

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 500**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61K 31/498** (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/5025** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013** **E 13700828 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018** **EP 2802576**

54 Título: **Compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos, útiles como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

13.01.2012 US 201261586155 P

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

18.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 686 500 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos, útiles como inhibidores de cinasas

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de cinasas, incluyendo la modulación de la IRAK-4. En el presente documento se proporcionan compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos, composiciones que comprenden dichos compuestos, y su uso. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasas y a métodos para la inhibición de la actividad de las cinasas, incluyendo la IRAK-4, en un mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

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

Los miembros de la familia IRAK de cinasas de serina/treonina son reclutados al receptor a través de interacciones con la MyD88. La familia consiste en cuatro miembros. Diversas líneas de pruebas indican que la IRAK4 juega un papel crítico y no redundante en el inicio de la señalización a través de los TLR dependiente de la MyD88 y los miembros de la familia del IL-1R. Los datos estructurales confirman que la IRAK4 interactúa directamente con la MyD88 y posteriormente recluta la IRAK1 o la IRAK2 al complejo del receptor para facilitar la señalización cascada abajo (Lin, S., et al., 2010, *Nature* 465: 885-890). La IRAK4 fosforila directamente la IRAK1 para facilitar la señalización cascada abajo a la ligasa E3 de ubiquitina TRAF6, dando como resultado la activación de la cinasa de serina/treonina TAK1 con la subsiguiente activación de la ruta NF kappaB y de la cascada MAPK (Flannery, S. et al., 2010, *Biochem. Pharmacol.* 80: 1981-1991). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecía de la expresión de la IRAK4 (Picard, C. et al., 2003, *Science* 299: 2076-2079). Las células de estos pacientes no conseguían responder a ninguno de los agonistas del TLR, con la excepción del TLR3, así como a los miembros de la familia de la IL-1, incluyendo la IL-1 β y la IL-18 (Ku, C., et al., 2007, *J. Exp. Med.* 204: 2407-2422). La delección de la IRAK4 en ratones da como resultado un grave bloqueo en las respuestas dependientes de la IL-1, de la IL-18 y de todos los TLR, con la excepción del TLR3 (Suzuki, N. et al., 2002, *Nature* 416: 750-754). Por el contrario, la delección bien de la IRAK1 (Thomas, J. A. et al. 1999, *J. Immunol.* 163: 978-984; Swantek, J. L. et al., 2000, *J. Immunol.* 164: 4301-4306) o bien de la IRAK2 (Wan, Y. et al., 2009, *J. Biol. Chem.* 284: 10367-10375) da como resultado una pérdida parcial en la señalización. Adicionalmente, la IRAK4 es el único miembro de la familia de las IRAK cuya actividad de cinasa se ha demostrado que es necesaria para iniciar la señalización. La sustitución de la IRAK4 natural en el genoma del ratón por un mutante inactivo de una cinasa (KDKI) deteriora la señalización a través de todos los receptores dependientes de la MyD88 incluyendo la IL-1, la IL-18 y todos los TLR, con la excepción del TLR3 (Koziczak-Holbro, M. et al., 2007, *J. Biol. Chem.* 282: 13552-13560; Kawagoe, T et al., 2007, *J. Exp. Med.* 204: 1013-1024; y Fraczek, J. et al., 2008, *J. Biol. Chem.* 283: 31697-31705).

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

65

- Además de bloquear la señalización del TLR, los inhibidores de la IRAK4 también bloquean la señalización por parte de los miembros de la familia de la IL-1. Se ha demostrado que la neutralización de la IL-1 es eficaz en múltiples enfermedades que incluyen la gota; la artritis gotosa; la diabetes de tipo 2; las enfermedades autoinflamatorias, incluyendo el CAPS, el TRAPS, la FMF, la enfermedad de Still del adulto; la artritis idiopática juvenil sistémica; la apoplejía; la GVHD; el mieloma múltiple ardiente; la pericarditis recurrente; la artrosis; el enfisema (Dinarello, C. A., 2011, Eur. J. Immunol. 41: 1203-1217 y Couillin, I. et al., 2009, J. Immunol. 183: 8195-8202). En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor de la IL-1 mejoró los efectos cognitivos, atenuó la patología tau y redujo las formas oligómeras del β amiloide (Kitazawa, M. et al., 2011, J. Immunol. 187: 6539-6549). También se ha demostrado que la IL-1 es una conexión crítica con la inmunidad adaptativa, guiando la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectoras TH17 (Chung, Y., Chang, S. H. et al., 2009, Immunity 30: 576-587). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de la IRAK4 tendrán una eficacia en las enfermedades asociadas con los TH17, incluyendo la esclerosis múltiple, la psoriasis, las enfermedades inflamatorias del intestino, la uveítis autoinmune y la artritis reumatoide (Wilke, C. M., et al., 2011, Trends Immunol. 32: 603-61).
- 15 En vista de las afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de las cinasas de proteínas, se aprecia inmediatamente que los nuevos compuestos capaces de modular las cinasas de proteínas, tales como la IRAK-4, y los métodos de uso de estos compuestos, podrían proporcionar unos beneficios terapéuticos sustanciales a una gran diversidad de pacientes.
- 20 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos que se han encontrado eficaces como inhibidores de las cinasas de proteínas, incluyendo la IRAK-4.

Sumario de la invención

- 25 En el presente documento se proporcionan moduladores de la actividad de cinasas que pueden describirse de forma general como compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclicos.

30 La invención se refiere a compuestos de Fórmula I que son útiles como inhibidores de la IRAK-4, y que son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, de enfermedades alérgicas, de enfermedades autoinmunes y de enfermedades inflamatorias, o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

55 Una realización preferida son los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, en el que el tratamiento de las enfermedades inflamatorias es incluso más preferido. En particular, algunas enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedador, rechazo de un aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

60 Una realización preferida alternativa son los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes tipo 2 y aterosclerosis.

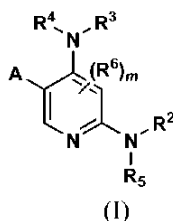
65 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

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

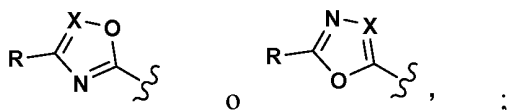
5 Estas y otras características de la invención se establecerán en una forma expandida según continúa la divulgación.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

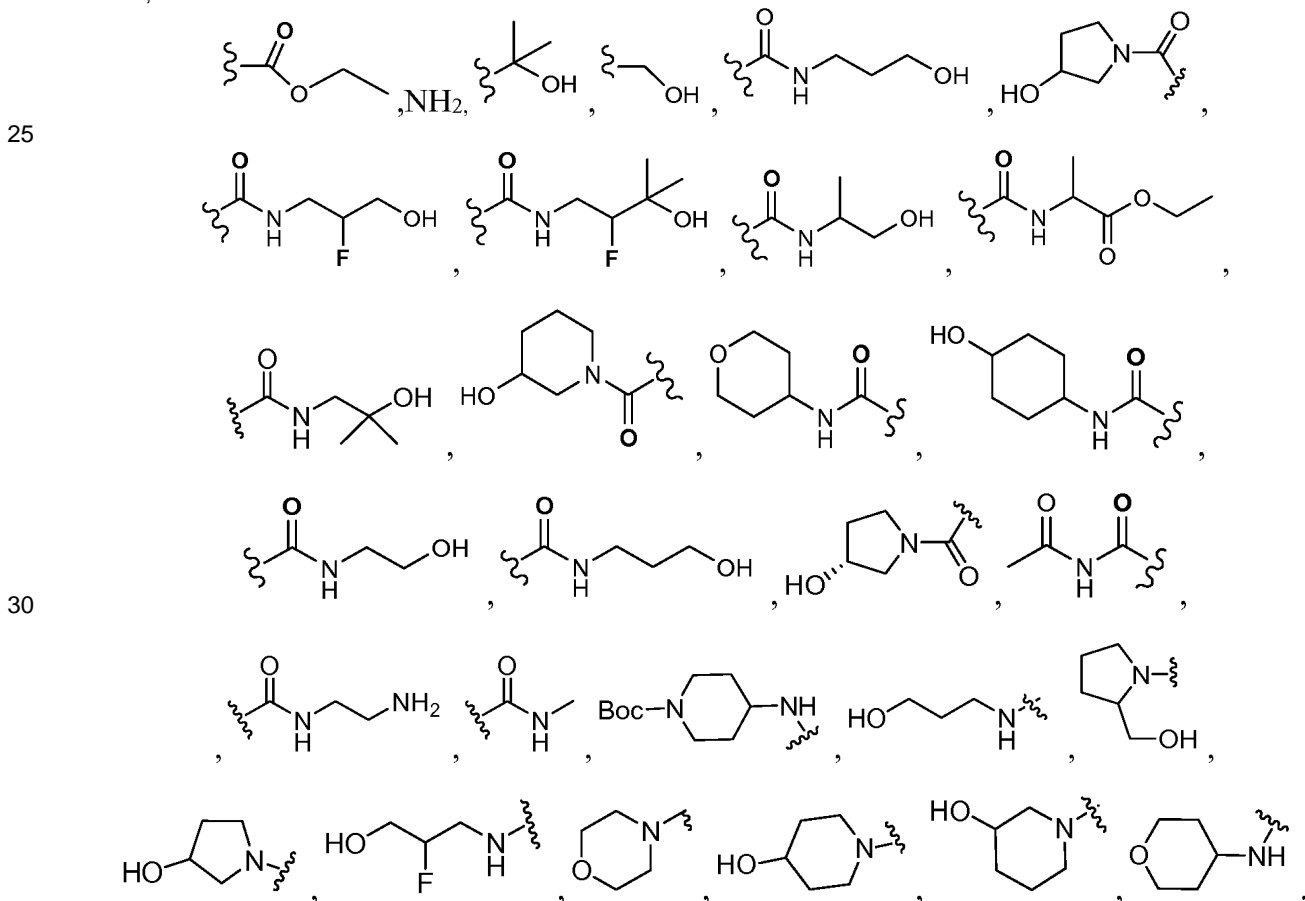
10 En el presente documento se proporciona al menos una entidad química elegida entre los compuestos de fórmula (I):

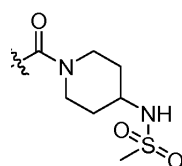
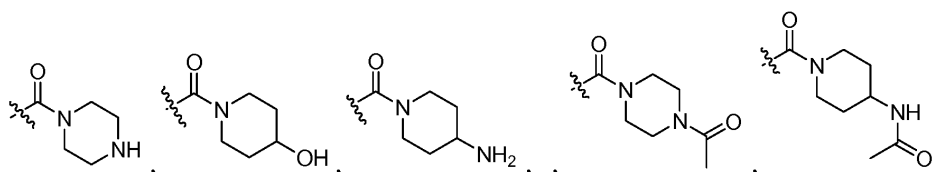
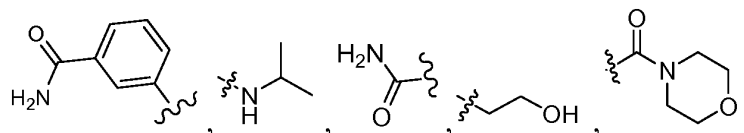
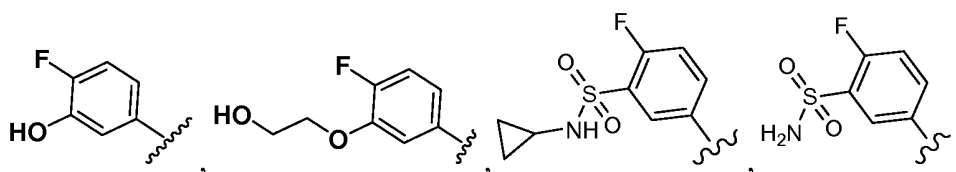
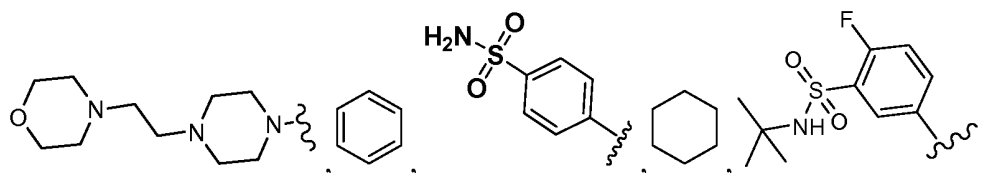
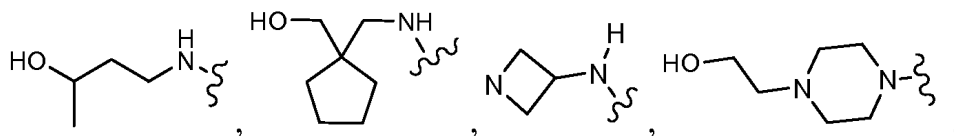
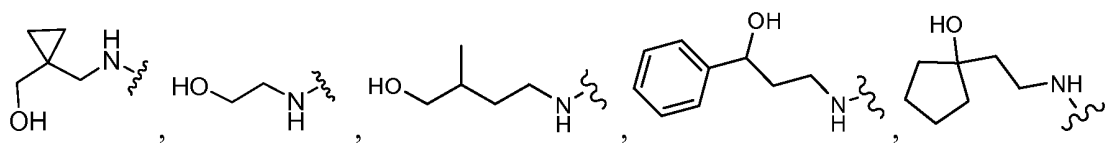


o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que:



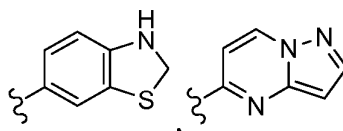
15 A es
 X es N o C-R⁷;
 R es hidrógeno, R¹, halógeno, ciano, nitro, -OR¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -NR¹¹S(=O)₂R¹ o -NR¹¹R¹;
 20 R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-4 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a};



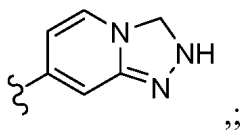


R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-(NR^bC(O)NR^{11}R^{11})$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$,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

R^2 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indolinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, imdazopiridazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopiranoilo, indolizinoilo, benzofuranoilo, cromonoilo, cumarinoilo, benzopiranoilo, cinnolinoilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo, quinazolinoilo, estando cada grupo sustituido por 1-4 grupos seleccionados entre R^{2a} ,



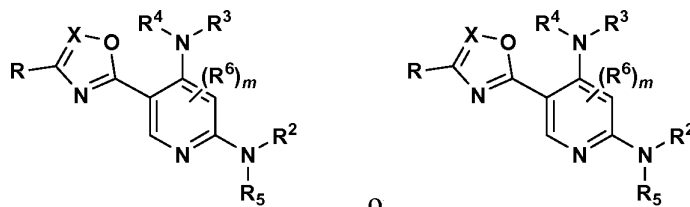
o



- 5 R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, =O, halo, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o $-(CH_2)_r$ -heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-2 R^a ;
- 10 R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{3a} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{3a} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{3a} , un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{3a} o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{3a} .
- 15 R^{3a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o $-(CH_2)_r$ -heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-1 R^a ;
- 20 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d y un $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;
- 25 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o $-(CH_2)_r$ -heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^a ;
- 30 R^{11} en cada aparición es independientemente hidrógeno, R^e , alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f , CH_2 -fenilo sustituido con 0-3 R^d o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^d ; o R^{11} y junto con otro R^{11} , R^1 o R^2 en el mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse para formar un heterociclo opcionalmente sustituido;
- 35 R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros o $-(CH_2)_r$ -heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$; o dos R^a en un átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico de fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$ o $-O-CF_2-O-$, en la que n se selecciona entre 1 o 2;
- 40 R^b es hidrógeno, R^e , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d ;
- 45 R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;
- R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;
- R^e se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;
- 50 R^f es hidrógeno, halo, NH_2 , OH u O(alquilo C_{1-6});
- p es 0, 1 o 2;
- r es 0, 1, 2, 3 o 4; y
- m es 0, 1 o 2.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula:

55

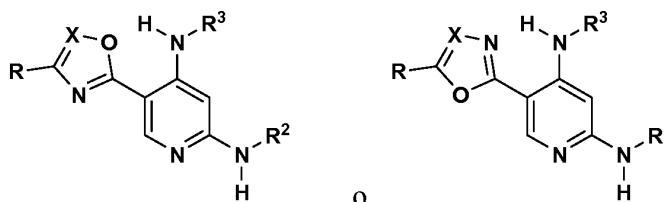


o

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que m es 0.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno.

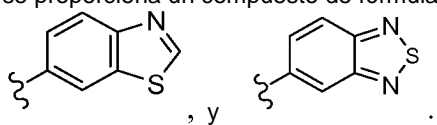
5 En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



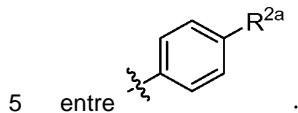
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que:

- 10 R es hidrógeno, R¹, halógeno, -C(=O)-R¹, -C(=O)OR¹, -C(=O)NR¹¹R¹ o -NR¹¹R¹;
R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-4 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquino C₂₋₆
sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclo de
15 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, o un
heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3
R^{1a};
R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -
(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹,
20 -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-
carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos
de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;
R² es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indolinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo,
25 triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo,
bencimidazolilo, imdazopiridazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, bendodioxolilo,
benzotienilo, isoquinolinilo, benzopiranoilo, indolizinoilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo,
pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, estando cada grupo sustituido por 1-4 grupos seleccionados
entre R^{2a};
R^{2a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -
(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹,
30 -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-
carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos
de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;
R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, o un anillo de cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, tetrahidropiranoilo,
35 tetrahydrofuranoilo u oxetano, estando cada anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a};
R^{3a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -
(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -
NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo
C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que
40 comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;
R⁷ es F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rOR^b, -NR^eR^e o -NR^eC(O)OR^c alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d,
haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;
R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, CH₂-fenilo sustituido
con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
45 seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;
R^a es hidrógeno, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -
(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹,
-S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14
50 miembros o -(CH₂)_r-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-
4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, como alternativa dos R^a en un átomo de carbono adyacente o
en el mismo forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en el que n se selecciona entre 1 o
2;
R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o
(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;
R^c es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
55 R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o
(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^f es hidrógeno, halo, NH₂, OH u O(alquilo C₁₋₆);
r es 0, 1, 2, 3 o 4; y
60 p es 0, 1 o 2.

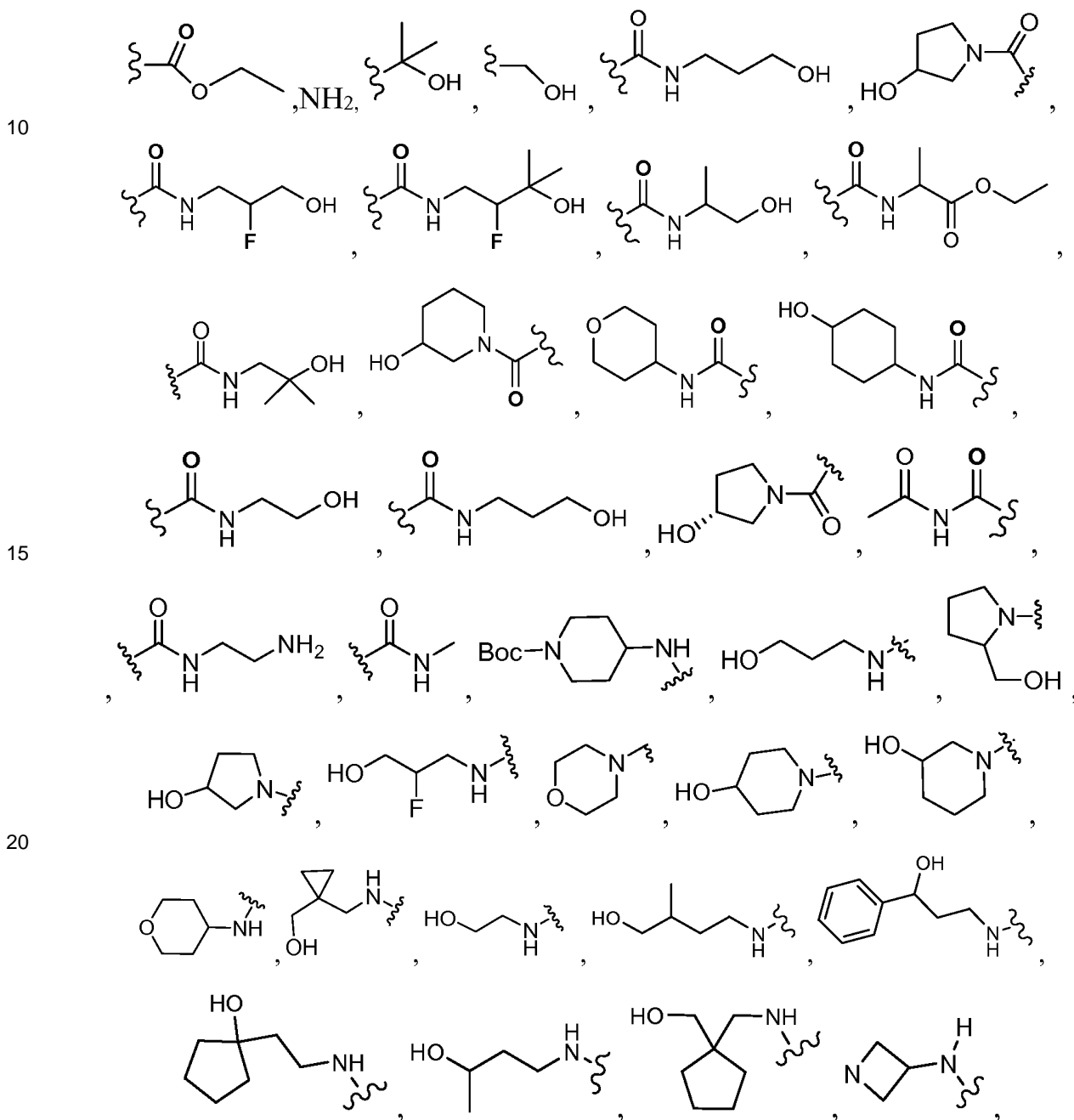
En otra realización más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R² se selecciona entre



En una realización más preferida alternativa, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R² se selecciona



En una realización más preferida se proporcionan compuestos en los que R se selecciona entre los siguientes:



La descripción desvela además métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas a la modulación de quinasas, incluyendo la modulación de IRAK-4, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

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

10 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende la administración al hospedador en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o de estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

25 Además, la presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones) que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en el que la afección se selecciona entre leucemia mielógena, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplantes, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de la aglutinina fría y caliente, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénico trombótico (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjogren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

30 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una artritis reumatoide (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide), que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

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

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

65

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otros agentes terapéuticos.

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

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


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

15 En otra realización, la presente invención desvela un método para la modulación de la actividad de una quimiocina o del receptor de una quimiocina que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica formada por un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

20 En otra realización, la presente invención desvela un método para la modulación de la actividad del receptor de CCR-1 que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica formada por un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

25 En otra realización son compuestos que tienen una $CI_{50} < 1.000$ nM en el ensayo de la IRAK-4 descrito a continuación.

30 La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin salir del espíritu o los atributos esenciales de la misma. Esta invención engloba todas las combinaciones de los aspectos y/o de las realizaciones preferidas de la invención mencionadas en el presente documento. Se entiende que todas y cualquiera de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Adicionalmente, se entiende que cualquier elemento de una realización puede combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

35 De acuerdo con una convención usada en la materia,  se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión de la fracción o el sustituyente con la estructura del núcleo o del esqueleto.

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

45 El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción en particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" engloba tanto "alquilo" como "alquilo sustituido", como se define a continuación. Los expertos en la materia comprenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

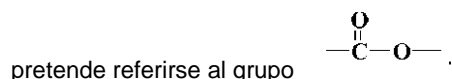
50 Según se usa en el presente documento, el término "al menos una entidad química" es intercambiable con el término "un compuesto".

55 Según se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenilo" incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, se pretende que "alquilo C_{1-10} " (o alquilenilo), incluya grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 y C_{10} . Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " representa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos, de forma que uno o más de sus hidrógenos están remplazados por otro grupo químico. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

60 Se pretende que "alquilenilo" o "alquilenilo" incluyan cadenas hidrocarbonadas con una configuración tanto lineal como ramificada, y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, se pretende que "alquilenilo C_{2-6} " (o alquilenilo), incluyan grupos

alqueno C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Algunos ejemplos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

- 5 Se pretende que "alquino" o "alquino" incluyan cadenas hidrocarbonadas con una configuración tanto lineal como ramificada, y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, se pretende que "alquino C_{2-6} " (o alquino), incluyan grupos alquino C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 ; tales como etenilo, propino, butino, pentino, hexino y similares.
- 10 El experto en la materia comprenderá que, cuando en el presente documento se usa la denominación " CO_2 ",



- 15 Cuando se usa el término "alquino" junto con otro grupo, tal como en "arilalquino", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquino sustituido. Por ejemplo, "arilalquino" se refiere a un grupo alquino sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por lo tanto, el término arilalquino (C_{0-4}) incluye un alquino inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo, y también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, arilalquino (C_0). El término "heteroarilalquino" se refiere a un grupo alquino sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

- 20 Cuando se hace referencia a un grupo alqueno, alquino, alqueno, alqueno o alquino sustituido, estos grupos están sustituidos con entre uno y tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquino sustituidos.

- 25 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por un alquino o un alquino sustituido, según se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquino C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen entre uno y cuatro carbonos.

- 30 Debería entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquino y amino alquino, serán realizadas por el experto en el campo para proporcionar compuestos estables.

- 35 El término "sustituido", según se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o grupo indicado está sustituido con una selección entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O), entonces están sustituidos 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las fracciones aromáticas. Salvo que se especifique de otro modo, los sustituyentes están identificados en la estructura del núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que cuando se indica (cicloalquino) alquino como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción del alquino. Los dobles enlaces anulares, según se usa en el presente documento, son dobles enlaces que están formados entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, $C=C$, $C=N$ o $N=N$).

- 45 Las combinaciones de sustituyentes y/o de variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implica un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza, y la subsiguiente formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos actualmente indicados no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ o $S(O)H$.

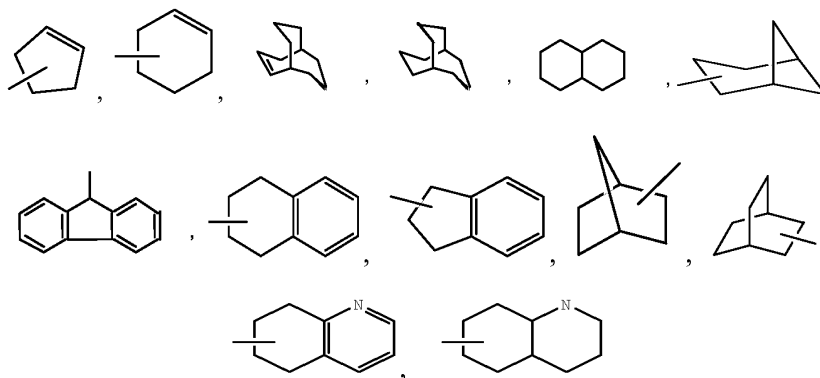
- 50 El término "cicloalquino" se refiere a grupos alquino ciclados, incluyendo sistemas anulares mono-, bi- o policíclicos. Se pretende que cicloalquino C_{3-7} incluya grupos cicloalquino C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , y C_7 . Algunos ejemplos de grupos cicloalquino incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Según se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico, o de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros bicíclico o tricíclico, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Algunos ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende que incluya "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Algunos puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico.

Cuando un anillo contiene un puente, los sustituyentes indicados en el anillo también pueden estar presentes en el puente.

5 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen entre 6 y 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenilo y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.


Consecuentemente, en los compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctilo, etc., Así como los siguientes sistemas anulares

10



15

y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o anillos. Algunos

grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y .

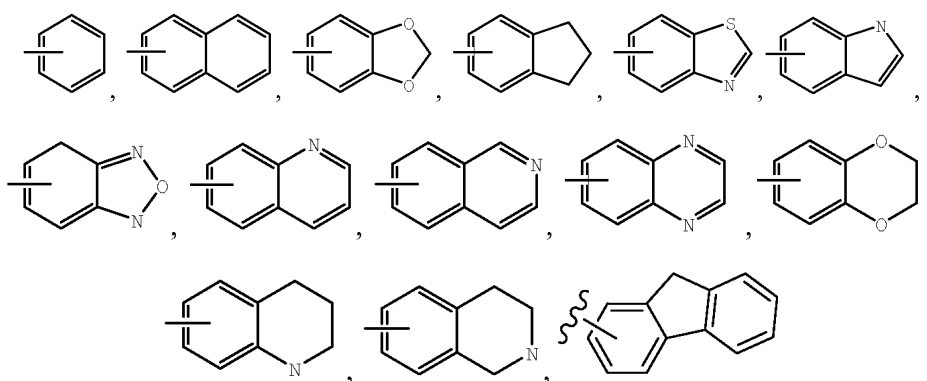
20 El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

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

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

Por lo tanto, algunos ejemplos de grupos arilo incluyen:

30



35

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

40 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" pueden usarse de forma intercambiable y se refieren a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos no aromáticos de entre 3 y 7 miembros, grupos bicíclicos de entre 7 y 11 miembros, y grupos tricíclicos de entre 10 y 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), conteniendo dicho heteroátomo un anillo que tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo de dicho grupo contiene un heteroátomo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos, y siempre que el

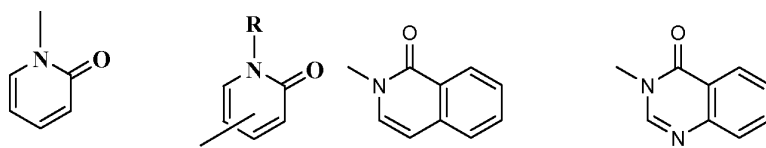
45

anillo contenga además al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El término "heterociclo" incluye grupos "heteroarilo". Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente opcionalmente sustituido con =O (oxo).

5

Algunos ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno, y similares. Algunos ejemplos de grupos heterociclo bicíclicos incluyen quinuclidinilo. Algunos grupos heterociclilo monocíclicos adicionales incluyen

15



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

20

25

30

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

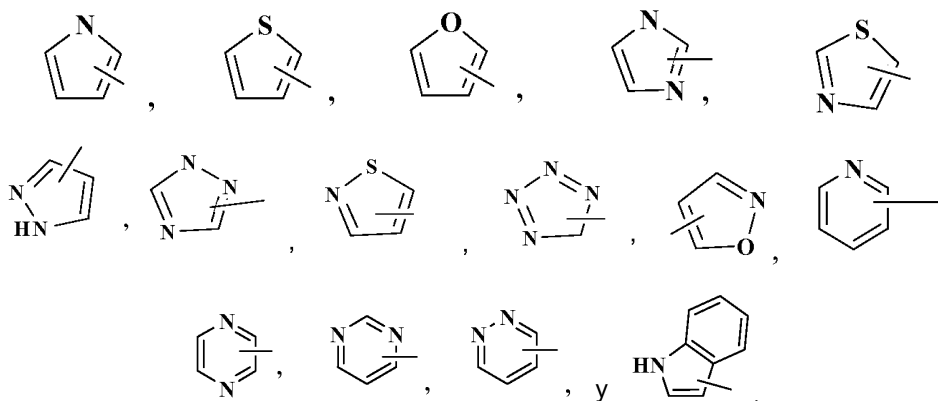
35

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihydroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

40

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

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



50

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

Salvo que se indique de otro modo, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) mencionado específicamente, se pretende que la referencia incluya los anillos que tienen entre 0 y 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados entre los indicados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

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

El término "heteroátomos" debe incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

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

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por el experto en el campo para proporcionar fracciones y compuestos estables, y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la elaboración de compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ninguna ionización) o pueden formar sales que también están en el ámbito de esta invención. Salvo que se indique de otro modo, se entiende que una referencia a un compuesto inventivo incluye una referencia a la forma libre y a las sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es)" pueden incluir iones bipolares (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I), contiene tanto una fracción básica, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como una fracción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, las sales metálicas y de amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o a la actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o de purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por lo tanto, están contempladas en el ámbito de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de un ácido o de una base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso, seguido de una liofilización.

Algunos ejemplos de sales de adición ácida incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o con un ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

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

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

Según se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental es modificado mediante la formación de sales ácidas o básicas del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida mediante los métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden ser preparadas mediante la reacción de las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente se prefiere un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Algunas listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en una mezcla como en una forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como los compuestos que son isómeros ópticos en virtud de una rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de los compuestos según la invención engloba todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Muy particularmente engloba las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad indicada. Las formas racémicas pueden ser resueltas mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de los derivados diastereoméricos, o una separación mediante una cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos mediante los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de una sal con un ácido ópticamente activo, seguida de una cristalización.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero un número másico diferente. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, mediante el uso de un reactivo de marcaje isotópico apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado en otros casos.

Los profármacos y los solvatos de los compuestos de la invención también se contemplan. El término "profármaco" denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, se somete a conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula (I)) es un profármaco. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos hidrolizándose en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I) en sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster en sí mismo es activo, o en aquellos casos donde la hidrólisis ocurre en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula (I) incluyen alquibencilo C_{1-6} , 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o pripioniloximetilo, alcocarboniloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente bien conocidos usados, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y de las cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Diversas formas de profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

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

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en sus formas tautómeras, en las que los átomos de hidrógeno están traspuestos en otras partes de las moléculas y los puentes químicos entre los átomos de las moléculas están consecuentemente reordenados. Debería entenderse que todas las formas tautómeras, siempre
 10 que existan, están incluidas en la invención. Adicionalmente, los compuestos inventivos pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Debería entenderse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, los hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están en el ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son conocidos de forma general
 15 en la materia.

Utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de cinasa, incluyendo la modulación de la IRAK-4. Otros tipos de actividades de cinasa que pueden ser modulados por los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la familia Pelle/IRAK y los mutantes de los mismos.
 20

Consecuentemente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad de cinasa, y particularmente en la inhibición selectiva de la actividad de la IRAK-4 o en la inhibición de la IRAK y de otras cinasas de la familia Pelle. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas con los receptores de la familia TLR/IL-1 en las que los niveles de citocinas están modulados como consecuencia de una señalización intracelular. Además, los compuestos de fórmula (I) tienen una selectividad ventajosa para la actividad de la IRAK-4, preferentemente desde al menos 20 hasta más de 1.000 veces más selectivos.
 25

Según se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" engloban el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la prevención o el retraso de la aparición del estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico pero aún no se le ha diagnosticado; (b) la inhibición del estado patológico, es decir, la detención de su desarrollo; y/o (c) la consecución de una reducción completa o parcial de los síntomas o del estado patológico, y/o el alivio, la mejora, la reducción o la curación de la enfermedad o del trastorno y/o de sus síntomas.
 30
 35

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de la IRAK-4, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a los receptores de la familia en TLR/IL-1, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, el asma, la enfermedad del injerto contra el hospedador, el rechazo de un aloinjerto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen el CAPS, el TRAPS, la FMF, la enfermedad de Still del adulto, la artritis idiopática juvenil sistémica, la gota, la artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el infarto de miocardio; trastornos de destrucción ósea tales como la enfermedad de resorción ósea, la artrosis, la osteoporosis, los trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; los trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como los trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, una neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como septicemia, choque séptico y shigellosis; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, las isquemias cerebrales o una enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, e infección por el VIH y retinitis por el CMV, el SIDA, respectivamente.
 40
 45
 50

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el hospedador, reacciones inflamatorias inducidas por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de las células β ; enfermedades caracterizadas por una infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a una infección, formación de meloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena
 55
 60
 65

aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico y shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o una enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, una neoascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas que incluyen una infección de hepatitis aguda (incluyendo la hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C), la infección por el VIH y la retinitis por el CMV, el SIDA, el CRS o una neoplasia, y herpes; apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos de apoplejía, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesiones por reperfusión cardíacas y renales, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones relacionadas con la sindasa endoperoxidasa de prostaglandina 2, y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, el rechazo de un aloinjerto, la artritis reumatoide, la psoriasis, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y el pénfigo vulgar. Alternativamente, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona entre lesiones isquémicas por reperfusión, incluyendo lesiones isquémicas cerebrales por reperfusión consecuencia de una apoplejía, y la lesión isquémica cardíaca por reperfusión consecuencia de un infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido es aquel en el que la afección es el mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de cinasas de la presente invención inhiben la expresión de las proteínas proinflamatorias inducibles, tales como la sintasa de endoperoxido de prostaglandina 2 (PGHS-2), también conocida como ciclooxigenasa 2 (COX-2), la IL-1, la IL-6, la IL-18, las quimiocinas. Consecuentemente, algunas afecciones adicionales asociadas con la IRAK-4 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como el dolor neuromuscular, el dolor de cabeza, el dolor canceroso, el dolor dental y el dolor por artritis. Los compuestos inventivos también pueden ser usados para el tratamiento de infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, que incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando se usan los términos "afección asociada con la IRAK-4" o "enfermedad o trastorno asociados con la IRAK-4" en el presente documento, cada uno pretende incluir todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran en toda su longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad de cinasa de la IRAK-4.

La presente divulgación proporciona de esta manera métodos para el tratamiento de dichas afecciones, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando es administrada sola o en combinación para la inhibición de la IRAK-4 y/o el tratamiento de enfermedades.

Los métodos de tratamiento de afecciones asociadas a la quinasa IRAK-4 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. Consecuentemente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que sea eficaz para la inhibición de la IRAK-4 y/o para el tratamiento de enfermedades asociadas con la IRAK-4.

Algunos ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos (o "activos") incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores del TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o rapamune) o derivados de los mismos.

Cuando los anteriores otros agentes terapéuticos se emplean junto con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o según determine de otro modo el experto habitual en la materia. En los procedimientos de la presente invención, dicho(s) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar las afecciones asociadas con la cinasa IRAK-4, incluyendo las enfermedades mediadas por la familia de receptores TLR e IL-1 como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos, como se ha descrito anteriormente, y pueden ser formuladas, por ejemplo, mediante el empleo de los vehículos o los diluyentes convencionales sólidos o líquidos, así como de aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con las técnicas tales como las bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica.

Consecuentemente, la presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio aceptado de forma general en la materia para la administración de agentes biológicamente activos a los animales, en particular, a mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan según diversos factores que están fácilmente al alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente
10 aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir otros diversos ingredientes y aditivos, además del agente activo, estando incluidos dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversas razones, por ejemplo, para la estabilización del agente activo, como aglutinantes, etc., bien conocidas por los expertos habituales en la materia. Las descripciones de los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables y de los factores implicados en su
15 selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., 1985.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados mediante cualquier medio adecuado para la afección que se va a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio, o de la cantidad de fármaco que va a ser administrada. Generalmente se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistémico para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas, incluyendo jarabes; por vía
20 tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o mediante técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables acuosas o no acuosas); por vía nasal, tal como mediante un pulverizador para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o un ungüento; por vía rectal, tal como en forma de supositorios; o mediante liposomas. Pueden administrarse formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los
25 compuestos pueden ser administrados en una forma adecuada para una liberación inmediata o para una liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede conseguirse con unas composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

35 Algunos ejemplos de composiciones para su administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Algunos ejemplos de composiciones para su administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente suspensor,
40 metil celulosa como un potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o saborizantes, tales como los conocidos en la materia; y comprimidos de liberación inmediata, que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la materia. Los compuestos inventivos también pueden ser administrados por vía oral mediante una administración sublingual y/o bucal, por
45 ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Algunos ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden estar incluidos en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente que ayude a la adhesión a la mucosa, tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC) y/o un copolímero de anhídrido maleico
50 (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para el control de la liberación, tales como copolímeros poliacrílicos (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Algunos ejemplos de composiciones para su administración en un aerosol nasal o por inhalación incluyen soluciones
55 que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para favorecer la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la materia.

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

65 Algunos ejemplos de composiciones para su administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o

polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales pero licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por el experto habitual en la materia, e incluye unas cantidades de dosis a modo de ejemplo para un mamífero de entre aproximadamente 0,05 y 1.000 mg/kg; de 1-1.000 mg/kg; de 1-50 mg/kg; de 5-250 mg/kg; de 250-1.000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que pueden ser administradas en una dosis única o en forma de dosis individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto en particular pueden ser modificados y dependerán de diversos factores, 10 incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferidos para su tratamiento incluyen animales, lo más preferentemente especies de mamíferos, tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y 15 similares. Por lo tanto, cuando se usa el término "paciente" en el presente documento, este término pretende incluir a todos los sujetos, lo más preferentemente especies de mamíferos que están afectadas por la mediación de los niveles de la enzima IRAK-4.

20 **Ensayos biológicos**

Ensayos de inhibición de la IRAK4:

25 Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos con fondo en U. El volumen final de ensayo era de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de la enzima y de los sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y de los compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de la IRAK4 con los sustratos y los compuestos de ensayo. La reacción se incubó a la temperatura ambiente durante 60 min y se terminó mediante la adición de 45 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción fue analizada con el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante una separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se 30 calcularon mediante la comparación entre las reacciones de control sin enzima para una inhibición del 100 % y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. Las concentraciones finales de los reactivos en los ensayos son ATP, 500 µM; péptido FL-IPTSPITTTYFFFKKK 1.5 µM; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

35 Datos de inhibición de la IRAK4

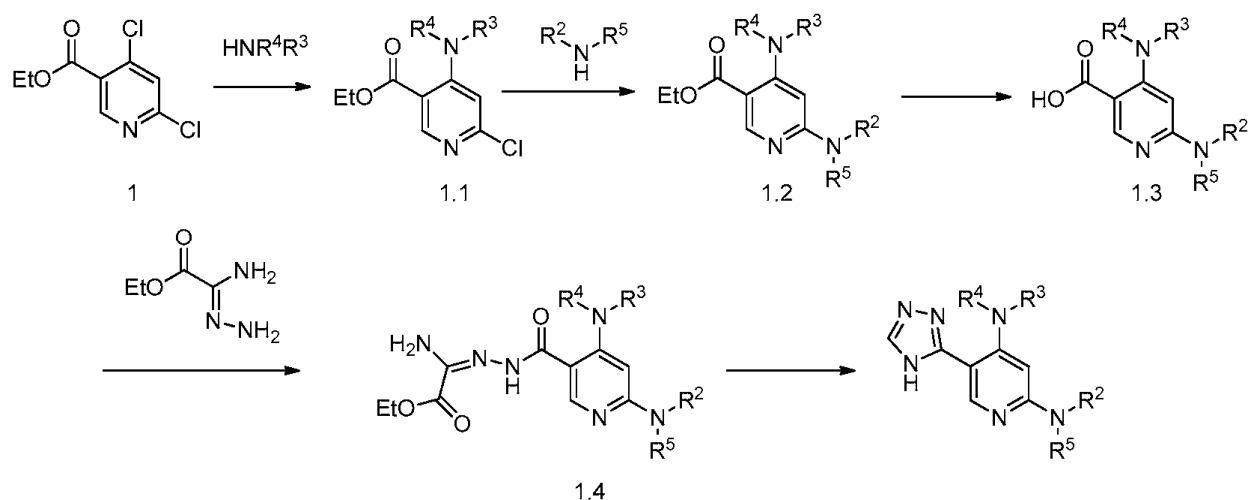
Ejemplo	CI ₅₀ de la IRAK4 (µM)
1	0,0253
3	0,0025
6	0,0028
7	0,0032
8	0,0033
19	0,0032
23	0,9607
25	0,0027
27	0,0018
31	0,7638
48	0,5759
56	0,795
59	0,024
81	0,026
82	0,0031
106	0,875
108	0,0027
115	0,0229
128	0,0264
129	0,0254

130	0,0221
143	0,6759
148	0,5642
152	0,0245
161	0,023
176	0,6158
177	0,8128

Métodos de preparación

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de diversas formas bien conocidas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante el uso de los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la materia de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la materia. Algunos métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.
- 10 Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante el uso de las reacciones y de las técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en los disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados, y son adecuados para las transformaciones que se van a realizar. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la
- 15 reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación, son elegidos para que sean las condiciones habituales para esa reacción, que deberían ser fácilmente reconocidas por el experto en la materia. El experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en las diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Dichas restricciones en los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente apreciadas por el experto en la
- 20 materia, y en ese caso deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá algunas veces una valoración para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso en particular sobre otro con objeto de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe acreditado que describe las muchas alternativas para el profesional cualificado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, tercera edición, Wiley and Sons, 1999).
- 25 Los derivados de triazol de fórmula general (I) pueden ser preparados según el método descrito en el Esquema 1. El desplazamiento del cloruro C4 del 4,6-dicloronicotinato de etilo (1) con una amina apropiadamente sustituida puede proporcionar el producto amino C4 (1.1) que puede hacerse reaccionar adicionalmente con otra amina en presencia de un catalizador, tal como Pd, o a unas temperaturas elevadas, para proporcionar la bis-amino piridina sustituida (1.2). La hidrólisis del éster con una fuente de hidróxido adecuada, tal como KOH, puede proporcionar el ácido carboxílico 1.3 que puede hacerse reaccionar con un reactivo adecuado, tal como 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo, para proporcionar el heterociclo precursor 1.4. La ciclación bajo un control térmico puede proporcionar el triazol
- 30 general C5 mostrado en el Esquema 1.
- 35

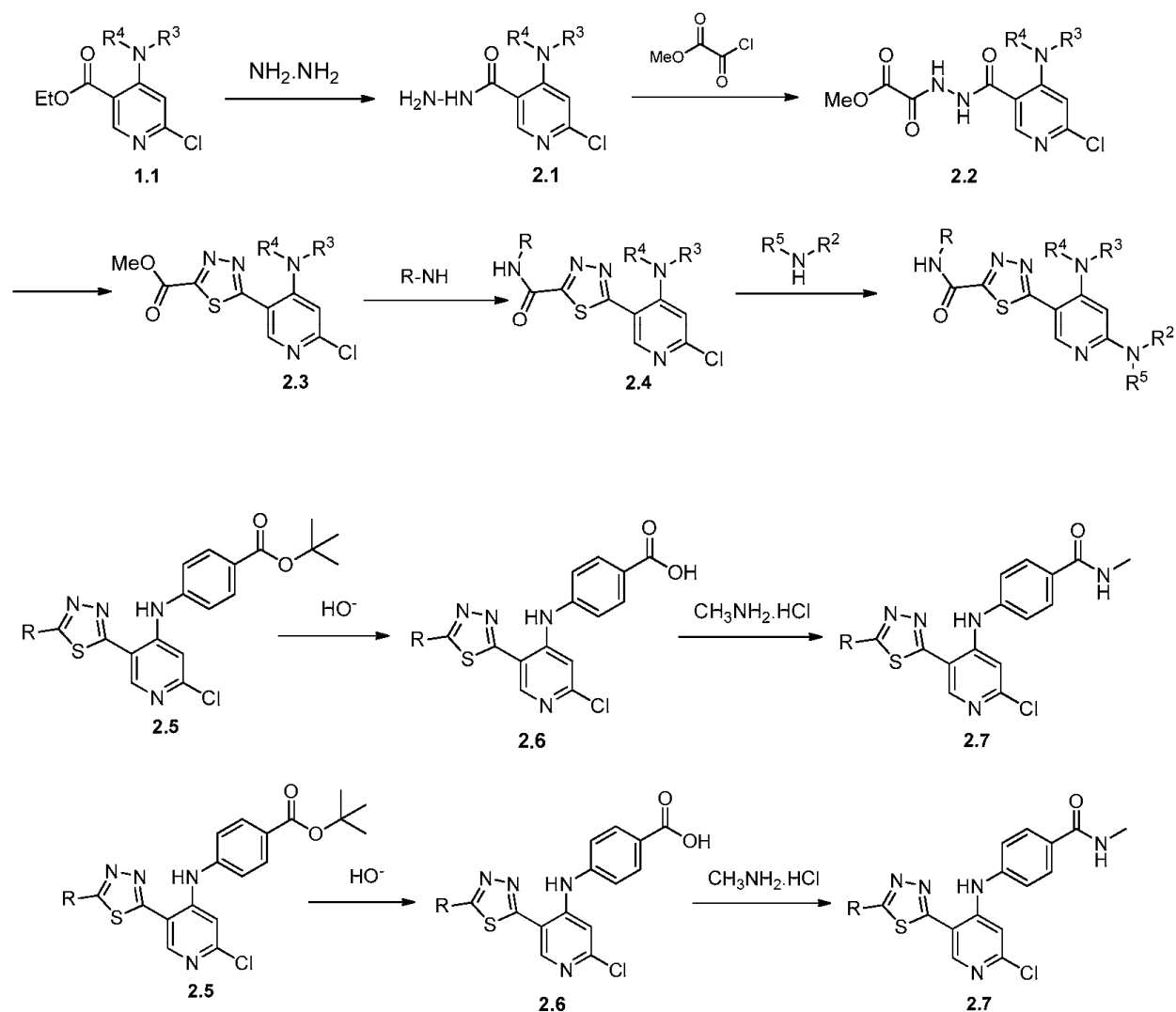
Esquema 1



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

20

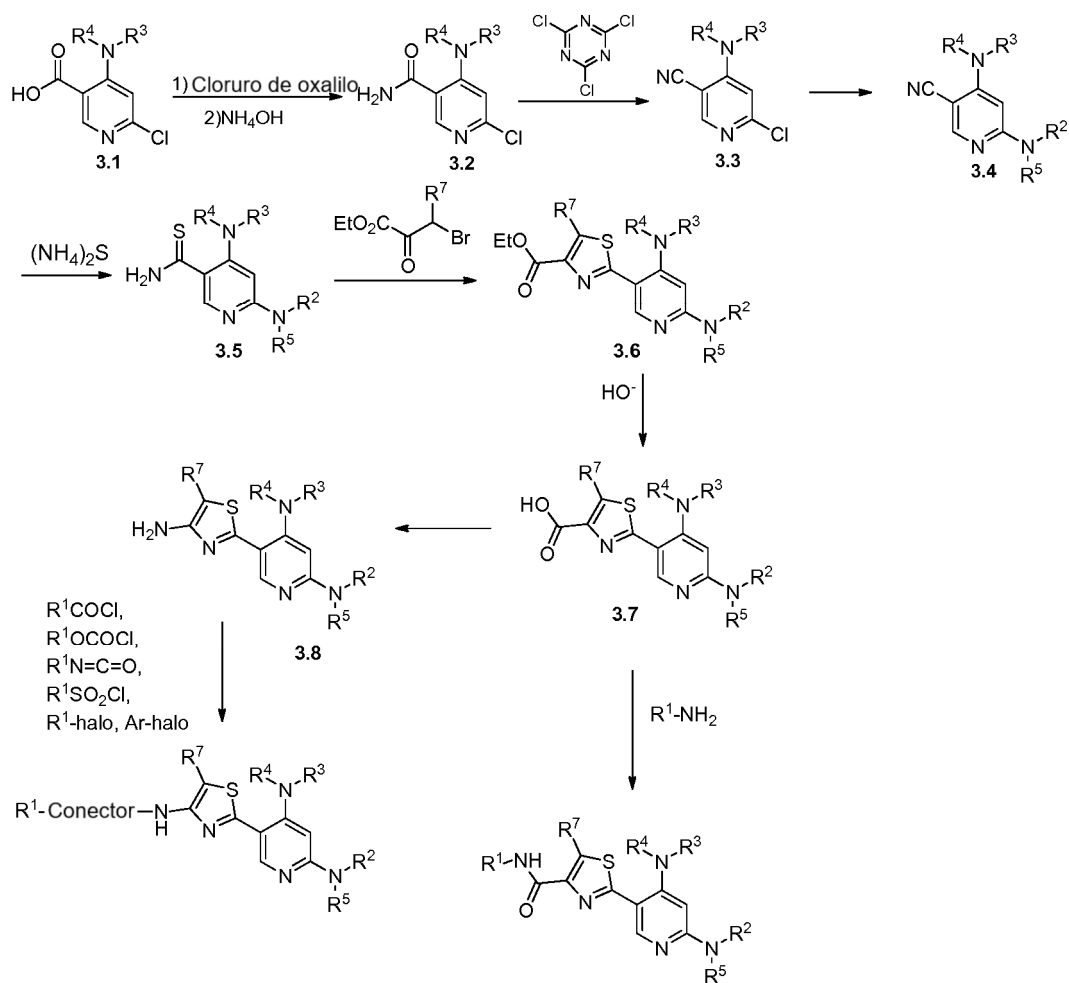
Esquema 2



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

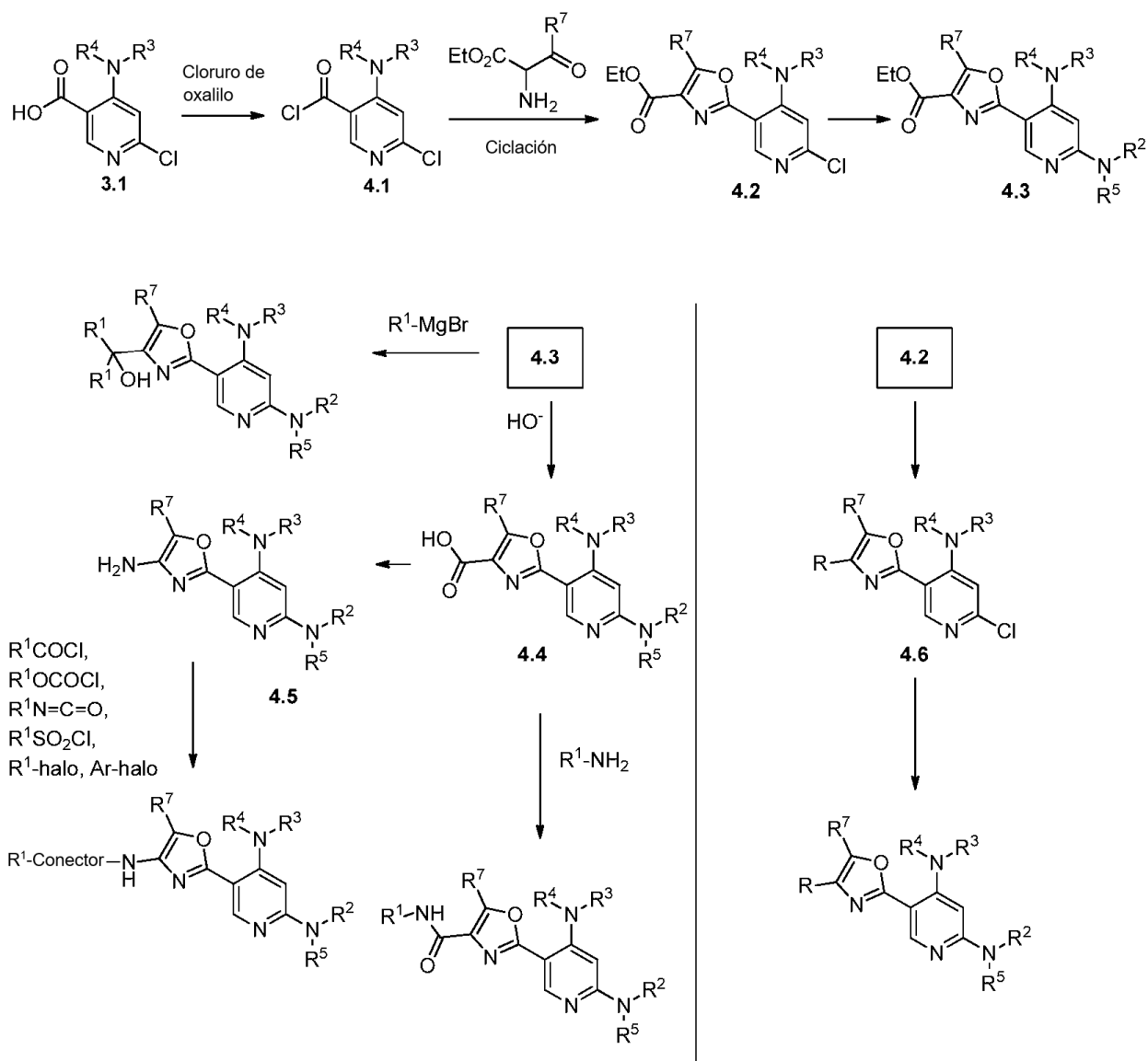
15

Esquema 3.



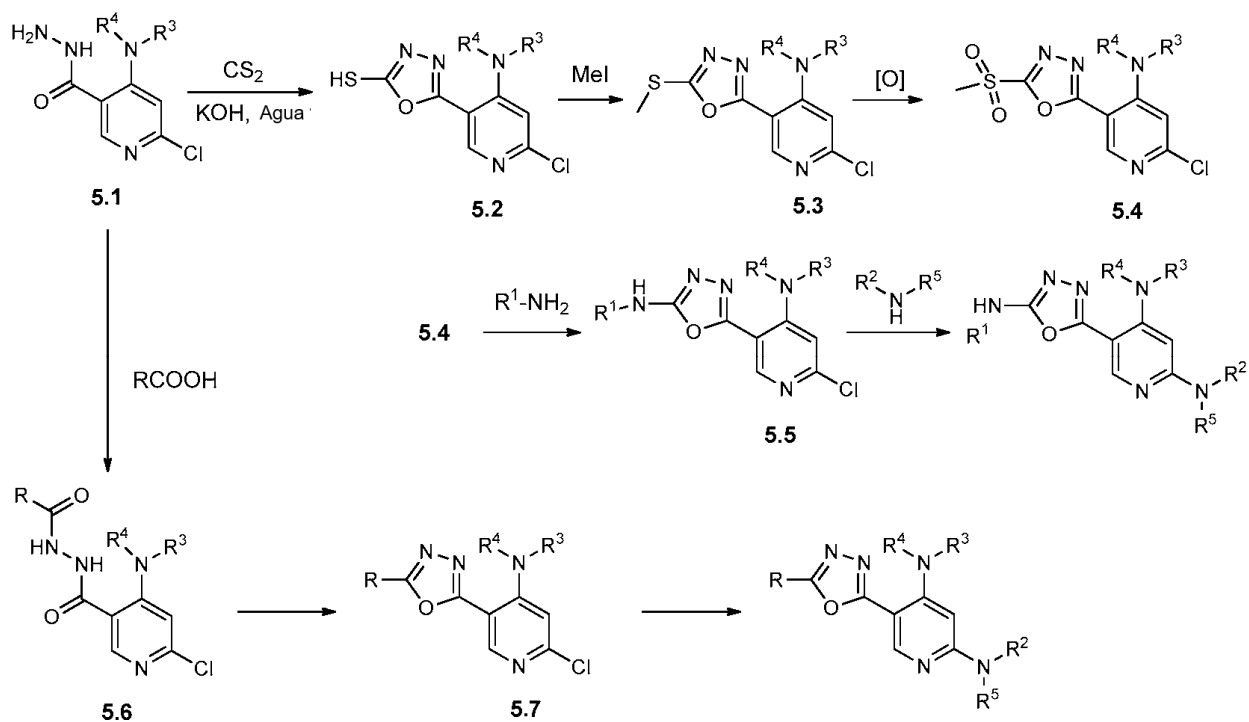
- 5 De forma similar, los compuestos de oxazol de fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos generales indicados en el Esquema 4. El tratamiento del compuesto 3.1 con un reactivo de cloración puede proporcionar compuestos tales como 4.1 que pueden después hacerse reaccionar con diversas amino cetonas sustituidas después ciclarse al intermedio oxazol 4.2 deseado. La reacción en C2 con una amina usando las condiciones citadas previamente puede proporcionar el intermedio 4.3. Los intermedios 4.3 y 4.2 pueden
- 10 manipularse ambos para proporcionar compuestos de fórmula general I de acuerdo con los métodos indicados a continuación. En primer lugar, 4.3 puede hidrolizarse y acoplarse con aminas para formar análogos de amina de fórmula I. Alternativamente, el ácido 4.4 puede convertirse en la amina 4.5 en condiciones de reacción de Curtius y después funcionalizarse además a amida, carbamatos, sulfonamidas, ureas, alquil y aril aminas por nombrar unos pocos. Adicionalmente, el intermedio 4.2 puede en primer lugar someterse a hidrólisis y manipulación del grupo
- 15 funcional en el oxazol como ya se ha descrito después acoplarse con una amina en C2.

Esquema 4



- 5 La reacción de la hidrazida 5.1 con disulfuro de carbono seguido de alquilación puede proporcionar el intermedio 5.3. La oxidación con un reactivo tal como MCPBA, puede proporcionar la sulfona 5.4 que puede hacerse reaccionar preferentemente al oxadiazol para dar intermedios tales como 5.5. La reacción adicional con una amina en presencia de un catalizador, tal como Pd, o a temperaturas elevadas, puede proporcionar compuestos de fórmula general I. Alternativamente, la reacción de 5.1 con un ácido carboxílico con un reactivo de acoplamiento tal como HATU puede proporcionar la hidrazida de acilo 5.6 que puede ciclarse a 5.7 y hacerse reaccionar adicionalmente en los compuestos de fórmula general I en presencia de una amina. Se entiende por un experto en la materia que los grupos R pueden estar funcionalizados, por ejemplo como una amina protegida o un alcohol, de tal manera que sean permisibles manipulaciones adicionales en el contexto de estos esquemas generales. Los grupos funcionales adicionales que también pueden considerarse para estos tipos de manipulaciones son: nitrilos, haluros, ésteres, alquenos, alquinos y grupos nitro.
- 10
- 15

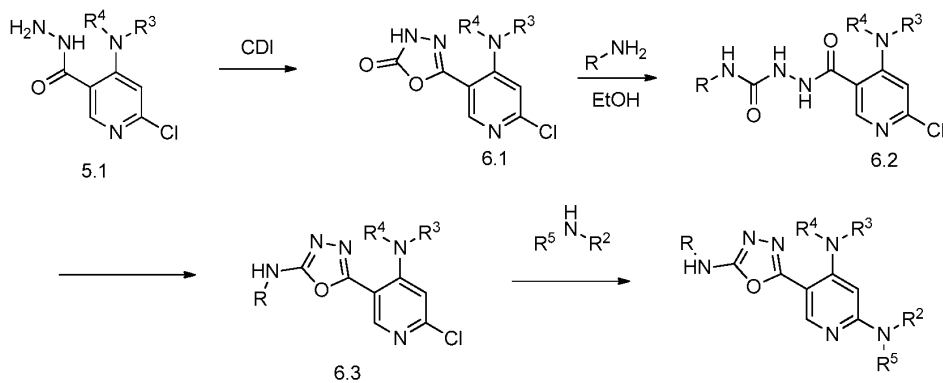
Esquema 5



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

10

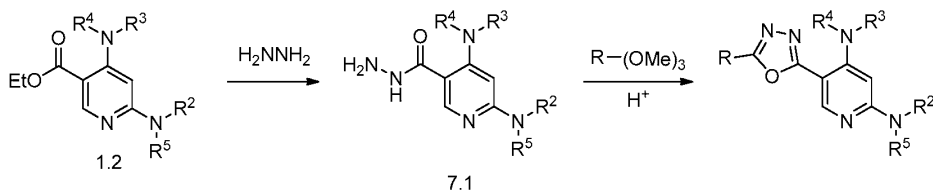
Esquema 6



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

20

Esquema 7



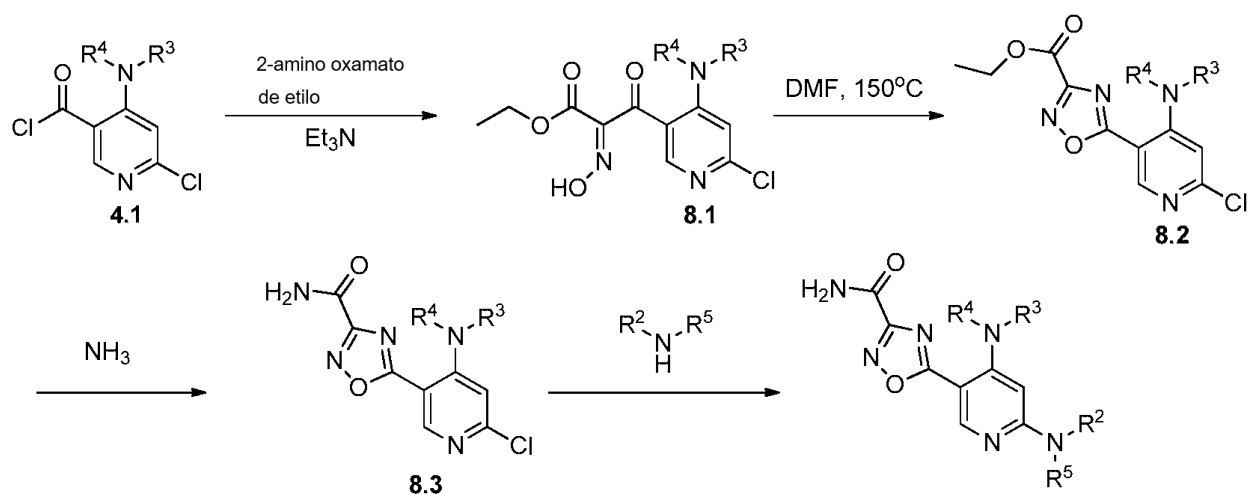
Pueden prepararse heterociclos adicionales de acuerdo con los métodos indicados en los Esquemas 8 y 9. En primer lugar, el compuesto 4.1 puede hacerse reaccionar con 2-amino oxamato de etilo en presencia de una base, tal como TEA, para proporcionar el intermedio 8.1 que puede ciclarse al intermedio 8.2 calentando a alta temperatura en un disolvente adecuado tal como DMF. La amidólisis del éster colgante puede proporcionar 8.3 que puede elaborarse además tras la reacción con una amina en C2 para proporcionar un compuesto de fórmula general I.

5

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

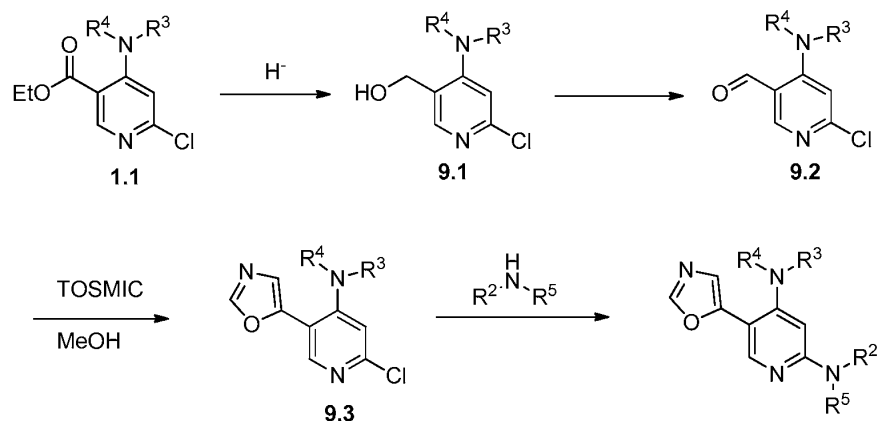
10

Esquema 8



15

Esquema 9



20

Ejemplos

La preparación de los compuestos de Fórmula (I), y de los intermedios usados en la preparación de los compuestos de Fórmula (I), pueden prepararse mediante el uso de los procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos y de los procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones usadas en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no son preparados mediante un procedimiento descrito en el presente documento, generalmente están disponibles comercialmente, o aparecen en la bibliografía química, o pueden ser preparados mediante el uso de los procedimientos descritos en la bibliografía química.

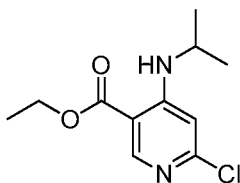
30

En los ejemplos proporcionados, la expresión "secado y concentrado" se refiere de forma general al secado de una solución en un disolvente orgánico sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de una filtración y la eliminación del disolvente del filtrado (generalmente a presión reducida y a una temperatura adecuada para la

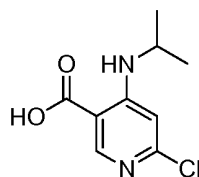
estabilidad del material que se va a preparar). La cromatografía en columna se llevó a cabo con cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados mediante el uso de un aparato de cromatografía a media presión Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla disolvente indicada. La cromatografía de líquidos preparativa de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo mediante el uso de una columna en fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, Phenomenex Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño apropiado para la cantidad de material que se va a separar, eluyendo generalmente con un gradiente de concentración creciente de metanol o de acetonitrilo en agua, que también contiene un 0,05 % o un 0,1 % de ácido trifluoroacético o acetato de amonio 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que se va a conseguir. Los nombres químicos se determinaron mediante el uso de ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

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

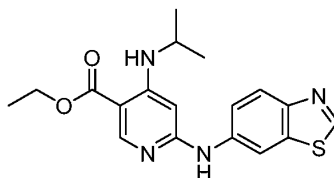
Triazoles



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

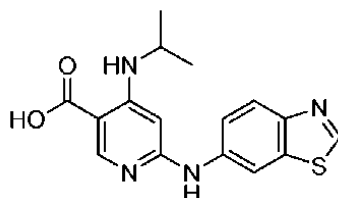


Síntesis del ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (3): se agitó 6-cloro-4-(ciclobutilamino)nicotinato de etilo (2) (3 g, 12,3 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) a la ta. Se añadió LiOH (61,7 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida. Se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La capa acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 mediante el uso de ácido cítrico sólido. El material sólido se eliminó mediante una precipitación. El material sólido se filtró y se secó a vacío para formar el compuesto del título (3). RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,20 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 13,33 (s a, 1H).

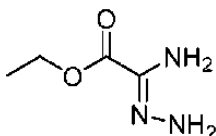


Síntesis del 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3): a una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2) (5 g, 20,66 mmol) en dioxano (30 ml):H₂O (5 ml), se añadieron 6-amino benzotiazol (20,66 mmol, 1 eq), xanthphos (8,2 mmol, 0,4 eq) y Na₂CO₃ (82,6 mmol, 4 eq) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió Pd₂(dba)₃ (8,2 mmol, 0,4 eq) y se desgasificó de nuevo durante 10 min.

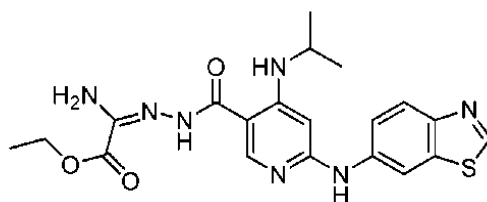
5 Después se calentó a 115 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:éter de petróleo como eluyente para proporcionar el 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3). CL / EM: Acquity BEH C18 de 2,1 x 50 mm, de 1,8 micrones; disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente de B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,78 min; CLEM (ES-API), *m/z* 357,8 (M + H).



Síntesis del ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (4): se agitó 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3) (1 g, 2,8 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) a la ta, después se añadió LiOH (14 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, después se calentó a 70 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La capa acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 mediante el uso de ácido cítrico sólido. El material sólido se eliminó mediante una precipitación. El material sólido se filtró y se secó a vacío para formar el compuesto del título (4). CL / EM: Acquity BEH C18 de 2,1 x 50 mm, de 1,8 micrones; disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente de B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,65 min; CLEM (ES-API), *m/z* 329,8 (M + H).

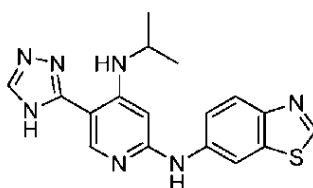


25 Síntesis del 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo (6): se disolvió 2-amino-2-tioacetato de etilo (5) (5 g, 37,5 mmol) en etanol y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidrazina en THF (1 M, 37,5 mmol) gota a gota y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se obtuvieron unos copos blancos de 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo.



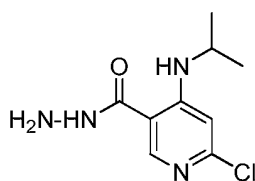
30 Síntesis del 2-amino-2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazono)acetato de etilo (7): a una solución agitada del ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (4) (500 mg, 3,8 mmol) y 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo (6) (3,8 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml), se añadieron HATU (7,63 mmol, 2 eq) y DIPEA (15,2 mmol, 4 eq) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de DMF. El residuo obtenido se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1

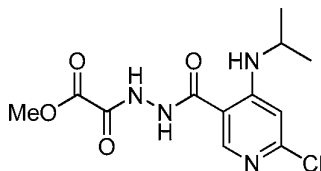


Se recogió el 2-amino-2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazono)acetato de etilo (7) (300 mg, 0,679 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 180 °C durante 1 h. La masa de reacción se disolvió en metanol, después se concentró. El material en bruto obtenido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

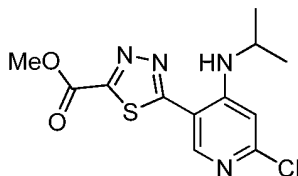
15 Tiadiazoles



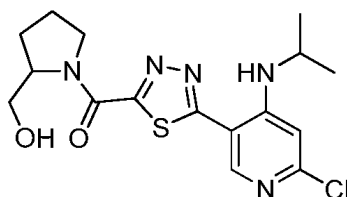
Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10): A una solución agitada de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato (2) (3 g, 12,39 mmol) en etanol (10 ml), se añadió hidrato de hidrazina (3 ml) y se puso a reflujo a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para obtener el compuesto bruto. El residuo obtenido se trituró con éter de dietilo y hexano y se filtró para obtener 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) sólida. CL / EM: Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm - 1,8 micrómetros; disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente de B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,58 min; CLEM (ES-API), m/z 229,6 (M + H).
 25



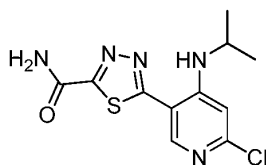
Síntesis de 2-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-2-oxoacetato de metilo (11): A una solución agitada de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (200 mg, 0,35 mmol) en DCM (10 ml), se añadió Et₃N (3,1 mmol, 3 equiv) y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo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



Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de metilo (12): A una solución agitada de 2-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-2-oxoacetato de metilo (11) (1g, 3,1 mmol) en THF (30 ml), se añadió Reactivo de Lawesson (6,3 mmol, 2 equiv) y se calentó a reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: DCM como eluyente proporcionó 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de metilo.
 45

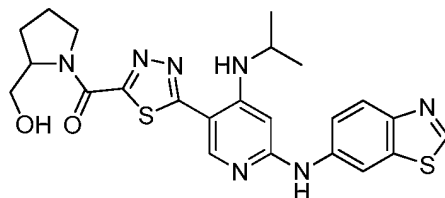


5 Síntesis de (5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (13): A una solución agitada de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de metilo (12) (60 mg, 0,1 mmol) en MeOH (2 ml), se añadió (S)-Prolinol (0,9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



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

Ejemplo 2

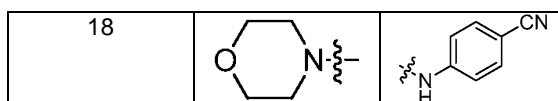


25 Síntesis de (5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona. A una solución de (5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (27a) (50 mg, 0,15 mmol) en dioxano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

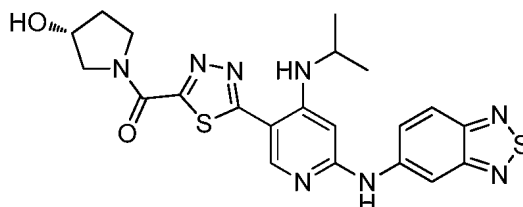
45 Síntesis de los Ejemplos 3-18: El método indicado anteriormente para el Ejemplo 2 se usó para preparar los Ejemplos 3-18, usando aminas apropiadas. El Ejemplo 16 se preparó a partir del compuesto 14 usando los procedimientos indicados anteriormente.

Tabla 1

N.º de ejemplo	R ₁	R ₂
2		
3		
4		
5		
6	 Dia 1	
7	 Dia 2	
8	 Ent 2	
9		
10		
11		
12	 Ent 2	
13	 Racémico	
14	 Racémico	
15		
16		
17		

**Ejemplo 3**

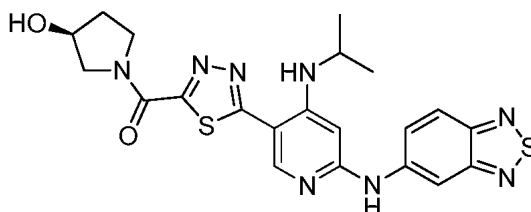
5 (R)-(5-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona



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

Ejemplo 4

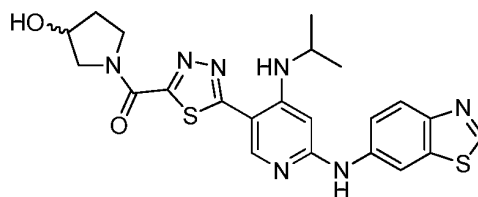
20 (S)-(5-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona



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

Ejemplo 5

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



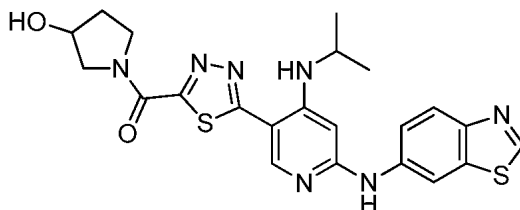
40 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,87-1,99 (m, 2H), 3,54-3,79 (m, 3H), 4,00-4,02 (m, 1H), 4,20-4,42 (m, 2H), 5,07 (d, *J* = 3,20 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H),

8,40 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm ; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H_2O : 10 mM NH_4COOH ; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H_2O : 10 mM de NH_4COOH ; gradiente 0-100 de % B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,515 min; CL / EM (ES-API), m/z 482,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 5,619 min; Pureza: 97,1 %.

Ejemplo 6

10

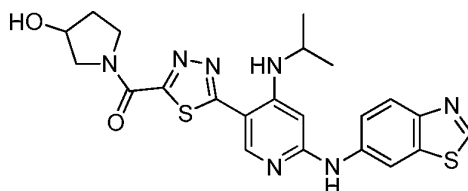
(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



15 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO-d_6 : δ 1,32 (d, $J = 6,00$ Hz, 6H), 1,86-1,97 (m, 2H), 3,50-3,78 (m, 3H), 4,00-4,01 (m, 2H), 4,01-4,41 (m, 1H), 5,06 (d, $J = 3,60$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,40 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm ; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H_2O : 10 mM de NH_4COOH ; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H_2O : 10 mM de NH_4COOH ; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,510 min; CL / EM (ES-API), m/z 482,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 11,92 min; Pureza: 98,9 %.

Ejemplo 7

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



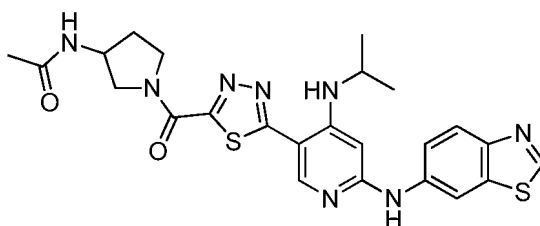
30

RMN ^1H : 400 MHz, DMSO-d_6 : δ 1,32 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 1,94-1,97 (m, 2H), 3,50-3,78 (m, 3H), 3,97-4,04 (m, 2H), 4,19-4,41 (m, 1H), 5,06 (d, $J = 3,20$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm ; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H_2O : 10 mM de NH_4COOH ; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H_2O : 10 mM de NH_4COOH ; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,510 min; CL / EM (ES-API), m/z 482,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 11,43 min; Pureza: 95,1 %.

40

Ejemplo 8

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

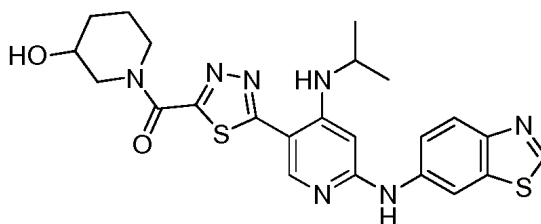


45

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

Ejemplo 9

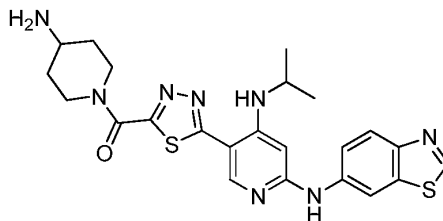
(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,38 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 3,60-3,87 (m, 5H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 × 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,57 min; CL / EM (ES-API), m/z 496,0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,131 min; Pureza: 95 %.

Ejemplo 10

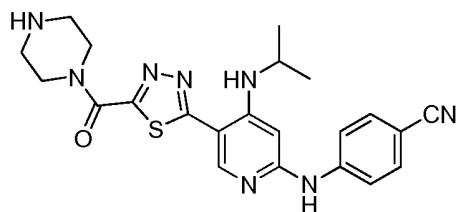
(4-Aminopiperidin-1-il)(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona



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

Ejemplo 11

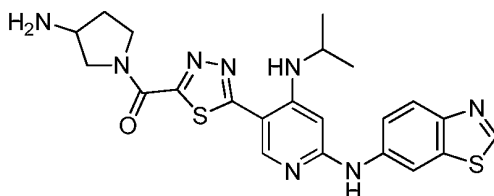
4-((4-(Isopropilamino)-5-(5-(piperazine-1-carbonyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31 (d, *J* = 6,00 Hz, 6H), 3,27-3,39 (m, 4H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,90 (sa, 2H), 4,41 (sa, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 2H), 8,40-8,42 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,09 (sa, 1H), 9,81 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,725 min; CL / EM (ES- API), m/z 449,0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,055 min; Pureza: 91,9 %.

Ejemplo 12

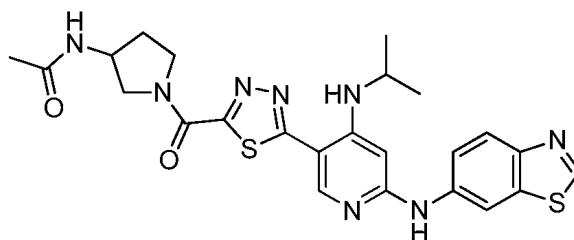
(3-Aminopirrolidin-1-il)(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona



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

Ejemplo 13

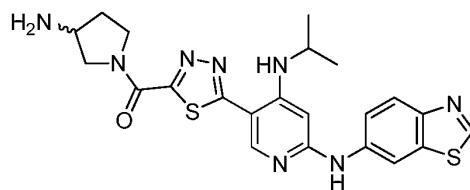
N-(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida



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

Ejemplo 14

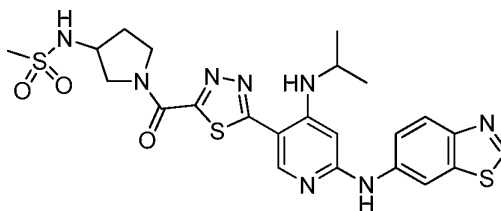
(3-Aminopirrolidin-1-il)(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona



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

Ejemplo 15

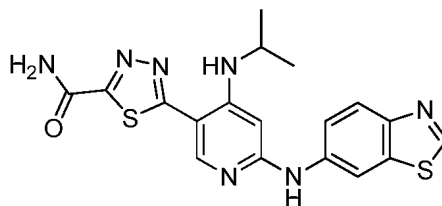
N-(1-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonil)pirrolidin-3-il)metansulfonamide



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

Ejemplo 16

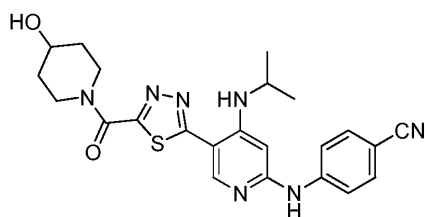
(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, *J* = 6,00 Hz, 6H), 1,77 (s, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 8,52-8,55 (m, 2H), 8,69 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 × 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,539 min; CL / EM (ES-API), m/z 412,2 (M+H). HPLC: XBridge (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,653 min; Pureza: 94,9 %.

Ejemplo 17

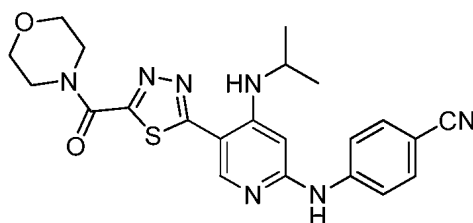
4-(5-(5-(4-Hidroxipiperidin-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



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

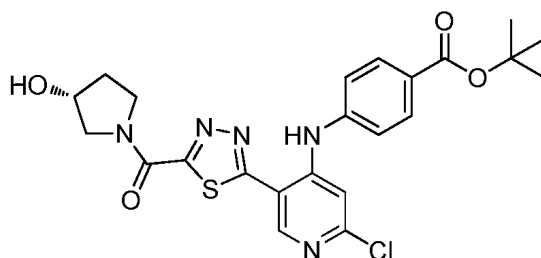
Ejemplo 18

15 4-((4-(Isopropilamino)-5-(5-(morfolin-4-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



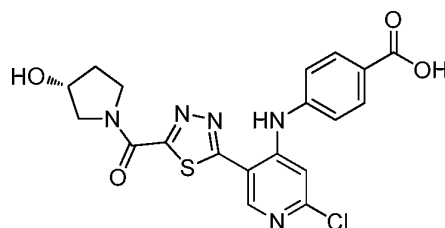
20 RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 6H), 4,40-4,42 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 × 50 mm, 5 μm; Disolvente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

25



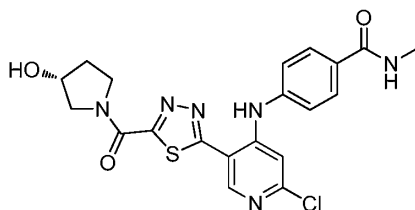
30 Síntesis de 4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)benzoato de (R)-terc-butilo (14): Preparado de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 2 a partir de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1) y 4-aminobenzoato de terc-butilo. CL/EM: ZORBAX SB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

35



Síntesis de ácido (R)-4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)benzoico (15): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto n.º 2. CL/EM: Acquity BEH C18

2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,74 min; CL / EM (ES-API), m/z 446,39 (M+H).



5

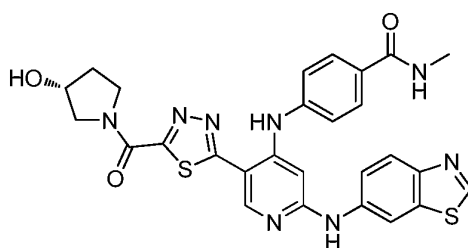
Síntesis de (R)-4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)-N-metilbenzamida (16): A una solución agitada de ácido (R)-4-((2-cloro-5-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)benzoico (15) (150 mg, 0,336 mmol) en DMF (10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

10

15

Ejemplo 19

20



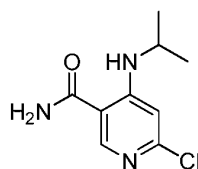
Síntesis de (R)-4-((2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)amino)-N-metilbenzamida: Preparado de acuerdo con los métodos indicados en Ejemplo 2. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,95 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,53-3,54 (m, 1H), 3,74-3,75 (m, 1H), 3,83-3,85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

25

30

Tiazoles

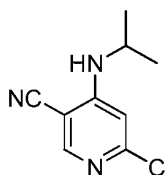
35



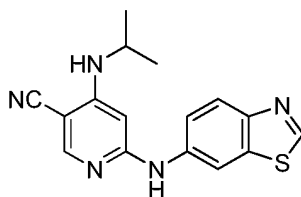
Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (17): ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (9) (3g, 14 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (2 equiv.), seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente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

40

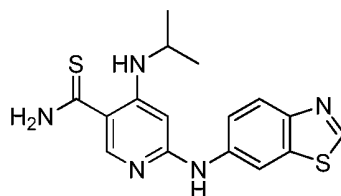
45



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

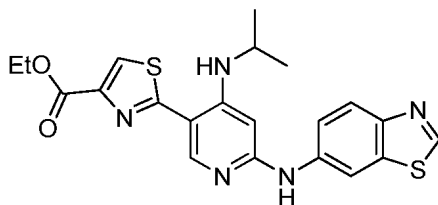


Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo (19): A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo (18) (1g, 5,1 mmol) en dioxano (40 ml): H₂O (4 ml), se añadieron 6-amino benzotiazol (5,1 mmol, 1 equiv.), xanthphos (2,0 mmol, 0,4 equiv.) y Na₂CO₃ (20,5 mmol,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



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

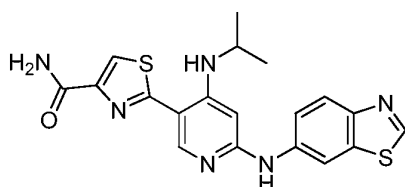
Ejemplo 20



Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo: se tomaron 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-carbotioamida (20) (30 mg, 0,08 mmol) y bromo piruvato de etilo (0,17 mmol, 2 equiv.) en DMF (5 ml) y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: CHCl₃ como eluyente para proporcionar 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, J = 20,00 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 3,75-3,77 (m,

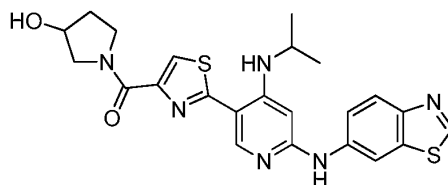
1H), 4,41 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,00, 8,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 μ m; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 3 min; tiempo de retención: 2,131 min; CL / EM (ES-API), m/z (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μ l/min; Tiempo de retención: 7,409 min; Pureza: 98 %.

Ejemplo 21

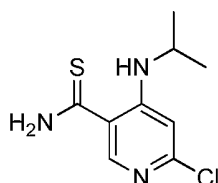


Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida: El 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 20) (200 mg, 0,455 mmol) se tomó en un tubo sellado, a él se añadió metanol (2 ml), seguido de la adición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

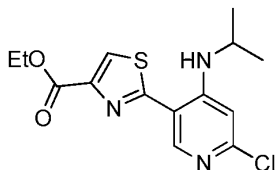
Ejemplo 22



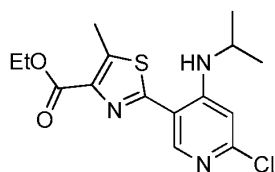
Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona: El 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 20) (100 mg, 0,228 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y a ello se añadió pirrolidin-3-ol (0,455 mmol, 2 equiv) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el producto bruto obtenido se purificó en TLC preparativa para obtener 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24 (d, $J = 4,00$ Hz, 6H), 1,85-1,86 (m, 3H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,56-3,57 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 1H), 3,90-3,91 (m, 1H), 4,35 (sa, 1H), 5,00-5,01 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 9,00$ Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 8,13-8,13 (m, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 8,52-8,52 (m, 1H), 8,72-8,72 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 μ m; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 3 min; tiempo de retención: 1,883 min; CL / EM (ES-API), m/z 481,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μ l/min; Tiempo de retención: 5,062 min; Pureza: 92,2 %.



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



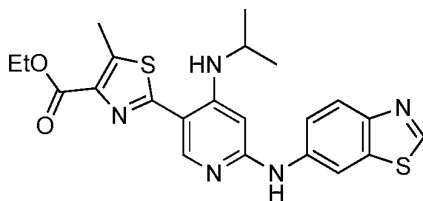
5 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (22a): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del Ejemplo 20.



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

15 Ejemplo 23

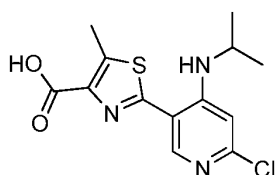
2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo



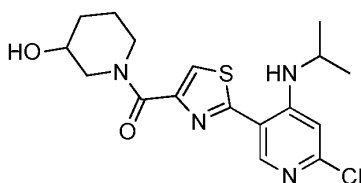
20 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31-1,37 (m, 6H), 1,41-1,46 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,249 min; CL / EM (ES-API), m/z 454,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,622 min; Pureza: 88,2 %.



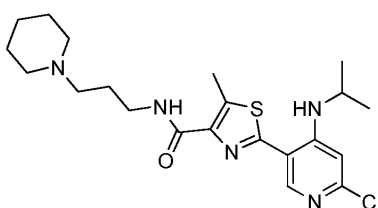
Síntesis de ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxílico (23a): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto n.º 9.



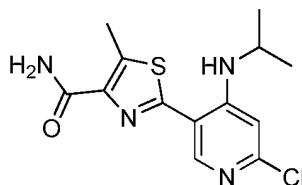
Ácido 2-(6-Cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxílico (23b): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto n.º 9.



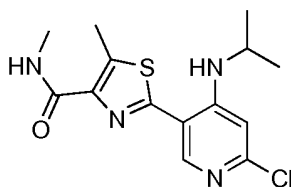
- 5 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona (24a): El ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxílico (23a) (100 mg, 0,336 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadió piperidin-3-ol (1,679 mmol) y se agitó a temperatura ambiente.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



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



- 20 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metil-1H-tiazol-4-carboxamida (24c): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto n.º 24a, en lugar de piperidin-3-ol, se usó cloruro de amonio.

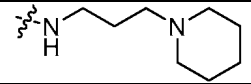


- 25 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-metil-1H-tiazol-4-carboxamida (24d): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto n.º 24a, en lugar de piperidin-3-ol, se usó metilamina.

Tabla 2

30

N.º de ejemplo	R ₁	R ₂
24	H	

25	CH ₃	
26	CH ₃	NH ₂

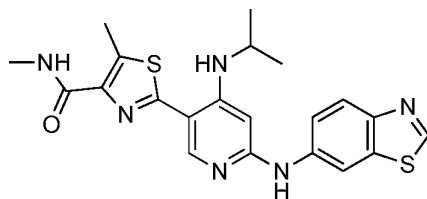
Síntesis de (2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-hidroxi-piperidin-1-il)metanona (Ejemplo 24): (2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(3-hidroxi-piperidin-1-il)metanona (24a) (100 mg, 0,263 mmol) se disolvió en 1,4-Dioxano (10 ml): H₂O (2 ml),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

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

Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo 26): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis de Ejemplo 24. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 1,28-1,34 (m, 6H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,62-3,67 (m, 1H), 5,54-5,57 (m, 1H), 6,08 (sa, 1H), 6,69 (sa, 1H), 7,42 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 8,29 (sa, 2H), 8,90 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm- 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 3 min; tiempo de retención: 1,846 min; CL / EM (ES-API), m/z 423,0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,399 min; Pureza: 73,5 %.

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

Ejemplo 27



Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo 27). Ácido 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxílico (25b) se disolvió en DMF (10 ml), a ello se añadió metanamina (1 equiv.) seguido de la adición de HATU (1,5 equiv.) y DIPEA (4 equiv.) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar DMF a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando gel de sílice y

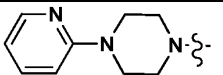
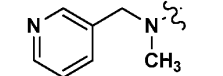
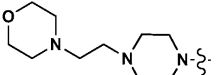
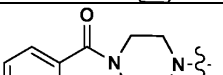
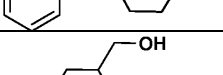
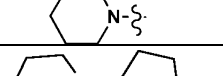
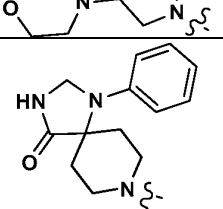
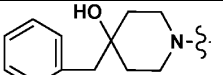
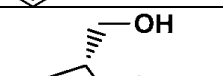
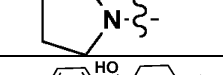
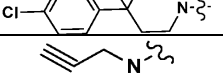
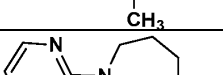
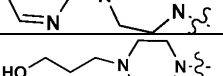
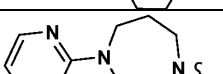
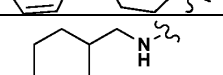
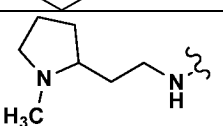
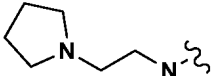
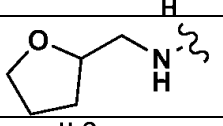
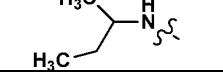
MeOH: CHCl_3 como eluyente. El material obtenido se trituró con dietil éter y hexano para proporcionar 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo. RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,32 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,81 (d, $J = 4,40$ Hz, 3H), 3,64-3,69 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,33 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm ; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H_2O : 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H_2O : 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,606 min; CL / EM (ES-API), m/z 439,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H_2O : 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$; Tiempo de retención: 6,323 min; Pureza: 96,3 %.

Síntesis de Ejemplos 28-85: Siguieron el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto Ejemplo 27.

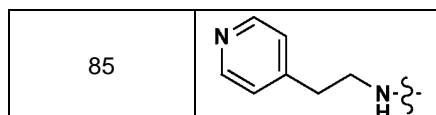
15

Tabla 3

N.º de ejemplo	R ₁
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

**Ejemplo 28**

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

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

Ejemplo 29

15 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-((1Z,3E)-1-(metileneamino)penta-1,3-dien-3-il)piperazin-1-il)metanona

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

Ejemplo 30

25 1-(4-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carbonil)-1,4-diazepan-1-il)etanona

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

Ejemplo 31

30 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)metanona

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

Ejemplo 32

40 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metanona

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

Ejemplo 33

50 (4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)metanona

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

Ejemplo 34

60 3-(4-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carbonil)piperazin-1-il)propanenitrilo

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

5 Ejemplo 35

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

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

15 Ejemplo 36

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

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

Ejemplo 37

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

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

Ejemplo 38

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

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

Ejemplo 39

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

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

50 Ejemplo 40

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

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

Ejemplo 41

60 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)metanona

65 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,25-1,26 (m, 6H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,31 (1H, combinado con un pico de agua), 3,59 (sa, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 4,01 (sa, 1H), 4,47 (sa, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 7,20,

Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 570,73, CL/EM: Tiempo de retención: 2,477min. Pureza: 98,2 %.

Ejemplo 42

5

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

10 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,27 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 3,60 (sa, 4H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 4H), (s, 1H), 6,69 (dd, $J = 4,80, 6,60$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 1,20, 4,80$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 0,00 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). Peso mol.: 556,71, CL/EM: Tiempo de retención: 1,55 min. Pureza: 96 %.

Ejemplo 43

15 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-4-carboxamida

20 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,21 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 2,94-3,15 (m, 3H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,76-4,92 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,76 (sa, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 8,41-8,60 (m, 3H), 8,70 (d, $J = 1,60$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 515,65, CL/EM: Tiempo de retención: 2,197 min. Pureza: 99,9 %.

Ejemplo 44

25 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metanona

30 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,30 (d, $J = 6,00$ Hz, 6H), 2,50 (4H, combinado con un pico de DMSO- d_6), 2,99 (sa, 2H), 3,30 (5H, combinado con un pico de agua), 3,57-3,75 (m, 9H), 6,17 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 592,78, CL/EM: Tiempo de retención: 2,008 min. Pureza: 96 %.

Ejemplo 45

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

35 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,24-1,29 (m, 6H), 3,71-3,78 (m, 9H), 6,16 (s, 1H), 7,46-7,48 (m, 5H), 7,58 (dd, $J = 2,40, 9,00$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,24 (sa, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 1,20$ Hz, 1H), (s, 1H), 9,38 (s, 1H). Peso mol.: 583,73, CL/EM: Tiempo de retención: 2,352 min. Pureza: 97,6 %.

Ejemplo 46

40

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

45 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,28-1,30 (m, 6H), 1,31-1,43 (m, 5H), 2,75-3,15 (m, 1H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,06-4,34 (m, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,83 (sa, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,43 (sa, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 0,00 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). Peso mol.: 508,66, CL/EM: Tiempo de retención: 2,196 min. Pureza: 95,2 %.

Ejemplo 47

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

55 ^1H RMN: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,24-1,31 (m, 6H), 1,71-1,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,50-0,00 (m, 5H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,45-3,62 (m, 5H), 3,70-3,85 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,58 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 14,80$ Hz, 1H), 8,17-8,30 (m, 1H), 8,52 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 549,71, CL/EM: Tiempo de retención: 2,124 min. Pureza: 96,8 %.

Ejemplo 48

60 8-(2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

65 RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,25 (d, $J = 6,00$ Hz, 6H), 1,79 (sa, 2H), 2,38-2,41 (m, 1H), 2,50 (1H, combinado con un pico de DMSO- d_6), 3,59 (sa, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 4,23 (sa, 1H), 4,42 (sa, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,78-6,82 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 2,40, 9,00$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H),

8,32 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 624,78, CL/EM: Tiempo de retención: 2,485 min. Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 49

5

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

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

Ejemplo 50

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

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

Ejemplo 51

25 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

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

Ejemplo 52

35 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)tiazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 53

45 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metanona

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

Ejemplo 54

50 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il)metanona

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

Ejemplo 55

60 (2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)tiazol-4-il)(4-(piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metanona

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

Ejemplo 56

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

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

10 Ejemplo 57

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

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

Ejemplo 58

20

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

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

Ejemplo 59

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

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

Ejemplo 60

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

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

Ejemplo 61

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

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

55 Ejemplo 62

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

- 60 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,92 (d, J = 6,80 Hz, 6H), 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,83-1,88 (m, 1H), 3,14 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,26 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 466,62, CL/EM: Tiempo de retención: 2,645 min. Pureza: 96,3 %.

Ejemplo 63

65

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

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,16 (t, *J* = 7,20 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 3,35 (2H, combinado con un pico de agua), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,39 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 438,57, CL/EM: Tiempo de retención: 2,298 min. Pureza: 98,1 %.

5

Ejemplo 64

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

10 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,35 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,82 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 4H), 3,67-3,72 (m, 1H), (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,04-8,05 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32-8,36 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 495,62, CL/EM: Tiempo de retención: 1,834 min. Pureza: 99,6 %.

15 **Ejemplo 65**

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

20 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, *J* = 6,00 Hz, 6H), 2,24 (sa, 6H), 2,52 (2H, combinado con un pico de DMSO-d₆), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 481,64, CL/EM: Tiempo de retención: 2,269 min. Pureza: 95,9 %.

25 **Ejemplo 66**

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

30 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 3,29 (3H, combinado con un pico de agua), 3,48-3,50 (m, 4H), 3,67-3,70 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). Peso mol.: 468,6, CL/EM: Tiempo de retención: 2,243 min. Pureza: 96,6 %.

Ejemplo 67

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

40 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 2,73-2,77 (m, 2H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,67-6,70 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,58 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 530,66, CL/EM: Tiempo de retención: 2,284 min. Pureza: 98,7 %.

Ejemplo 68

45 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(prop-2-in-1-il)tiazol-4-carboxamida

50 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 3,15 (t, *J* = 2,40 Hz, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 2,40, 5,60 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,70-8,72 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 448,56, CL/EM: Tiempo de retención: 2,291 min. Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 69

55 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3,3-dimetilbutil)tiazol-4-carboxamida

60 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,94 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,47-1,51 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 6,00 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 494,68, CL/EM: Tiempo de retención: 2,866 min. Pureza: 95,1 %.

60 **Ejemplo 70**

65 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-isopentiltiazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,91 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,33 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 1H), 3,35 (2H, combinado con un pico de agua), 3,66-3,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H),

7,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,37 (sa, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,70 (sa, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (sa, 1H). Peso mol.: 480,65, CL/EM: Tiempo de retención: 2,826 min. Pureza: 96,7 %.

Ejemplo 71

5

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

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

Ejemplo 72

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

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

Ejemplo 73

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

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

Ejemplo 74

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

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

Ejemplo 75

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

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

Ejemplo 76

50

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

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

Ejemplo 77

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

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

Ejemplo 78

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

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

Ejemplo 79

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

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

Ejemplo 80

- 20 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(4-hidroxibutil)tiazol-4-carboxamida
- 25 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,40 (t, J = 4,80 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,24 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). Peso mol.: 482,62, CL/EM: Tiempo de retención: 1,961 min. Pureza: 99,6 %.

Ejemplo 81

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

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

Ejemplo 82

- 40 2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 83

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

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

55

Ejemplo 84

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

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

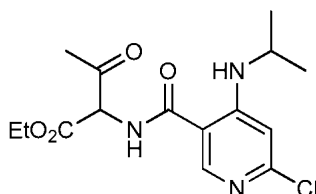
65

Ejemplo 85

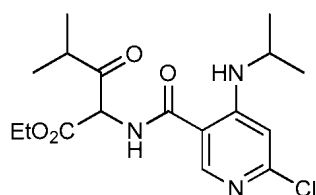
2-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)tiazol-4-carboxamida

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

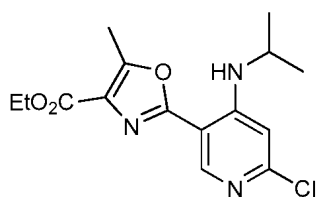
10 Oxazoles



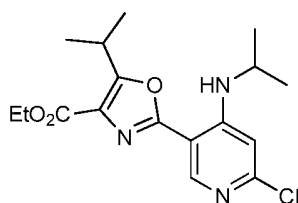
- 15 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-oxobutanoato de etilo (27a): Una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (2 equiv), seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se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



- 25 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (27b): Siguió el mismo procedimiento como se menciona para la síntesis del compuesto n.º 27a, usando compuesto 26b, en lugar del compuesto, 26a.
- 30

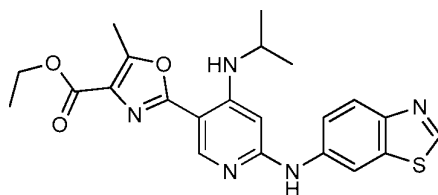


- 35 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (28a): A una solución agitada de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-oxobutanoato de etilo (27a) (200 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron trifetil fosfina (2 equiv.), yodo (2 equiv.) y trietil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

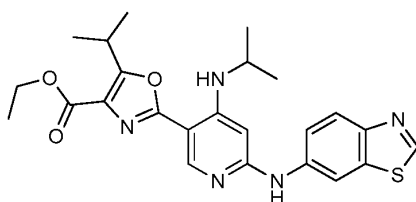


5 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-carboxilato de etilo (28b): Siguió el mismo procedimiento como se menciona para la síntesis del compuesto n.º 28a, usando el material de partida respectivo, el compuesto n.º 27b.

Ejemplo 86



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

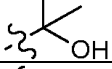
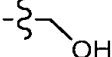


30 Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-carboxilato de etilo (29): Siguió el mismo procedimiento como se menciona para la síntesis de Ejemplo 86, usando el material de partida respectivo, compuesto n.º 28b.

35

Tabla 4

N.º de ejemplo	R	R ₁
87	CH ₃	NH ₂

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

Ejemplo 87

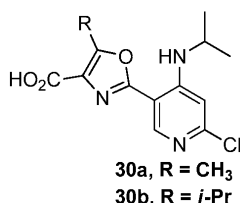
5 Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamida: Una solución de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 86) (30 mg, 0,06 mmol) en MeOH (4 ml) se enfrió a 0 °C, se purgó NH₃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

Ejemplo 88

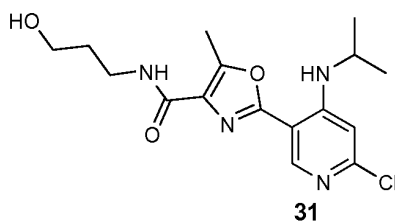
20 Síntesis de 2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-il)propan-2-ol: A una solución de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (29) (150 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió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

Ejemplo 89

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

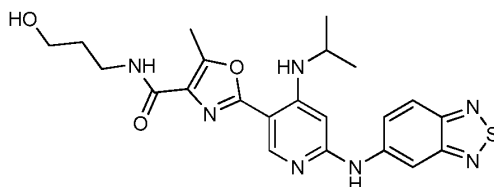


5 Síntesis de ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxílico (30a) y ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-isopropiloxazol-4-carboxílico (30b): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto n.º 9, CL/EM: Ascentis Express C18, 5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



10 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiopropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida (31): se disolvió ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxílico (30a) (100 mg, 0,338 mmol) en DMF (5 ml). Se añadieron 3-aminopropan-1-ol (1,691 mmol, 5 equiv.) y DIPEA (1,353 mmol, 4 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió HATU (1,014 mmol, 3 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante
15 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo obtenido se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna a través de gel de sílice y MeOH: CHCl₃ como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiopropil)-5-metiloxazol-4-carboxamida (31).

20 Ejemplo 90



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

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

Tabla 5

N.º de compuesto	R	R ₁	R ₂
90	CH ₃		
91	CH ₃		
92	CH ₃		
93	CH ₃		
94	CH ₃		
95	CH ₃		
96	CH ₃		
97	CH ₃		
98	CH ₃		
99	CH ₃		
100	CH ₃		
101	CH ₃		
102	CH ₃		
103	<i>i</i> -Pr		
104	<i>i</i> -Pr		
105	CH ₃		

Ejemplo 91

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

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

Ejemplo 92

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

20 ¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,36 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,52-3,54 (m, 5H), 4,59-4,60 (m, 1H), (t, *J* = 5,60 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,40, 9,40 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 6,00 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm- 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 3 min; tiempo de retención: 1,920 min; CL / EM (ES-API), m/z 486,2 (M+H). HPLC: XBridge (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,057 min; Pureza: 97,7 %.

Ejemplo 93

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

30 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,18 (s, 6H), 1,34 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,68-3,73 (m, 2H), 4,31-4,45 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,13 (t, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,809 min; CL / EM (ES-API), m/z 513,4 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 5,982 min; Pureza: 95,2 %.

Ejemplo 94

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

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

Ejemplo 95

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

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

0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,044 min; Pureza: 93,2 %.

Ejemplo 96

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

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

Ejemplo 97

20 (2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona

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

Ejemplo 98

35 2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,79-1,81 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,39-3,45 (2H, combinado con un pico de agua), 3,72-3,75 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,99-4,00 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 1,60, 9,40 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,924 min; CL / EM (ES-API), m/z 494,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 7,082 min; Pureza: 96,8 %.

Ejemplo 99

50 2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 100

65 2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(2-hidroxietil)-5-metiloxazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 101

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

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

Ejemplo 102

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

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

Ejemplo 103

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

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30-1,36 (m, 12H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,52 (sa, 1H), 7,62 (sa, 1H), 7,71 (dd, J = 2,00, 9,60 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm- 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 3 min; tiempo de retención: 2,051 min; CL / EM (ES-API), m/z 436,2 (M-H). HPLC: XBridge (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,876 min; Pureza: 96,5 %.

Ejemplo 104

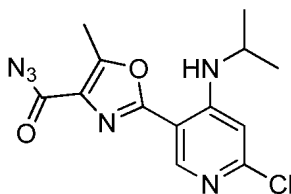
2-(6-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiopropil)-5-isopropiloxazol-4-carboxamida

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30-1,36 (m, 12H), 1,67-1,73 (m, 2H), 3,31-3,41 (m, 3H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 2,40, 9,40 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,938 min; CL / EM (ES-API), m/z 496,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,134 min; Pureza: 98,3 %.

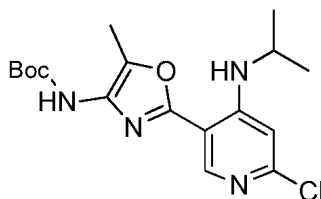
Ejemplo 105

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

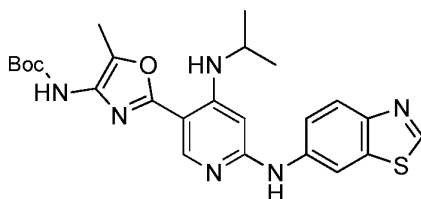
- 5 Etapa A: (2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazole-4-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se menciona en la síntesis del compuesto n.º 3, usando (2-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo como el material de partida.
- 10 Etapa B: Una solución de (2-(2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazole-4-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo en DCM (5 ml) se trató con éter.HCl (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La temperatura de la reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El material obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar N-(2-aminoetil)-2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxamida
- 15 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,35 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,02 (sa, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,646 min; CL / EM (ES-API), m/z 452,2
- 20 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,956 min; Pureza: 91,1 %.



- 25 Síntesis de azida de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carbonilo (33): ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carboxílico (30a) (750 mg, 2,54 mmol) y cloruro de tionilo (12,68 mmol) se dejaron a reflujo a 100 °C durante 20 h. El cloruro de tionilo se retiró a presión reducida. El cloruro ácido sólido resultante se disolvió en acetona (15 ml) y se enfrió a 0 °C. La azida sódica (7,61 mmol) se disolvió en agua (3 ml),
- 30 se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 30 min. La temperatura de la reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. El compuesto precipitado en la capa acuosa se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado azida de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carbonilo. CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de
- 35 TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,363 min.

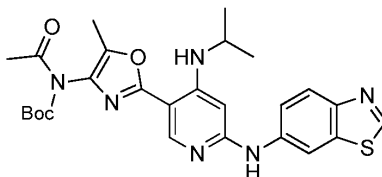


- 40 Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-ilcarbamato de terc-butilo (34): Una solución de azida de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-carbonilo (33) (500 mg, 1,559 mmol) en cloroformo (15 ml) se dejó a reflujo durante 10 h. Se añadió *t*-Butanol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

Ejemplo 106

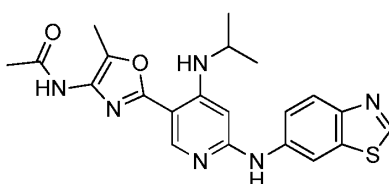
- 5 Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il-carbamato de terc-butilo: Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del compuesto n.º 3 usando los materiales de partida respectivos. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,88 (sa, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,101 min; CL / EM (ES-API), m/z 481,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,712 min; Pureza: 96,5 %.

15



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

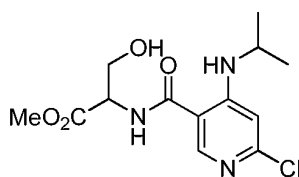
25

Ejemplo 107

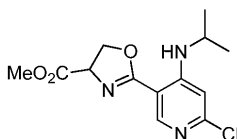
30

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

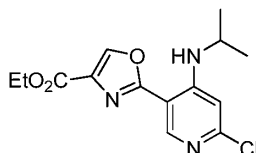
45



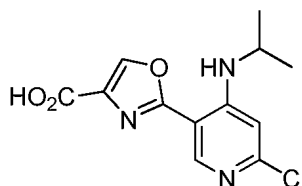
Síntesis de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-hidroxiopropanoato de metilo (36): A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (9) (1,3g, 6,06 mmol) en DMF (25 ml), se añadieron 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metilo (12,11 mmol) y DIPEA (18,17 mmol) seguido de la adición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



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



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



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

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

5 Síntesis de los Ejemplos 108-110: Siguió el mismo procedimiento como se menciona para compuesto n.º 13, usando aminas apropiadas y sus materiales de partida respectivos.

Tabla 6

10

N.º de ejemplo	R ₁
108	NH ₂
109	
110	

Ejemplo 108

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

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

Ejemplo 109

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

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

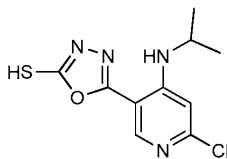
Ejemplo 110

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

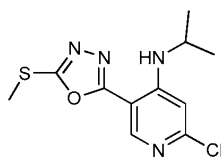
45 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,35 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,68-1,76 (m, 6H), 1,85-1,89 (m, 4H), 2,42-2,47 (m, 6H), 3,69-3,74 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 8,67 (d, J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

50

Oxadiazoles

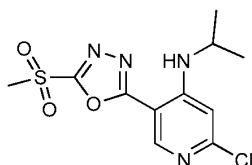


- 5 Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (42): 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (1,5g, 8,7 mmol) se tomó en EtOH (10 ml): H₂O (5 ml). Se añadió KOH (13 mmol, 1,5 equiv.) seguido de la adición de CS₂ (87 mmol, 10 equiv.) a la mezcla de reacción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



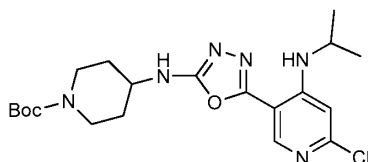
- 15 Síntesis de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(metiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (43): Se añadió yoduro de metilo (22 mmol, 2 equiv.) a una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (42) (1,5g, 5,5 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante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

25



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

35

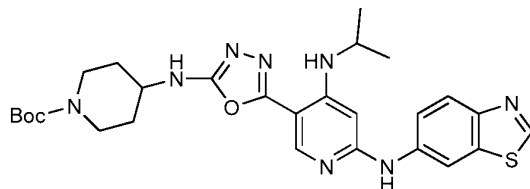


- 40 Síntesis de 4-((5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (45): se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8 mmol, 5 equiv.) a una solución agitada de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(metilsulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (44) (500 mg, 1,7 mmol) en Dioxano (5 ml) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La masa de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: DCM como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, 4-((5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20 mM
- 45

NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: 20 mM NH₄COOAc; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,049 min; CL / EM (ES-API), m/z 437,2 (M+H).

Ejemplo 111

5



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

30

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

Tabla 7

N.º de compuesto	R	R ₁
111		
112		
113		
114		
115		
116		

117		
118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		

Ejemplo 112

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

5

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

15

Ejemplo 113

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

20

RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,34 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,96-2,20 (m, 5H), 3,59-3,83 (m, 5H), 4,05-4,08 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: 20 mM NH₄COOAc; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,628 min; CL / EM (ES-API), m/z 452,2 (M+H). HPLC: XBridge

Phenyl (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,722 min; Pureza: 98,4 %.

5 Ejemplo 114

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

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

Ejemplo 115

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

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

30

Ejemplo 116

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

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

40

Ejemplo 117

45

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

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

55

Ejemplo 118

60

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

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

Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,801 min; Pureza: 97,5 %.

Ejemplo 119

5

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

RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,33-1,37 (m, 6H), 1,64-1,66 (m, 2H), 1,98-2,00 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,16-8,18 (m, 3H), 9,28 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,757 min; CL / EM (ES-API), m/z 452,0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,620 min; Pureza: 89,2 %.

Ejemplo 120

20

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

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

Ejemplo 121

30

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

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

40

Ejemplo 122

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

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

Ejemplo 123

55

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

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

60

Ejemplo 124

65

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

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,28 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,90-1,92 (m, 2H), 3,69-3,73 (m, 1H), 4,66-4,70 (m, 1H), 5,31-5,32 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,52 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). Peso mol.: 501,61, CL/EM: Tiempo de retención: 2,288 min. Pureza: 99,5 %.

5

Ejemplo 125

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

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

15 **Ejemplo 126**

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

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

Ejemplo 127

25

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

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

Ejemplo 128

35

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

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

Ejemplo 129

45 2-(4-(5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)etanol

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

Ejemplo 130

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

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

Ejemplo 131

65 Síntesis de N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropil-5-(5-(piperidin-4-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina: A una solución agitada de 4-((5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato terc-butilo (Ejemplo 111) (250 mg, 0,3 mmol) en DCM (10 ml), se añadió Éter.HCl (10

ml) a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. La temperatura de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a presión reducida a sequedad. El material obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título, N₂-(benzo[d]tiazol-6-il)-N₄-isopropil-5-(5-(piperidin-4-ilamino)-1,3,7-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 1,20, 8,40 Hz, 1H), 8,21-8,27 (m, 3H), 9,54 (sa, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: 20 mM NH₄COOAc; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,277 min; CL / EM (ES-API), m/z 451,2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,965 min; Pureza: 98,1 %.

Ejemplo 132

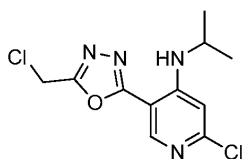
N₂-(Benzo[d]tiazol-6-il)-N₄-isopropil-5-(5-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamina

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

Ejemplo 133

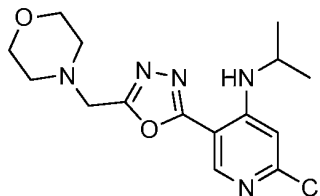
1-(4-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piperidin-1-il)etanona

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



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

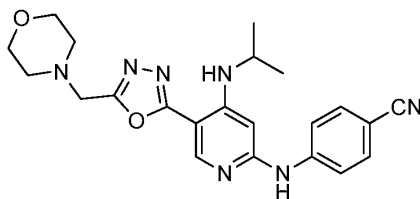
cloruro de tosilo (3,2 mmol, 1,5 equiv.) se añadió y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa de DCM se lavó con solución de NaHCO₃ al 10 % seguido de agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc: Éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, 2-cloro-5-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-isopropilpiridin-4-amina. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,95 min; CL / EM (ES-API), m/z 287,6 (M+H).



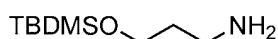
Síntesis de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (47): 2-cloro-5-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (46) (60 mg, 0,2 mmol) se tomó en un rbf, se añadió morfolina (4 ml) al rbf seguido de la adición de yoduro potásico (0,2 mmol), se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de morfolina. El material bruto obtenido se llevó a la siguiente etapa como tal, sin purificación. CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: 20 mM NH₄COOAc; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,608 min; CL / EM (ES-API), m/z 338,2 (M+H).

20 Ejemplo 134

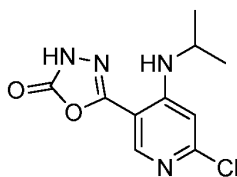
4-((4-(Isopropilamino)-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



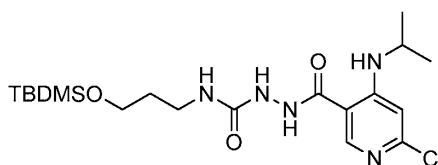
A una solución de 2-cloro-N-isopropil-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-amina (47) (100 mg, 0,2 mmol) en dioxano (5 ml): H₂O (1 ml), se añadieron 4-ciano anilina (0,3 mmol, 1,1 equiv.), xanthphos (0,1 mmol, 0,5 equiv.) y Na₂CO₃ (0,8 mmol, 3 equiv.) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió Pd₂(dba)₃ (0,1 mmol, 0,5 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después se calentó a 110 °C durante toda la noche. La masa de reacción se enfrió y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: DCM como eluyente. El material obtenido se re-purificó en TLC preparativa para proporcionar 4-((4-(isopropilamino)-5-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)benzonitrilo. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 2,67(t, J = 4,8Hz, 4H), 3,77(t, J = 4,4Hz, 4H), 3,87(q, J = 6,4Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,72(d, J = 6,4Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,57 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,595 min; CL / EM (ES-API), m/z 420,0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,964 min; Pureza: 95,1 %.



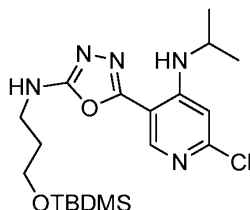
Síntesis de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-amina (48): A una solución agitada de 3-aminopropan-1-ol (2 g, 20 mmol) en DCM (10 ml), se añadió imidazol (79 mmol, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de *t*-butil dimetil sililo (30 mmol, 1,2 equiv.) en porciones y se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción usando DCM, la capa de DCM se lavó con agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. CL/EM Método ELSD: Tiempo de retención: 1,5 min; (ES-API), m/z 189,7 (M+H).



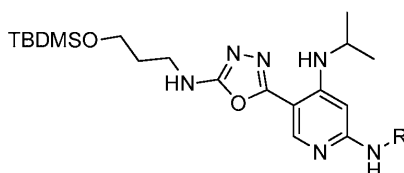
Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (49): 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (10) (800 mg, 3,5 mmol) se tomó en DMF (4 ml). Se añadió CDI (3,8 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La masa de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo se diluyó usando EtOAc, se lavó la capa de EtOAc con agua seguido de solución de salmuera. Se recogió la capa de EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se llevó a la siguiente etapa como tal, sin purificación. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,76 min; CL / EM (ES-API), m/z 255,6 (M+H).



Síntesis de N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinacarboxamida (50): - (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (49) (1,2 g, 4 mmol) y 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-amina (48) (7 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en etanol (5 ml). Se dejó a reflujo la mezcla de reacción a 90 °C, durante toda la noche. La masa de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de disolvente. El material bruto obtenido se llevó a la siguiente etapa como tal, sin purificación. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 1,02 min; CL / EM (ES-API), m/z 444,9 (M+H).



Síntesis de N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (51): N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinacarboxamida (50) (1 g, 2,2 mmol) en DCM (40 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió trifetil fosfina (6 mmol, 3 equiv.), Et_3N (18 mol, 8 equiv.) y CCl_4 (6 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó usando DCM. La capa de DCM se lavó con agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc: Éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 1,2 min; CL / EM (ES-API), m/z 426,9 (M+H).



52a R = 4-ciano anilina

52b R = 6-amino Benzotiazol

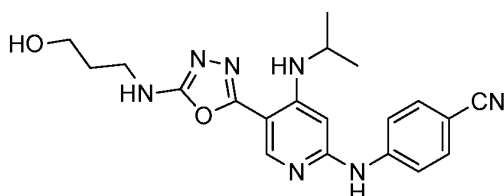
Síntesis de 4-((5-(5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo (52a) y N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-5-(5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina (52b): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del Ejemplo 134 usando sus materiales de partida respectivos y aminas apropiadas.

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

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

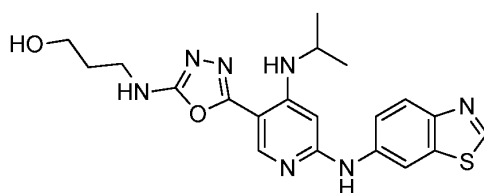
Ejemplo 135

10



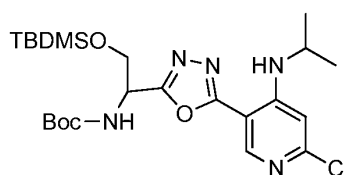
- 15 Síntesis de 4-((5-(5-((3-hidroxi)propil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo: 4-((5-(5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzonitrilo (52a) (150 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml) se enfrió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

30 Ejemplo 136



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

45

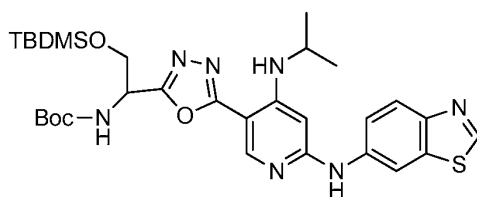


Síntesis de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (55):

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

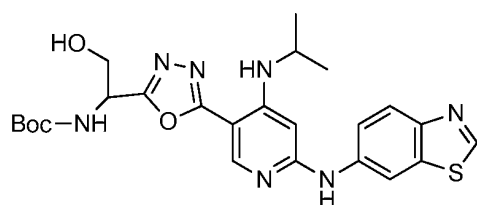
Etapa 2: (1-(2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (53) (1 g, 2 mmol) en DCM (10 ml), imidazol (7 mmol, 3 equiv.) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de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

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



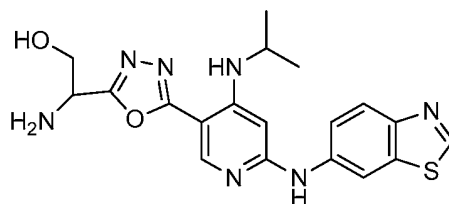
Síntesis de (1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (56): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis de Ejemplo 134, usando los materiales de partida respectivos. CL/EM: XBridge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

40 Ejemplo 137



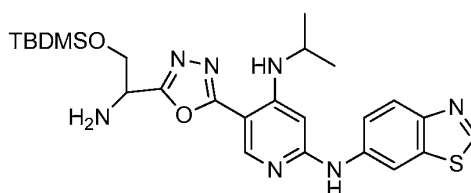
Síntesis de (1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi)etil)carbamato de terc-butilo: Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis de Ejemplo 135. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,31-1,49 (m, 15H), 3,05 (sa, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,98 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 5,06 (sa, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,654 min; CL / EM (ES-API), m/z 512,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,518 min; Pureza: 92,3 %.

Ejemplo 138

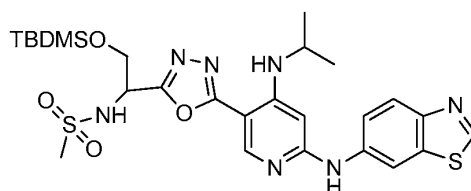


- 5 Síntesis de 2-amino-2-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il): (1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (56) (60 mg, 0,096 mmol) se disolvió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

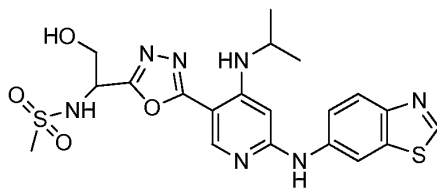
20



- Síntesis de 5-(5-(1-amino-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina (57): (1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (56) (200 mg, 0,3 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se enfrió a -10 °C. Se añadió 2,6-lutidina (1,9 mmol, 6 equiv.) y se agitó durante 15 min. Se añadió TBDMS-Triflato (1,6 mmol, 5 equiv.) en porciones, gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a -10 °C durante 30 min. Gradualmente, la temperatura de la reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción usando DCM y se inactivó por la adición de solución de ácido cítrico al 5 %. Se extrajo la mezcla de
- 25 reacción en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: DCM como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, 5-(5-(1-amino-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N2-(benzo[d]tiazol-6-il)-N4-isopropilpiridin-2,4-diamina. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,79 min; CL / EM (ES-API), m/z 526,9 (M+H).
- 30
- 35



- Síntesis de N-(1-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)metansulfonamida (58): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis de Ejemplo 132. CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,846 min; CL / EM (ES-API), m/z 604,2 (M+H).
- 40
- 45

Ejemplo 139

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

Ejemplo 140

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

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

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

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

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

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

Tabla 8

N.º de ejemplo	R	R ₁
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		

Ejemplo 141

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

10 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,39 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 3,84-3,87 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H), 8,33-8,35 (m, 2H), 8,49 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).
 15 CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,881 min; CL / EM (ES- API), m/z 508,0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,774 min; Pureza: 99,5 %.

Ejemplo 142

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

25 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30-1,31 (m, 6H), 1,36-1,48 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 3H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,80, 9,20 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,43 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98

% de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,273 min; CL / EM (ES-API), m/z 435,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,135 min; Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 143

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

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

Ejemplo 144

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

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

Ejemplo 145

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

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

Ejemplo 146

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

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0,46-0,47 (m, 2H), 0,54-0,56 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,76-3,81 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48-8,51 (m, 3H), 8,73 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50mm, 5 µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,726 min; CL / EM (ES-API), m/z 566,0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4,6mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 8,941 min; Pureza: 96,9 %.

Ejemplo 147

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

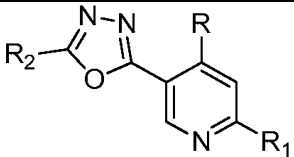

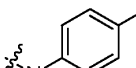

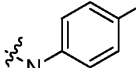
RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,34 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,76-3,81 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,74 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 7,96-8,00 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,42-8,45 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,71 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).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

Ejemplo 148

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

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

Tabla 9

			
N.º de compuesto	R	R ₁	R ₂
149			CH ₃
150			H

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

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

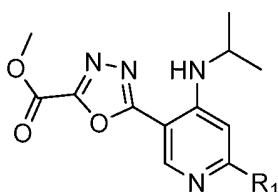
Etapa 3: Una solución de 6-((4-fluorofenil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinohidrazida (91) (100 mg) y PTSA (10 mg) en ortoacetato de trimetilo (5 ml) se calentó a 100 °C, durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃, agua y solución de salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar N2-(4-fluorofenil)-N4-isopropil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diamine (Ejemplo 149).

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

5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,545 min; Pureza: 91,05 %.

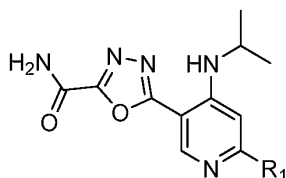
5 Ejemplo 150

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



Síntesis de 5-(4-(isopropilamino)-piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo C-6 sustituido (65): Los compuestos de fórmula general 64 se disolvieron en DCM, se añadió trietil amina (3 equiv.) y se enfrió a 0 °C. Se añadió metil cloruro de oxalilo (1,2 equiv.) a la mezcla de reacción gota a gota, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió cloruro de tosilo (2 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna, gel de sílice, MeOH: DCM como eluyente para proporcionar 5-(4-(isopropilamino)-piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo C-6 sustituido.

Ejemplo 151



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

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

Tabla 10

N.º de ejemplo	R ₁
151	
152	
153	

Ejemplo 152

5

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

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

Ejemplo 153

20

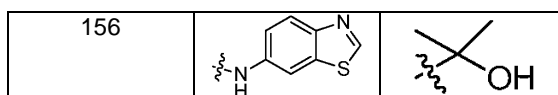
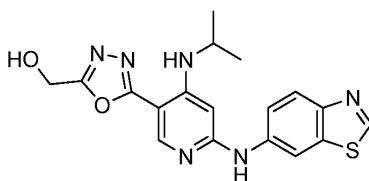
5-(6-((3,3-Difluoro-1-metil-2-oxoindolin-5-il)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

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

30

Tabla 11

N.º de ejemplo	R ₁	R ₂
154		
155		

**Ejemplo 154**

5

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

25

Ejemplo 155

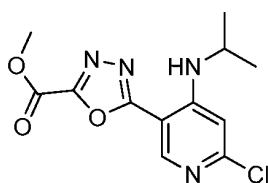
Síntesis de 2-(5-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etanol: Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del Ejemplo 154, usando materiales de partida. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,17 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 × 2,1 mm, 2,7 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,641 min; CL / EM (ES-API), m/z 396,9 (M-H). HPLC: XBridge (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,196 min; Pureza: 97 %.

35

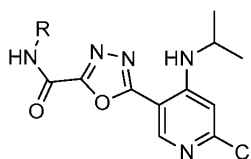
Ejemplo 156

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

55



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

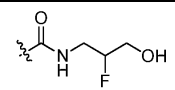
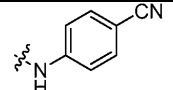
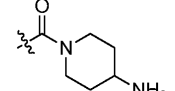
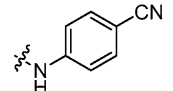
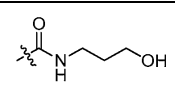
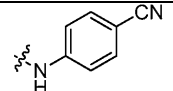
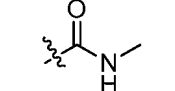
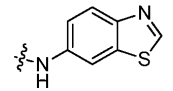


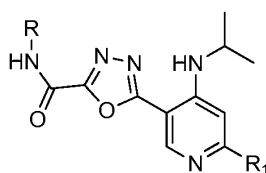
10 Síntesis de (5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(morfolino)metanona (67): Una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (66) (150 mg, 0,51 mmol) en morfolina (1 ml) y MeOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La masa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

Tabla 12

20

N.º de ejemplo	R	R ₁
157		
158		
159		
160		
161		
162		
163		

164		
165		
166		
167		

Ejemplo 157

5

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

10

15

20

Síntesis de Ejemplos 158-167: Siguieron el mismo método que se menciona para el Ejemplo 157, usando aminas apropiadas.

25

Ejemplo 158

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

30

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

35

Ejemplo 159

40

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

45

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

tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,552 min; CL / EM (ES-API), m/z 431,2(M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,062 min; Pureza: 96,8 %.

5

Ejemplo 160

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

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

20 **Ejemplo 161**

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

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

35 **Ejemplo 162**

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

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

50 **Ejemplo 163**

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

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

60 **Ejemplo 164**

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

65 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,50-3,68 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,61-4,77 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,40 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B

durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,389 min; CL / EM (ES-API), m/z 440,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,446 min; Pureza: 95,2 %.

5

Ejemplo 165

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

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

Ejemplo 166

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

- 25 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, J = 6,00 Hz, 6H), 1,69-1,76 (m, 2H), 3,31-3,40 (2H, combinado con un pico de agua), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,15-9,20 (m, 1H), 9,77 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,733 min; CL / EM (ES-API), m/z 420,0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,282 min; Pureza: 97,2 %.
- 30

Ejemplo 167

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

- RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,36 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,00 (s, 3H), 3,79-3,87 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,66-7,67 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,515 min; CL / EM (ES-API), m/z 410,2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,921 min; Pureza: 97,3 %.
- 40
- 45

Ejemplo 168

4-((5-(5-(4-Acetilpiperazin-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)benzocitrilo

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

Ejemplo 169

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

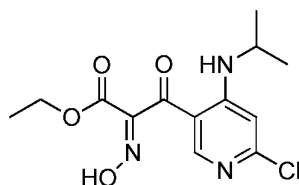
- 65 Se preparó siguiendo procedimientos similares como se menciona para la síntesis del Ejemplo 157. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,37 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 4,04-4,05 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,74-4,86 (1H, combinado con un pico de

CD₃OD), 6,19 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 × 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,487 min; CL / EM (ES-API), *m/z* 521,0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 6,617 min; Pureza: 91,6 %.

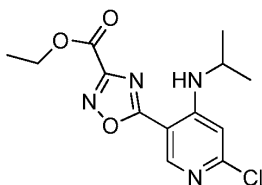
Ejemplo 170

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

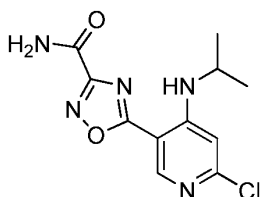
Se preparó siguiendo procedimientos similares como se menciona para la síntesis del Ejemplo 157. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,32 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,43-1,59 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 × 30 mm, 3,5 μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,557 min; CL / EM (ES-API), *m/z* 557,0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; Tiempo de retención: 7,261 min; Pureza: 98,07 %.



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

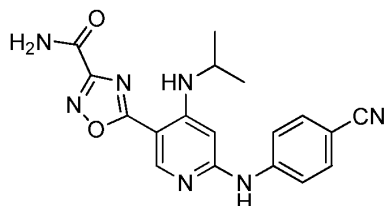


Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (69): Una solución de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-2-(hidroxiimino)acetato (68) (800 mg) en DMF (15 ml) se calentó a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El material bruto obtenido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



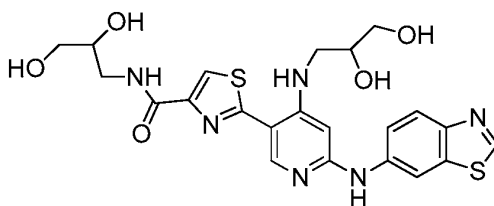
Síntesis de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (70): Siguió el mismo procedimiento como se menciona en la síntesis del Ejemplo 87.

Ejemplo 171

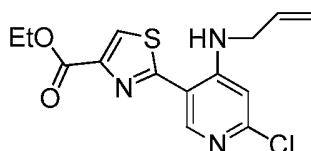


- 5 Síntesis de 5-(6-((4-cianofenil)amino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida: Una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (70) (200 mg, 0,7 mmol) en NMP (2 ml) se trató con dioxano.HCl (4 ml) y se calentó en una condición cerrada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

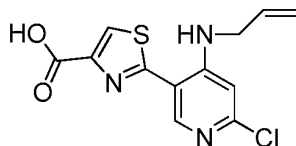
20 Ejemplo 172



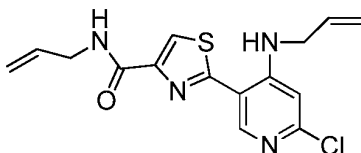
- 25 Síntesis de 2-(6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(2,3-dihidroxiopropilamino)piridin-3-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)tiazol-4-carboxamida: El Ejemplo 172 se preparó de una manera similar al Ejemplo 24 usando sustituciones apropiadas.



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

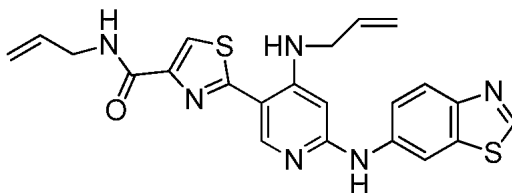


- 35 CL/EM [ácido 2-(4-(alilamino)-6-cloropiridin-3-il)tiazol-4-carboxílico (72)]: Acquity BEH C18 2,1 × 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,72 min; CL / EM (ES-API), m/z 296,3 (M+H).



40

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



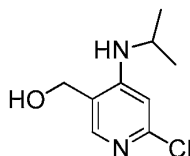
5

CL/EM [N-alil-2-(4-(alilamino)-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida (74)]: Acquity BEH C18 2,1 × 5 0mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,74 min; CL / EM (ES-API), m/z 449,3 (M+H).

10

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

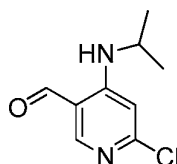
25



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

35

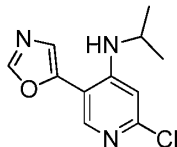
40



45 Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (76): A una solución agitada de DMSO (13,43 mmol, 3,5 equiv.) en DCM seco (30 ml), se añadió cloruro de oxalilo (11,51 mmol, 3 equiv.) a -78 °C. Después de agitarse durante 20 min, se añadió (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (75) (770 mg, 3,84 mmol) a la mezcla de reacción anterior a -78 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentarse hasta -20 °C y se añadió Et₃N (19,19 mmol, 5 equiv.) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentarse hasta 0 °C durante 30 min y se inactivó con copos de hielo seguido de una solución de NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se separó, se extrajo la capa acuosa con DCM (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron juntas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar aldehído bruto. El material bruto obtenido se purificó por

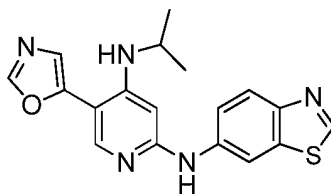
50

5 cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc: éter de pet. como eluyente proporcionando el compuesto deseado, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 micrómetros; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,76 min; CL / EM (ES-API), m/z 199,26 (M+H).



10 Síntesis de 2-cloro-N-isopropil-5-(oxazol-5-il)piridin-4-amina (77): A una solución agitada de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (76) (200 mg, 1,007 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió TOSMIC (1,208 mmol, 1,2 equiv.) y K₂CO₃ (2,014 mmol, 2 equiv.) y se dejó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar compuesto de oxazol bruto. El material bruto se purificó por TLC preparativa (eluido con 40 % EtOAc: éter de pet.) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(oxazol-5-il)piridin-4-amina. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,19 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,80-3,85 (m, 1H), 5,98 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 15 8,09 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

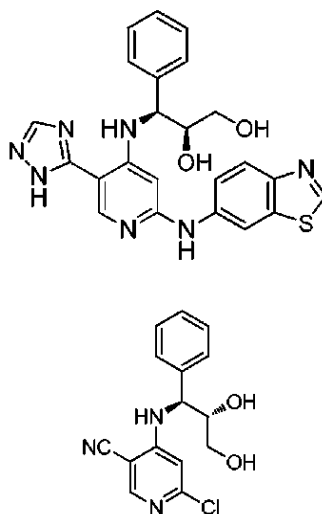
Ejemplo 173



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

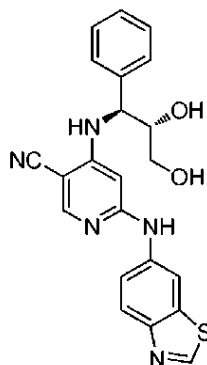
Ejemplo 174

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

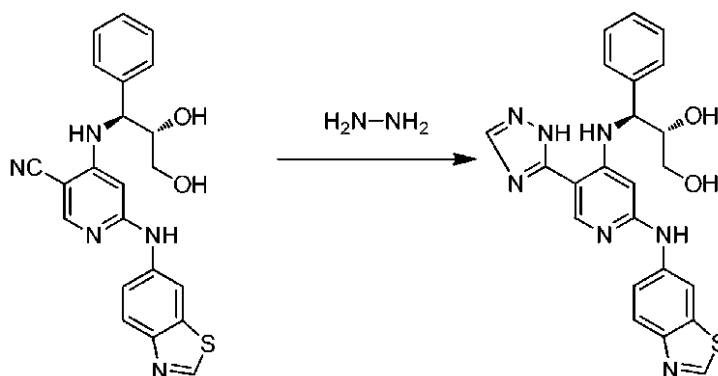


35

Etapa 1: se agitó una mezcla de 4,6-dicloronicotinonitrilo (760 mg, 4,39 mmol), (2S,3S)-3-amino-3-fenilpropano-1,2-diol (780 mg, 4,66 mmol) (Pico, Anna; Moyano, Albert ARKIVOC (Gainesville, FL, EE.UU.) (2007), (4), 132-156) y DIPEA (921 μ l, 5,27 mmol) en DMA (4393 μ l) a 50 °C durante 2,5 horas, tras lo cual la CLEM indicó que se había completado un ~ 98 % de la reacción. El recipiente se enfrió hasta la temperatura ambiente y la solución de color oscuro se particionó entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se disolvió en 2 ml de DCM y se purificó en una columna 40G ISCO mediante el uso de un 5-100 % de EA/Heptano. Después de la concentración, se recogieron los regioisómeros en forma de los aislados 01 y 02.



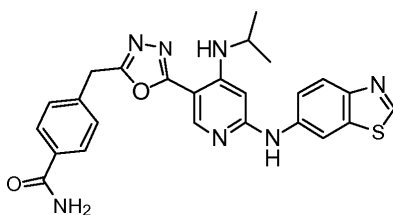
Etapa 2: se agitó una mezcla de 6-cloro-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,108 g, 0,356 mmol), benzo[d]tiazol-6-amina (0,187 g, 1,244 mmol) y NMP (1,422 ml) a 150 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. El recipiente se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró. Después de secar en un embudo buchner, se recogió el 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,122 g, 0,292 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM (m/z , $M + 1 = 418$), Waters sunfire de 4,6 x 50 mm C18, de 5 μ m, 4 min/1 min de tiempo de retención, 0-100 % de (A-B) A = 10 % de MeOH-90 % de agua-0,1 % de TFA, B = 90 % de MeOH-10 % de agua - 0,1 % de TFA, TR = 2,06.



Etapa 3: en un tubo de reacción alto se añadió 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,075 g, 0,180 mmol), THF (0,898 ml) e hidrazina (1,692 ml, 53,9 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se concentró. Se añadieron MeOH (0,898 ml), formaldehído (0,025 ml, 0,898 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0,099 ml, 0,898 mmol) y la reacción se agitó a la ta durante una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DMF y se filtró. La purificación se llevó a cabo mediante una HPLC mediante el uso de un 40-100 % de MeOH/agua/TFA durante 10 minutos. Después de la concentración se recogió el (2S,3S)-3-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-4-ilamino)-3-fenilpropano-1,2-diol, TFA (0,004 g, 6,63 μ mol, 3,69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (m/z , $M + 1 = 460$), Waters sunfire de 4,6 x 50 mm C18, de 5 μ m, 4 min/1 min de tiempo de retención, 0-100 % de (A-B) A = 10 % de MeOH-90 % de agua - 0,1 % de TFA, B = 90 % de MeOH-10 % de agua - 0,1 % de TFA, TR = 2,2. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₃) δ 9,32 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 7H), 5,98 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H).

Ejemplo 175

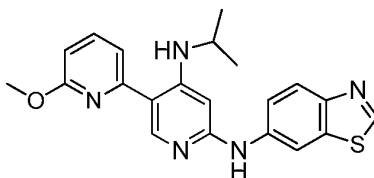
4-((5-(6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida



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

Ejemplo 176

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

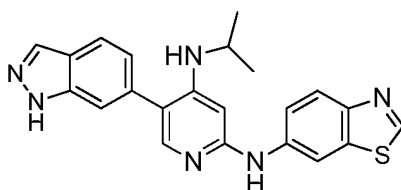


20 Etapa 1: 2-cloro-5-iodo-N-isopropilpiridin-4-amina (0,25 g, 0,843 mmol), K₂CO₃ (0,350 g, 2,53 mmol), 6 éster de pinacol de ácido 6-metoxipiridin 2-borónico (0,396 g, 1,68 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,069 g, 0,084 mmol) se tomaron en un tubo sellado y se disolvieron en DMF (3 ml). La masa de reacción se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

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

Ejemplo 177

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

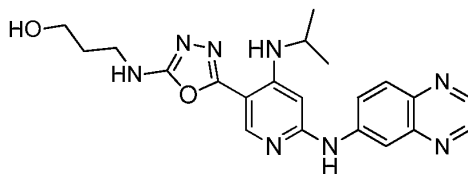


Etapa 1: A 2-Cloro-5-iodo-N-isopropilpiridin-4-amina (.15 g, 0,506 mmol) en Acetonitrilo (2 ml) se añadió Na₂CO₃ (0,161 g, 1,518 mmol) seguido de éster de pinacol de ácido 1H-indazol-5-borónico (0,124 g, 0,508 mmol) y tetraquitrifenil fosfina Pd(0) (0,026 g, 0,023 mmol). La reacción se desgasificó exhaustivamente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

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

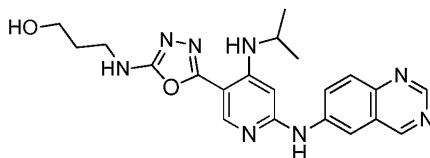
Ejemplo 178

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



El Ejemplo 178 se preparó de acuerdo con los métodos generales indicados en el Esquema 5. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO- d₆: δ 1,31 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,73-1,76 (m, 2H), 3,33 (2H, combinado con un pico de agua), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,74-3,75 (m, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,68-8,69 (m, 2H), 8,79 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20mM NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: 20mM NH₄COOAc; gradiente 0-100 % de B durante 1,5min (3,2min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,374min; CL / EM (ES-API), m/z 421,2 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4,6mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 10,606 min; Pureza: 97,8 %.

Ejemplo 179



El Ejemplo 179 se preparó de acuerdo con los métodos generales indicados en el Esquema 5. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO- d₆: δ 1,31 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 1,74-1,77 (m, 2H), 3,32 (2H, combinado con un pico de agua), 3,52-3,53 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,63 (s, 1H). CL/EM: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20 mM NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: 20mM NH₄COOAc; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,337 min; CL / EM (ES-API), m/z 419,2 (M-H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150 x 4,6 mm) 5 micrómetros; Disolvente A = 20 mM NH₄OAc en agua; Disolvente B = ACN; gradiente 0-100 % de B durante 23 min; Caudal = 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 14,52 min; Pureza: 95,4 %.

Los compuestos mostrados en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con los métodos generales usados para la preparación del Ejemplo 2, sustituyendo apropiadamente los reactivos según se necesite para proporcionar los ejemplos a continuación.

5

Tabla 13

N.º de ejemplo	R ₁	R ₂
180		
181		
182		

Ejemplo 180

10 (3-Hidroxipirrolidin-1-il)(5-(4-(isopropilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona, 20 mg

CL/EM: m/z 477,2 (M+H); HPLC: Eclipse XDB C18 (150 × 4,6mm) 5 micrómetros; Disolvente A = 20 mM NH₄OAc en agua; Disolvente B = ACN; gradiente 0-100 % de B durante 23 min; Caudal = 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 14,52 min; Pureza: 97 %.

15

Ejemplo 181

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

20

CL/EM: m/z 465,2 (M+H); HPLC: HPLC: Sunfire C18 (150 × 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 5,30 min; Pureza: 99,8 %.

25

Ejemplo 182

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

30

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

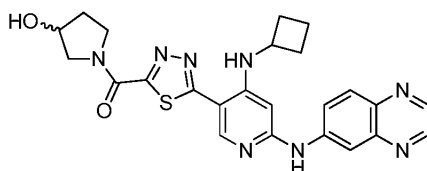
35

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

Ejemplo 183

40

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

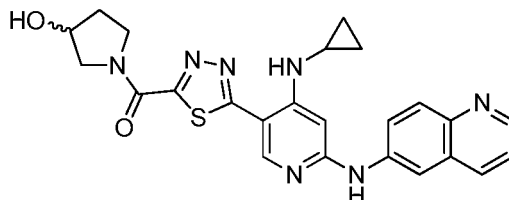


CL/EM: m/z 489,2 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: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

5

Ejemplo 184

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



10

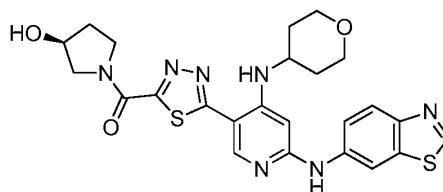
CL/EM: m/z 473,9 (M +); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH= 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: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

15

Ejemplo 185

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

20



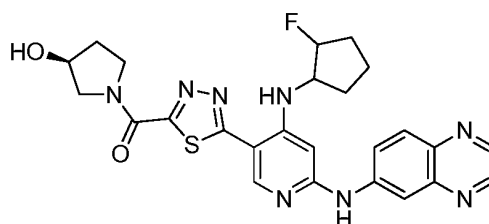
25

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

Ejemplo 186

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

30

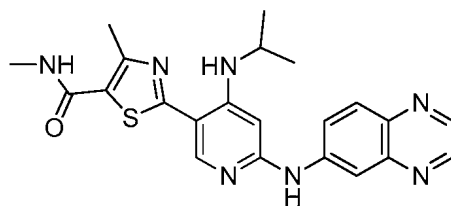


35

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

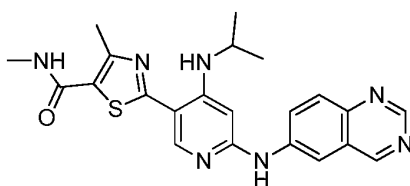
Ejemplo 187

40



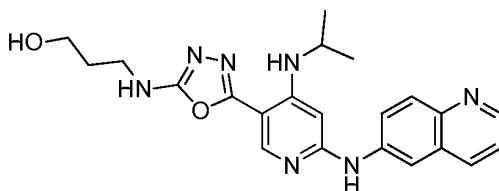
Se preparó de acuerdo con el método indicado para el Ejemplo 21 y 22. 2-(4-(isopropilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida, 35 mg. CL/EM: m/z 434,5 (M+H); HPLC: Xbridge Phenyl C18 (150 x 4,6mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de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

Ejemplo 188



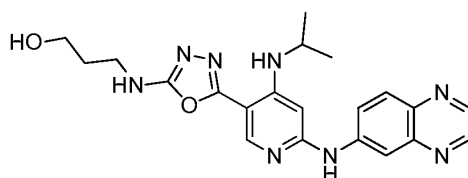
Se preparó de acuerdo con el método indicado para el Ejemplo 21 y 22. 2-(4-(isopropilamino)-6-(quinazolin-6-ilamino)piridin-3-il)-N,5-dimetiltiazol-4-carboxamida, 25 mg. CL/EM: m/z 434,2 (M+H); HPLC: Xbridge Phenyl C18 (150 x 4,6mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de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

Ejemplo 189



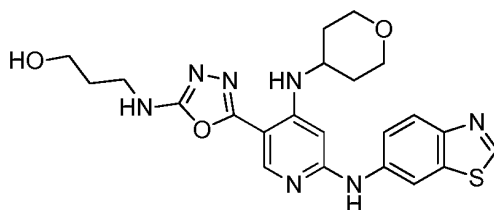
Preparado de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134 3-((5-(4-(ciclopropilamino)-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol, 5 mg. CL/EM: m/z 417,8 (M+); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05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

Ejemplo 190



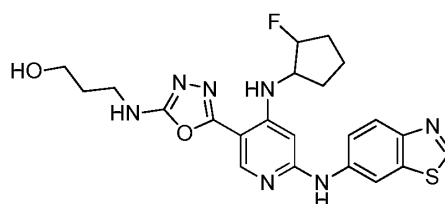
Preparado de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134. 3-((5-(4-(ciclopropilamino)-6-(quinoxalin-6-ilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)propan-1-ol, 6 mg. CL/EM: m/z 418,8 (M+); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: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

Ejemplo 191



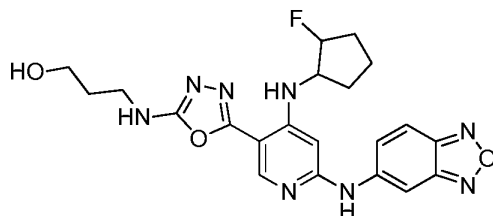
Preparado de acuerdo con los métodos indicados para los Ejemplos 111 y 134. 3-((5-(6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)piridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)propan-1-ol, 10 mg. CL/EM: m/z 468,2 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 micrómetros; Disolvente A = 5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

Ejemplo 192



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

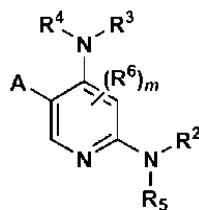
Ejemplo 193



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

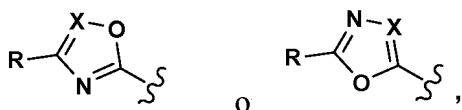
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):



(I)

5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

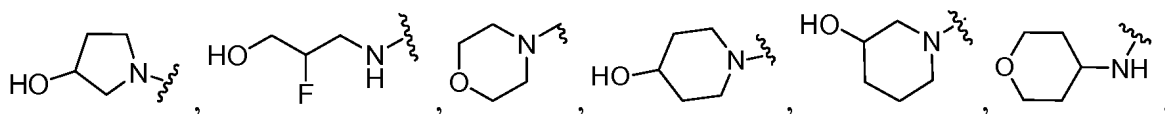
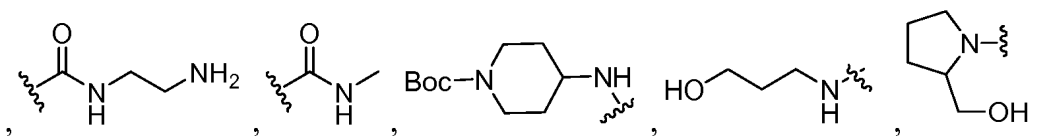
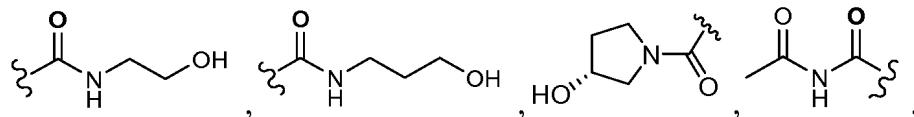
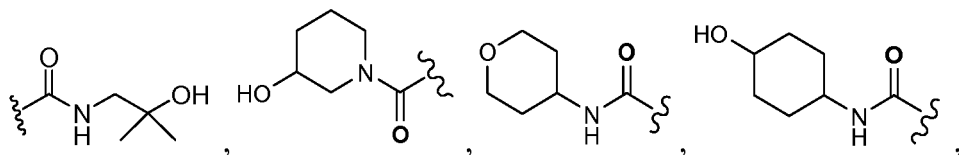
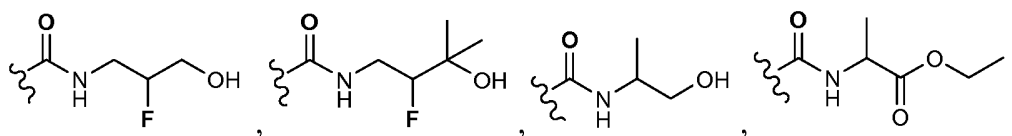
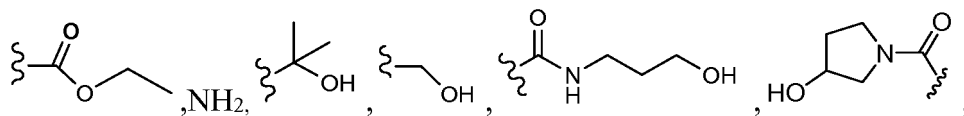


A es

X es N o C-R⁷;

10 R es hidrógeno, R¹, halógeno, ciano, nitro, -OR¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -NR¹¹S(=O)₂R¹ o -NR¹¹R¹;

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



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

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

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

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

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

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

R¹¹ y junto con otro R¹¹, R¹ o R² en el mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse para formar un heterociclo opcionalmente sustituido;

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

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

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

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

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

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

p es 0, 1 o 2;

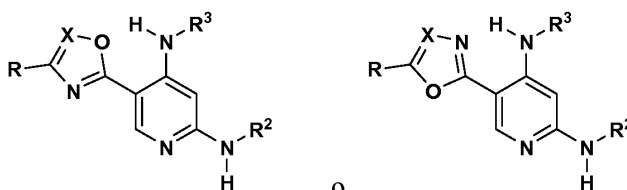
r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que tiene la siguiente fórmula



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

R es hidrógeno, R¹, halógeno, -C(=O)-R¹, -C(=O)OR¹, -C(=O)NR¹¹R¹ o -NR¹¹R¹;

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

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

R² es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indolinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, imdazopiridazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopiranoilo, indolizinoilo, benzofuranoilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, estando cada grupo sustituido por 1-4 grupos seleccionados entre R^{2a};

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

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

R^{3a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

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

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

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

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

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

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

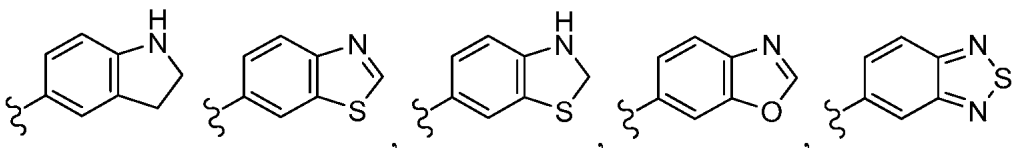
R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

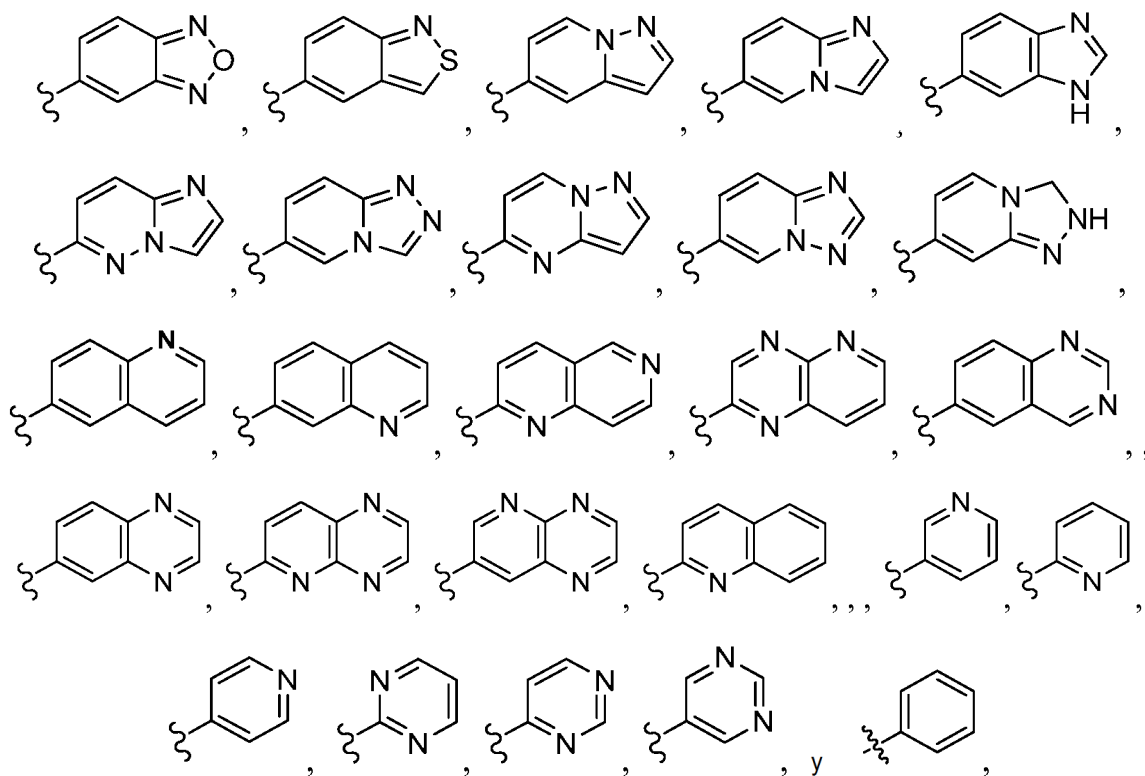
R^f es hidrógeno, halo, NH₂, OH u O(alquilo C₁₋₆);

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

p es 0, 1 o 2.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona entre





5

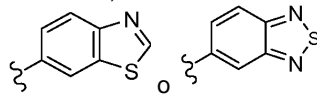
10

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

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente

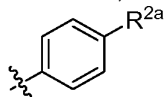
15

aceptable del mismo, en el que R² se selecciona entre



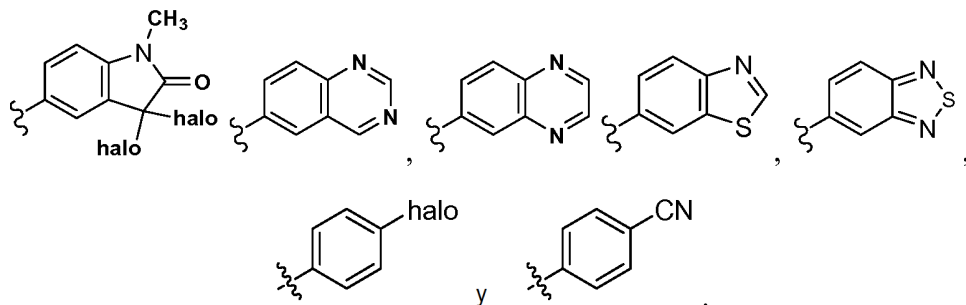
7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en el que R² se selecciona de



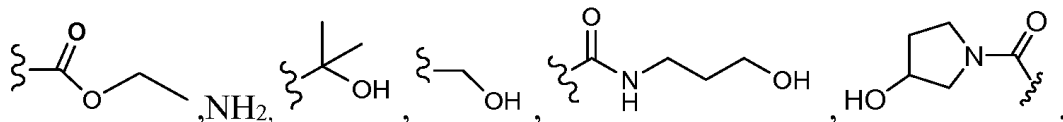
20

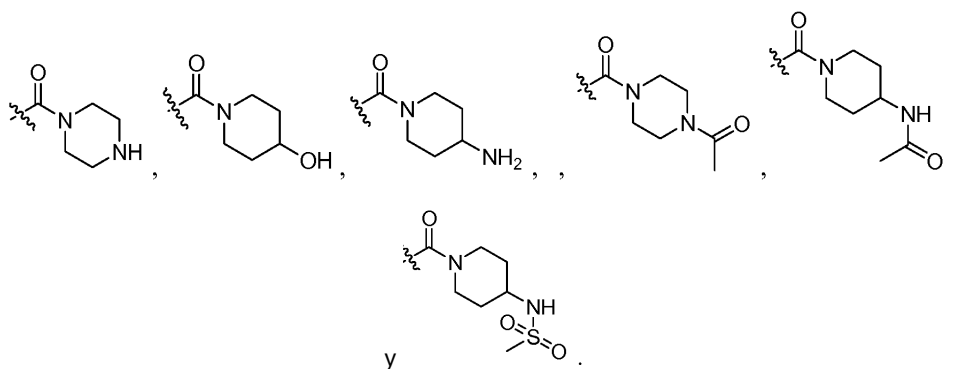
8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R² se selecciona entre



25

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R se selecciona entre siguientes grupos:





- 5 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que X es CR⁷; y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que X es N.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como un medicamento.
- 15 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.