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color parduzco-amarillo. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 480,1, ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,58 - 3,36 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,96 - 2,75 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04 - 1,82 (m, 2H) Actividad de rhSYK = +++

Ejemplos 161 (A), 161(B), 161 (C) y 161(D)

4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona

5 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona



Dos estereoisómeros cada vez

10 **Etapa 1:** La mezcla 70:30 de 4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona y 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (30 mg; Ejemplos 160(a) y 160(b)) se sometió a purificación por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (4/6 de 2-propanol/CO₂ con un caudal de 50 ml/min y un tiempo de realización de 19 minutos) para proporcionar los estereoisómeros de 4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona y 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona.

15 **Enantiómero 1** [cis] 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (3,2 mg, 6,25 μmol, rendimiento del 10 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 480. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 5,9, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 1H). Actividad de rhSYK = +++

20 **Enantiómero 2** [cis] 4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (9,0 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 30 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 480. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,18 (d, *J* = 5,7, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 5,3, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

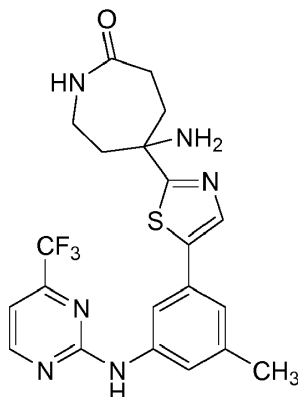
25 **Enantiómero 3** [cis] 5,6-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (3,3 mg, 6,88 μmol, rendimiento del 11 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 480. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 5,9, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H). Actividad de rhSYK = +++

30 **Enantiómero 4** [cis] 4,5-dihidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona (5,1 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 17 %). MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 480. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,18 (d, *J* = 5,7, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,15 (d, *J* = 5,2, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 2H). Actividad de rhSYK = +++

35

Ejemplo 162

5-amino-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona



5

Etapa 1: A una solución agitada de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (854 mg, 7 mmol) y 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (1 g, 6,40 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió etóxido de titanio (IV) (5,11 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se vertió sobre bicarbonato sódico acuoso saturado en agitación (10 ml) y acetonitrilo (10 ml), y se agitó durante 20 minutos. Se añadió sulfato de magnesio y la mezcla se agitó durante 20 minutos, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 10:90 a 70:30 de acetato de etilo:hexanos) para proporcionar *N*-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (466 mg, 1,8 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 260.

10

15

Etapa 2: A diisopropil amina (318 μ l, 2,23 mmol) en tetrahidrofurano (3,7 ml) a 0 °C se le añadió *N*-butil litio (2,5 M en hexanos, 892 μ l, 2,23 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota el **INTERMEDIO 4** (250 mg, 0,74 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C, después el producto de la Etapa 1 (212 mg, 0,82 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 0:100 a 80:20 de acetato de etilo:hexanos, después gradiente de 0:100 a 15:85 de metanol:diclorometano) proporcionó 2-metil-*N*-[8-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il]propano-2-sulfonamida (318 mg, 0,40 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color pardo. MS ESI: [M + H]⁺ *m/z* 596.

20

25

Etapa 3: Al producto de la Etapa 2 (100 mg, 0,13 mmol) se le añadieron cloroformo (630 μ l), azida sódica (24,5 mg, 0,38 mmol), y ácido metanosulfónico (98 μ l, 1,51 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (35:65 a 70:30 de acetonitrilo:agua con un modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con acetato de etilo y se sometieron a base libre con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 66 %) en forma de un aceite de color naranja. MS ESI: [M+H]⁺ *m/z* 463. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,7, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,39 - 2,08 (m, 9H), 1,30 - 0,99 (m, 4H). Actividad de rhSYK = +++

30

35

Ensayo biológico**40 Ensayo de fluorescencia de tiempo resuelto homogénea (HTRF) para la enzima recombinante humana SYK:**

Se usó una proteína de fusión recombinante GST-hSYK para medir la potencia de los compuestos para inhibir la actividad de SYK humana. La GST-SYK recombinante humana (Carna Biosciences #08-176) (concentración final de 5 pM) se incubó con diversas concentraciones del inhibidor diluido en DMSO (concentración final al 0,1 %) durante 10 minutos a temperatura ambiente en Tris-HCl 15 mM (pH 7,5), tween 20 al 0,01 %, DTT 2 mM en un formato de placa de 384 pocillos. Para iniciar la reacción, el péptido de sustrato biotinilado (concentración final de 250 nM) que contiene el sitio de fosforilación para SYK se añadió con magnesio (concentración final de 5 mM) y ATP (concentración final de 25 μ M). El volumen final de la reacción fue de 10 μ l. La fosforilación del péptido se permitió que se realizara durante 45' a temperatura ambiente. Para interrumpir la reacción y detectar el producto fosforilado, se añadieron 2 nM de un anticuerpo Europeo-anti-fosfotirosina (Perkin Elmer #AD0161) y SA-APC 70 nM (Perkin-Elmer #CR130-100) en Tris 15 mM pH 7,5, EDTA 40 mM, tween 20 al 0,01 %. El volumen final de la solución de interrupción era de 10 μ l. La señal de HTRF resultante se midió después de 30 minutos en un lector EnVision (Perkin-Elmer) usando un protocolo de fluorescencia de tiempo resuelto. CI₅₀ se determinó tras una titulación de 10

45

50

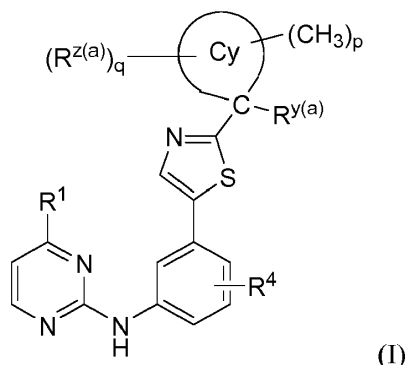
dosis (10 μ M a 0,508 nM) y ajuste de curva logística de cuatro parámetros usando el analizador de datos de ensayo de Merck. La actividad de rhSYK (CI50) se expresa como +++ (100 nM o menos), ++ (entre 100 y 1000 nM), + (entre 1 y 10 μ M). CI50 para los compuestos representativos de la presente invención se proporciona como se muestra a continuación:

5

Nombre del Compuesto	CI50 de Syk
3-hidroxi-3-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida	11 nM
Ácido {4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-1-il}acético	216 nM
Ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxílico	1 nM
1-(5-{3-[[4-(terc-butilpirimidin-2-il)amino]-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il)-ciclobutanol	25 nM
(1S,4R)-N-(cianometil)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-{3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida	2 nM
<i>cis</i> -4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(pentafluoroetil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de <i>cis-terc</i> -butilo	2427 nM
Ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico	< 0,5 nM
Ácido <i>trans</i> -4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico	4 nM
Ácido <i>cis</i> -4-hidroxi-1-metil-4-[5-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico	2 nM
<i>cis</i> -4-[(hidroxiacetil)amino]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida	2 nM
(1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida	1 nM
Ácido (1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico y enantiómero	1 nM, < 0,5 nM
Ácido (1S,4R)-4-metoxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico	2 nM
Ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico	2 nM
Clorhidrato de N-{3-[2-(1-aminociclobutil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metilfenil}-4-ciclopropil-pirimidin-2-amina	3 nM
(1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo	49 nM
5-(aminometil)-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona	50 nM
Ácido (1S,4R)-4-{5-[3-{{4-[(1S)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico	<0,5 nM
Ácido (1S,4R)-4-{5-[3-{{4-[(1R)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico	<0,5 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que

p es de 0 a 4;

10 **q** es 0, 1 o 2;

Cy se selecciona entre cicloalquilo C₄₋₇, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azepanilo;

R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Oalquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄;

15 **R^{y(a)}** es aminometilo, OH, OCH₃, OCH₂CH₂OH, F, CN, CO₂R^{a(a)}, CONR^{b(a)}R^{c(a)}, NR^{a(a)}R^{a(a)}, NHC(O)alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con OH), NHC(O)NH₂, NHSO₂NH₂, NHSO₂alquilo C₁₋₃ o NHSO₂haloalquilo C₁₋₃;

20 **R^{z(a)}** se selecciona entre (A) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre OH, NH₂, CN, CO₂R^{a(a)} y CONH₂, (B) fluoroalquilo C₁₋₃, (C) halógeno, (D) CN, (E) COalquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre OR^{a(a)}, CN, CO₂R^{a(a)}, CONR^{a(a)}R^{a(a)} y NRa(a)Ra(a)), (F) CO-fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre etinilo, CO₂R^{a(a)}, CN, F y OH), (G) CO-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con OH o CO₂R^{a(a)}), (H) alquil C₀₋₃-CO₂R^{a(a)}, (I) -C(O)NR^{b(a)}R^{c(a)}, (J) -OR^{a(a)}, (K) -OC(O)R^{a(a)}, (L) -NR^{b(a)}R^{c(a)}, (M) -NHC(O)alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno a tres OH o un CONRa(a)Ra(a)), (N) -NHSO₂alquilo C₁₋₃, (O) -NHSO₂NH₂, (P) oxo, (Q) 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, (R) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, (S) SO₂NH₂, (T) SO₂alquilo C₁₋₃, (U) SO₂haloalquilo C₁₋₃ y (V) SO₂Ph;

25 **R^{a(a)}** es H o alquilo C₁₋₄;

R^{b(a)} y **R^{c(a)}** se seleccionan independientemente entre (A) H, (B) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con OH, (C) heteroarilo seleccionado entre imidazolilo, piridilo e indolilo, (D) tetrahidrofuranilo, (E) bencilo, (F) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre (CH₂)₀₋₂OH y F, (G1) alquilo C₁₋₄ y (G2) haloalquilo C₁₋₄, en donde (G1) y (G2) están cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre (i) OH, (ii) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, CONH₂, CO₂H y CH₂OH, (iii) CONH₂, (iv) SO₂NH₂, (v) SO₂alquilo C₁₋₄, (vi) heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre oxo, (CH₂)₀₋₂OH y alquilo C₁₋₄, (vii) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre carboxi, (CH₂)₀₋₂OH y alquilo C₁₋₄, (viii) CN, (ix) Oalquilo C₁₋₄, (x) CO₂H, (xi) NR^{a(a)}C(O)alquilo C₁₋₄, (xii) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre (CH₂)₀₋₂OH, SO₂NH₂, CF₃, F y Cl, (xiii) 1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con oxo, (xiv) 1-imidazolidinilo opcionalmente sustituido con oxo, (xv) 1-piperidinilo opcionalmente sustituido con oxo y (xvi) 4-morfolinilo; o

40 **R^{b(a)}** y **R^{c(a)}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 o 7 miembros que tiene de 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre oxo, CN, (CH₂)₀₋₂OH, acetilo, bencilo, SO₂alquilo C₁₋₄, CONH₂, metoximetilo, carboximetilo, CO₂R^{a(a)} y alquilo C₁₋₄.

45 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es ciclohexilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es ciclohexilo, q es 1, p es 0, 1 o 2 y R^{z(a)} se selecciona entre CO₂R^{a(a)}, CONR^{b(a)}R^{c(a)} y NHC(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH.

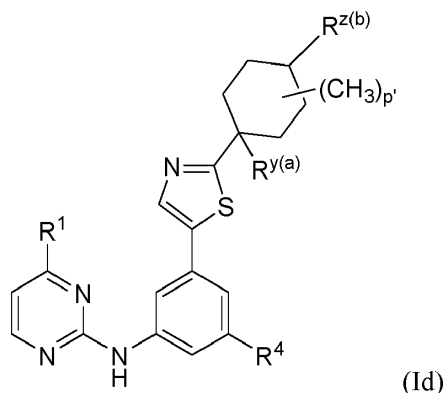
50 4. Un compuesto de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que R^{y(a)} es OH.

5. Un compuesto de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que R^{y(a)} es CONH₂.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es azepanilo, p es 0, q es 1 y R^{z(a)} es oxo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{y(a)} es OH.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que

p' es 0, 1 o 2;

- 10 R^{y(a)} se selecciona entre OH, OCH₃, F, CN y CONH₂;
R^{z(b)} se selecciona entre (a) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, NH₂, CN, CO₂R^{a(a)} y CONH₂, (b) CN, (c) -C(O)₂R^{a(a)}, (d) -C(O)NHR^{b(a)}, (e) -NHC(O)alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con OH), (f) 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona y (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
- 15 R¹ se selecciona entre H, metilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, ciclopropilo e isopropiloxi;
R⁴ se selecciona entre H, metilo y ciclopropilo;
R^{a(a)} es H o alquilo C₁₋₄;
R^{b(a)} es H, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 2-oxo-1-pirrolidinilo.

20 9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que R^{y(a)} es OH.

10. Un compuesto de las reivindicaciones 8 o 9, en el que R^{z(b)} es CO₂H, CONH₂, CONH(CH₂)₃-(2-oxo-1-pirrolidinilo) o NHC(O)CH₂OH.

25 11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

ácido (1R,4S)-4-[5-(3-ciclopropil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;

30 ácido (1S,4R)-4-[5-(3-ciclopropil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;

ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclohexanocarboxílico;

35 ácido (1S,4R)-4-[5-(3-[[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-hidroxi-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona;

40 *cis*-4-[(hidroxiacetil)amino]-1-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida; y
(1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida;

ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

45 ácido (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido (1S,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido (1R,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico;

50 (1R,4S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida;

(1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1,3-tiazol-2-

- il]ciclohexanocarboxamida;
 ácido (1S,4R) 4-{5-[3-({4-[(1R)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 ácido (1S,4R) 4-{5-[3-({4-[(1S)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 5-hidroxi-5-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]azepan-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]ciclohexanocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es *cis*-4-[(hidroxiacetil)amino]-1-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexano-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. El compuesto de la reivindicación 15 en forma del ácido libre.
17. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (1S,4R)-4-{5-[3-({4-[(1S)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (1S,4R)-4-{5-[3-({4-[(1R)-1-fluoroetil]pirimidin-2-il}amino)-5-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-4-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (1S,4R)-4-hidroxi-2,2-dimetil-4-{5-[3-metil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1,3-tiazol-2-il}-ciclohexanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
21. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un ácido 4-hidroxi-2,5-dimetil-4-[5-(3-metil-5-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
23. Un compuesto para el uso de la reivindicación 21, en donde la terapia es artritis reumatoide, cáncer, lupus eritematoso sistémico o asma.
24. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar artritis reumatoide, cáncer, lupus eritematoso sistémico o asma.
25. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo.