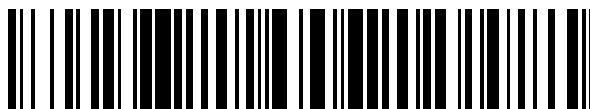


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 852**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2015** **PCT/IB2015/050217**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015** **WO15104688**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2015** **E 15735499 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 3094329**

54 Título: **Derivados de heterociclilo bicíclicos como inhibidores de IRAK4**

30 Prioridad:

13.01.2014 IN 158CH2014
20.06.2014 IN 3000CH2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.12.2018

73 Titular/es:

**AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES
LIMITED (100.0%)**
39-40 KIADB Industrial Area Electronic City
Phase-II Hosur Road
Bangalore 560100, IN

72 Inventor/es:

GUMMADI, VENKATESHWAR, RAO y
SAMAJDAR, SUSANTA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 692 852 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de heterociclilo bicíclicos como inhibidores de IRAK4

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos que son útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias asociadas con la cinasa asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK, por sus siglas en inglés) y más particularmente a compuestos que modulan la función de IRAK-4. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y dichas composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con IRAK-4.

Antecedentes de la Invención

La Cinasa 4 Asociada al Receptor de Interleucina 1 (IL-1) (IRAK-4) es una enzima serina/treonina cinasa que desempeña un papel esencial en la transducción de señales por receptores de Toll/IL-1 (TIR, por sus siglas en inglés). Las diversas enzimas IRAK son componentes clave en las vías de transducción de señales mediadas por el receptor de interleucina 1 (IL-1R, por sus siglas en inglés) y receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) (Janssens, S et al. Mol. Cell. 11, 2003, 293-302). Existen cuatro miembros en la familia de IRAK de mamíferos: IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M e IRAK-4. Estas proteínas se caracterizan por un dominio de muerte N-terminal típico que media la interacción con proteínas adaptadoras de la familia MyD88 y un dominio de cinasa ubicado centralmente. Se ha mostrado que las proteínas de IRAK, así como también MyD88, desempeñan un papel en la transducción de señales diferentes de aquellas que se originan de receptores IL-1R, inclusive señales provocadas por la activación de receptores de IL-18 (Kanakaraj et al. J. Exp. Med. 189(7), 1999, 1129-38) y receptores de LPS (Yang et al., J. Immunol. 163, 1999, 639-643). De los cuatro miembros en la familia de IRAK de mamíferos, la IRAK-4 se considera que es la "IRAK maestra". Bajo condiciones de sobreexpresión, todas las IRAK pueden mediar la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B) y cascadas de señalización de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) inducida por estrés. Sin embargo, solo se ha mostrado que la IRAK-1 y la IRAK-4 tienen actividad de cinasa activa. Mientras la actividad de la cinasa IRAK-1 podría ser prescindible para su función en la activación de NF- κ B inducida por IL-1 (Kanakaraj et al., J. Exp. Med. 187(12), 1998, 2073-2079) y (Xiaoxia Li et al. Mol. Cell. Biol. 19(7), 1999, 4643-4652), la IRAK-4 requiere su actividad de cinasa para la transducción de señales [(Li S et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8), 2002, 5567-5572) y (Lye, E et al, J. Biol. Chem. 279(39); 2004, 40653-8). Dado el papel central de la IRAK4 en la señalización tipo Toll/IL-1R y la protección inmunológica, los inhibidores de IRAK4 han sido implicados como productos terapéuticos valiosos en enfermedades inflamatorias, sepsis y trastornos autoinmunes (Wietek C et al, Mol. Interv. 2: 2002, 212-215).

Los ratones que carecen de IRAK-4 son viables y muestran la supresión completa de la producción de citocinas inflamatorias en respuesta a IL-1, IL-18 o LPS (Suzuki et al. Nature, 416(6882), 2002, 750-756). Similarmente, los pacientes humanos que carecen de IRAK-4 están gravemente inmunocomprometidos y no responden a estas citocinas (Medvedev et al. J. Exp. Med., 198(4), 2003, 521-531 y Picard et al. Science 299(5615), 2003, 2076-2079). Los ratones con reemplazo génico ("knock-in") que contienen IRAK4 inactiva fueron completamente resistentes al choque inducido por lipopolisacáridos y CpG (Kim TW et al. J. Exp. Med 204, 2007, 1025-36) y (Kawagoe T et al. J. Exp. Med. 204(5): 2007, 1013-1024) y se ilustró que la actividad de cinasa IRAK4 es esencial para la producción de citocinas, la activación de MAPK y la inducción de genes regulados por NF- κ B en respuesta a ligandos de TLR (Koziczak-Holbro et al. J. Biol. Chem. 282(18): 2007;13552-13560). La inactivación de la cinasa IRAK4 (IRAK4 KI) en ratones conduce a la resistencia a EAE debido a una reducción en las células inflamatorias infiltrantes en el SNC y la producción reducida de IL-17 mediada por células T CD4+ específica para antígenos (Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577).

Las estructuras cristalinas revelaron que la IRAK-4 contiene cualidades estructurales características tanto de serina/treonina como de tirosina cinasas, así como también atributos novedosos adicionales, que incluyen el residuo "gatekeeper" de tirosina único. El análisis estructural de IRAK-4 reveló la similitud fundamental con la familia de cinasas; la hendidura de unión de ATP interpuesta entre una ordenación bilobular. El lóbulo N-terminal consiste principalmente en una lámina beta antiparalela de cinco cadenas retorcida y una hélice alfa, y el lóbulo C-terminal más grande contiene predominantemente hélice alfa. Sin embargo, la estructura revela pocas cualidades únicas para la cinasa IRAK-4, que incluyen una hélice alfa adicional desde la extensión N-terminal en el lóbulo N-terminal, un bucle más grande entre las hélices alfa-D y alfa-E, y una hélice alfa G movida significativamente, así como también sus bucles contiguos. El sitio de unión de ATP en IRAK-4 no tiene un bolsillo profundo en la parte posterior, sino que tiene un bolsillo frontal destacado. Este bolsillo de unión con una forma única proporciona una excelente oportunidad para diseñar inhibidores de IRAK-4.

El desarrollo de inhibidores de la cinasa IRAK-4 ha generado varias clases novedosas de agentes aglutinantes de proteínas los cuales incluyen amidas de tiazol y piridina (George M Buckley et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(11), 2008, 3211-3214), aminobencimidazoles (Powers JP, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(11), 2006, 2842-2845), Imidazo[1,2-a]piridinas (Buckley G M, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(11), 2008, 3656-3660) y (Buckley G et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(11), 2008, 3291-3295), imidazo[1,2-b]piridinas y bencimidazol-indazoles (documentos WO2008030579; WO2008030584). Aparentemente, todos éstos aún están en la etapa preclínica temprana.

WO2013042137 describe compuestos heterociclo bicíclicos que pueden ser terapéuticamente útiles como inhibidores de IRAK4.

A pesar de varias descripciones sobre diferentes inhibidores de cinasas, sin embargo, con el aumento en el número de pacientes afectados por enfermedades mediadas por enzimas cinasas, parece haber una necesidad insatisfecha de fármacos más nuevos que puedan tratar estas enfermedades de manera más efectiva. Aún existe la necesidad de inhibidores de cinasa más nuevos que incluyan inhibidores de múltiples cinasas, los cuales pueden ser útiles adicionalmente en el tratamiento de trastornos debidos a variaciones en la actividad de varias cinasas y que poseen un papel más amplio. También pueden ser útiles como parte de otros regímenes terapéuticos para el tratamiento de trastornos, solos o en combinación con compuestos de proteína cinasa muy conocidos por un experto en la técnica.

10 Objetivos de la invención

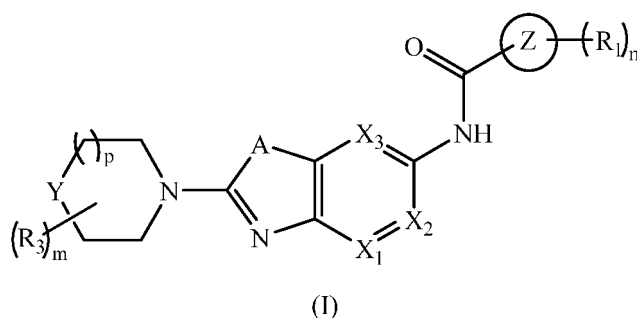
Un objetivo en este documento es proporcionar compuestos de heterociclilo bicíclicos de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, como inhibidores de cinasa, particularmente inhibidores de IRAK4.

Otro objetivo es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro objetivo más es proporcionar derivados de heterociclilo bicíclicos de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos, en particular para uso en enfermedades o trastornos donde existe una ventaja en la inhibición de una enzima cinasa, más particularmente la enzima IRAK4.

Resumen de la invención

En un aspecto de acuerdo con la presente invención, ésta comprende derivados de heterociclilo bicíclicos de la fórmula (I)



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en donde,

X_1 y X_3 son independientemente CH o N; X_2 es CR_2 o N; con la condición de que uno y no más de uno de X_1 , X_2 o X_3 sea N;

A es O o S;

Y es $-CH_2-$ u O;

el anillo Z es arilo o heterociclilo;

R_1 , en cada aparición, es independientemente halo o heterociclilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es alquilo, alcoxi, aminoalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o $-NR_aR_b$;

R_2 es hidrógeno, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o $-NR_aR_b$; en donde el sustituyente es alquilo, amino, halo o hidroxilo;

R_3 , en cada aparición, es alquilo o hidroxilo;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, acilo o heterociclilo;

"m" y "n" son independientemente 0, 1 o 2;

“p” es 0 o 1.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En la presente memoria también se describe la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

En la presente memoria también se describe el uso de derivados de heterociclilo bicíclicos de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos mediados por la enzima IRAK4.

10 Más particularmente, en la presente memoria se describe el uso de derivados de heterociclilo bicíclicos de la fórmula (I) o sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, inclusive mezclas de los mismos en todas las relaciones, como un medicamento, mediante la inhibición de IRAK o IRAK4 u otras quinasas relacionadas.

15 Los derivados de heterociclilo bicíclicos de la fórmula (I) de la presente invención poseen un papel terapéutico de inhibición de IRAK o IRAK4 u otras cinasas relacionadas útiles en el área de enfermedades y/o trastornos que incluyen, pero no están limitados a cánceres, enfermedades y/o trastornos alérgicos, enfermedades y/o trastornos autoinmunes, enfermedades y/o trastornos inflamatorios y/o afecciones asociadas con inflamación y dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, malignidades hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades y/o trastornos respiratorios, enfermedades y/o trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético y/o, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, neuropatías desmielinizantes
20 inflamatorias crónicas, enfermedades y/o trastornos cardiovasculares, vasculares o cardíacos, enfermedades y/o trastornos oftálmicos/oculares, reparación de heridas, infección y enfermedades virales. Por lo tanto, la inhibición de una o más de las cinasas tendría múltiples indicaciones terapéuticas.

Descripción detallada de la invención

25 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que aquel entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece el contenido presentado en este documento. Como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado con el propósito de facilitar el entendimiento de la presente invención.

30 Las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” comprenden referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se utiliza en este documento, los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o circunstancia descrito subsecuentemente puede ocurrir o no y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre, así como también instancias en las cuales no ocurre. Por ejemplo, “alquilo sustituido opcionalmente” se refiere a que ese “alquilo” puede estar sustituido, así como cuando el alquilo no está sustituido.

35 Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para dar como resultado compuestos químicamente estables los cuales pueden ser sintetizados fácilmente por medio de técnicas conocidas en la técnica, así como también por los métodos expuestos posteriormente, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido en sí mismo con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre y cuando resulte una estructura estable.
40

Como se utiliza en este documento, el término “sustituido opcionalmente” se refiere al reemplazo de uno a seis radicales hidrógeno en una estructura determinada por el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no está limitado a: halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, amino, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.
45

Como se utiliza en este documento, el término “alquilo” se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen, pero no están limitados a grupos alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o grupos alquilo C₁-C₁₀ de cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo “alquilo” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ de cadena lineal o grupos alquilo C₁-C₆ de cadena ramificada. Más preferiblemente, el grupo “alquilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o grupos alquilo C₁-C₄ de cadena ramificada. Los ejemplos de “alquilo” incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neo-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo o 4-octilo y similares. El grupo “alquilo” puede estar sustituido opcionalmente.
50

El término “acilo” se refiere a un grupo R-CO- en donde R es un grupo alquilo definido anteriormente. Los ejemplos de grupos “acilo” son, pero no están limitados a, CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO- o (CH₃)₂CHCO-.
55

Como se utiliza en este documento, el término “alcoxi” se refiere a un radical hidrocarburo C₁-C₁₀ alifático saturado, lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura de núcleo. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no están limitados a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 3-metil-butoxi y similares.

- 5 Como se utiliza en este documento, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo (como se definiera anteriormente) sustituido con uno o más halógenos. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos o diferentes átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, dicloroetilo, dicloropropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo y similares.

Como se utiliza en este documento, el término “haloalcoxi” se refiere a radicales en donde uno o más de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi están sustituidos con uno o más halógenos. Los ejemplos representativos de grupos “haloalcoxi” incluyen, pero no están limitados a, difluorometoxi (-OCHF₂), trifluorometoxi (-OCF₃) o trifluoroetoxi (-OCH₂CF₃).

- 15 Como se utiliza en este documento, el término “arilo” solo o en combinación con otro(s) término(s) significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en donde estos anillos pueden estar fusionados. El término “fusionado” significa que el segundo anillo está unido o se forma al tener dos átomos adyacentes en común con el primer anillo. El término “fusionado” es equivalente al término “condensado”. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a fenilo, naftilo, indanilo y similares. A menos que se especifique de otra manera, todos los grupos arilo descritos en este documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se utiliza en este documento, “amino” se refiere a un grupo -NH₂.

Como se utiliza en este documento, “alquilamino” se refiere a un grupo amino en donde un átomo de hidrógeno del grupo amino es reemplazado por un grupo alquilo.

- 25 Como se utiliza en este documento, “arilamino” se refiere a un grupo amino en donde uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo arilo.

Como se utiliza en este documento, “alquilaminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo “alquilamino” definido anteriormente.

Como se utiliza en este documento, “arilaminoalquilo” se refiere a un grupo arilamino, como se definiera anteriormente, sustituido con un grupo alquilo.

- 30 Como se utiliza en este documento, “nitro” se refiere a un grupo -NO₂.

Como se utiliza en este documento, “alquilamino” o “cicloalquilamino” se refieren a un grupo -N-, en donde un átomo de nitrógeno de dicho grupo está unido a alquilo o cicloalquilo, respectivamente. Los ejemplos representativos de un grupo “Alquilamino” y “Cicloalquilamino” incluyen, pero no están limitados a, -NHCH₃ y -NH-ciclopropilo. Un grupo amino puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los grupos adecuados.

- 35 “Aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se definiera anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados por un grupo amino como se definiera anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo aminoalquilo incluyen, pero están limitados a -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂. Un grupo aminoalquilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más grupos adecuados.

- 40 Como se utiliza en este documento, el término “cicloalquilo” solo o en combinación con otro(s) término(s) significa un anillo de hidrocarburo C₃-C₁₀ cíclico, saturado. Un cicloalquilo puede ser un anillo individual, el cual contiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo de anillo individual incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Un grupo cicloalquilo puede ser alternativamente policíclico o puede contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbocicilos con puente, fusionados y espirocíclicos.

Como se utiliza en este documento, el término “ciano” se refiere a un grupo -CN.

Como se utiliza en este documento, el término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

- 50 Como se utiliza en este documento, el término “hidroxialquilo” o “hidroxilalquilo” significa alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en donde los grupos alquilo son como se definiera anteriormente. Los ejemplos de “hidroxialquilo” incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, propan-2-ol y similares.

Como se utiliza en este documento, el término “halo” o “halógeno” solo o en combinación con otro(s) término(s) significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se utiliza en este documento, el término “heterociclilo” incluye definiciones de “heterocicloalquilo” y “heteroarilo”.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico o policíclico, no aromático, saturado o parcialmente saturado, de 3 a 15 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado de O, N, S, S(O), S(O)₂, NH o C(O) en donde los átomos restantes del anillo se seleccionan independientemente del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de “heterocicloalquilo” incluyen, pero no están limitados a azetidino, oxetano, imidazolidino, pirrolidino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, 1,4-dioxano, dioxidiotiomorfolino, oxapiperazino, oxapiperidino, tetrahidrofuro, tetrahidropirano, tetrahidrotiofenilo, dihidropirano, indolino, indolinilmetilo, azepano, 2-aza-biciclo[2.2.2]octano, azocino, cromano, xantenilo y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterocicloalquilo puede ocurrir a través de ya sea un átomo de carbono o un heteroátomo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos adecuados por uno o más grupos mencionados anteriormente. Preferiblemente, “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo de 4 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en azetidino, oxetano, imidazolidino, pirrolidino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, 1,4-dioxano, azepano y N-óxidos de los mismos. Más preferiblemente, “heterocicloalquilo” incluye azetidino, pirrolidino, morfolino, piperidino o azepano. Todos los heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos mencionados anteriormente.

El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos heterocíclico, aromático que contiene de 5 a 20 átomos en el anillo, adecuadamente de 5 a 10 átomos en el anillo, el cual puede ser un anillo individual (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclico, tricíclico o policíclico) fusionados conjuntamente o unidos covalentemente. Preferiblemente, “heteroarilo” es un anillo de 5 a 6 miembros. Los anillos pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el átomo de N o S está oxidado opcionalmente o el átomo de N está cuaternizado opcionalmente. Cualquier posición adecuada del anillo del resto heteroarilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a: furano, tienilo, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, cinolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1H-tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazinilo, ftalazinilo, tiantreno, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, 9H-carbazolilo, α -carbolina, indolizino, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, purinilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriadiazolilo, carbazolilo, dibenzotienilo, acridinilo y similares. Preferiblemente, “heteroarilo” se refiere a un anillo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, cinolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1H-tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Más preferiblemente, pirazolilo, piridilo, oxazolilo y furano. Todos los heteroarilos están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos mencionados anteriormente.

Como se utiliza en este documento, el término “que incluye” así como también otras formas, tales como “incluyen”, “incluye” e “incluido” no es limitante.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a compuestos o composiciones que son tolerables fisiológicamente y que no producen típicamente una reacción adversa alérgica o similar, que incluye, pero no está limitada a, malestar gástrico o mareo cuando se administran a un mamífero.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a un producto obtenido por medio de la reacción del compuesto de la presente invención con un ácido o una base adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas adecuadas tales como sales de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn y Mn; los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como sales de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencensulfonato, 4-metilbencenosulfonato o p-toluenosulfonato, y similares. Ciertos compuestos de la invención (compuesto de la fórmula (I)) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varias bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina o metformina. Las sales de bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o zinc.

Como se utiliza en este documento, el término “estereoisómero” es un término utilizado para todos los isómeros de compuestos individuales de la fórmula (I) que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. El término estereoisómero incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros) del compuesto de la fórmula (I), mezclas de isómeros de imagen especular (racematos, mezclas racémicas) del compuesto de la fórmula (I), isómeros geométricos (cis/trans o E/Z, R/S) del compuesto de la fórmula (I) e isómeros del compuesto de la fórmula (I) con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros).

Como se utiliza en este documento, se pretende que el término “composición” englobe un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto el cual resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 5 Como se utiliza en este documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a una(s) composición(es) que contiene(n) una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un vehículo convencional farmacéuticamente aceptable.

10 La(s) composición(es) farmacéutica(s) de la presente invención puede(n) ser administrada(s) por la ruta oral, por ejemplo, en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, cápsulas, gránulos o elixires. Sin embargo, la administración también se puede llevar a cabo por la ruta rectal, por ejemplo, en la forma de supositorios, o parenteral, por ejemplo, por la ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea, en la forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables, o por la ruta tópica, por ejemplo, en la forma de ungüentos o cremas o productos transdérmicos, en la forma de parches, o de otras maneras, por ejemplo, en la forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

15 La(s) composición(es) farmacéutica(s) contiene(n) usualmente de aproximadamente 1 % a 99 %, por ejemplo, de aproximadamente 5 % a 75 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso del compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La cantidad del compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la(s) composición(es) farmacéutica(s) puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg o de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg o en cualquier rango que se encuentre dentro del rango más
20 amplio de 1 mg a 1.000 mg o más alto o más bajo que el rango mencionado anteriormente.

25 Como se utiliza en este documento, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tal como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tal como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizadores y conservadores. Los ejemplos de vehículos, estabilizadores y adyuvantes se mencionan en la bibliografía como, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

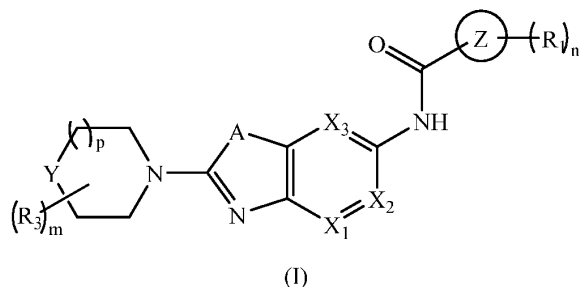
30 El término “tratamiento”/“tratar” significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye: (a) Inhibir la enfermedad, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o (b) Aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos y/o (c) aliviar o suprimir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

35 Como se utiliza en este documento, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a un método para prevenir el comienzo de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes o impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Como se utiliza en este documento, “prevenir”, “previniendo” y “prevención” también incluyen retardar el comienzo de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un sujeto para adquirir una enfermedad.

Como se utiliza en este documento, el término “sujeto” se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y mucho más preferiblemente a un humano.

40 Como se utiliza en este documento, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva en la producción de la respuesta terapéutica deseada en un paciente particular que padece una enfermedad o trastorno mediado por enzimas cinasa, particularmente una enzima IRAK o IRAK4. Particularmente, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” incluye la cantidad del compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra, que induce una modificación
45 positiva en la enfermedad o trastorno que se va a tratar o que es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando en un sujeto. Con respecto a la cantidad terapéutica del compuesto, también se puede considerar la cantidad del compuesto utilizado para el tratamiento de un sujeto la cual es suficientemente baja para evitar efectos secundarios indebidos o graves, dentro del alcance del juicio médico acertado. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o composición se variará con la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando o
50 previniendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, la edad y condición física del usuario final, el compuesto o composición específico que se emplea y el vehículo particular farmacéuticamente aceptable que se utiliza.

En una realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula (I)



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde,

- 5 X_1 y X_3 son independientemente CH o N; X_2 es CR_2 o N; con la condición de que uno y no más de uno de X_1 , X_2 o X_3 sea N;

A es O o S;

Y es $-CH_2-$ u O;

el anillo Z es arilo o heterociclilo;

- 10 R_1 , en cada aparición, es independientemente halo o heterociclilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es alquilo, alcoxi, aminoalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o $-NR_aR_b$;

R_2 es hidrógeno, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o $-NR_aR_b$; en donde el sustituyente es alquilo, amino, halo o hidroxilo;

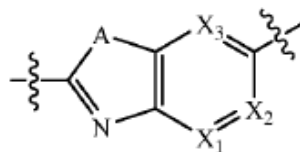
R_3 , en cada aparición, es alquilo o hidroxilo;

- 15 R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, acilo o heterociclilo;

"m" y "n" son independientemente 0, 1 o 2;

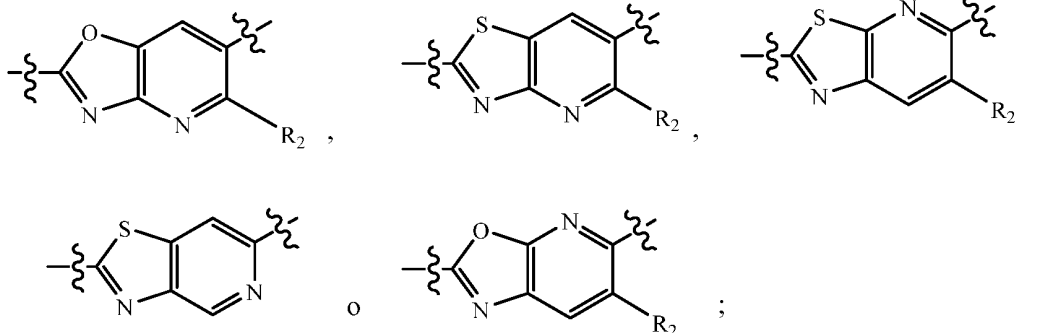
"p" es 0 o 1.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo



20

es



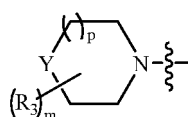
en donde R_2 es como se definiera en el compuesto de la fórmula (I).

En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Z es arilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros.

5 En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Z es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1H-tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, oxetanilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxanilo, dioxidotiomorfolinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo o dihidropiranilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o $-NR_aR_b$; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo o acilo.

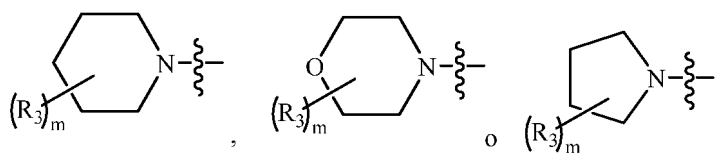
10 En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Z es fenilo, oxazolilo, furanilo, tienilo o piridilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R_1 .

En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



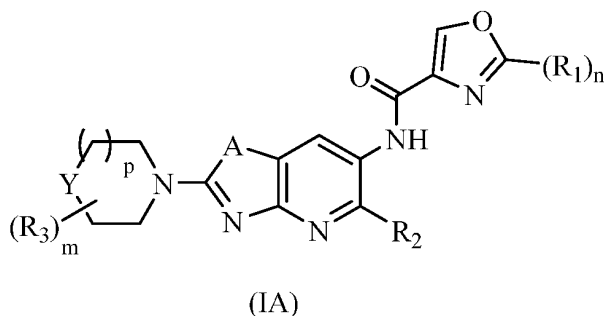
15

es



en donde R_3 y "m" son como se definiera en el compuesto de la fórmula (I).

En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (IA):

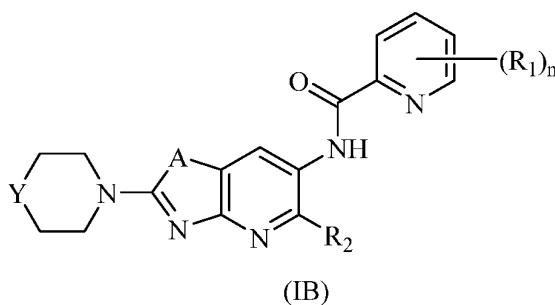


20

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , "m", "p" y "n" son los mismos que aquellos definidos en el compuesto de la fórmula (I).

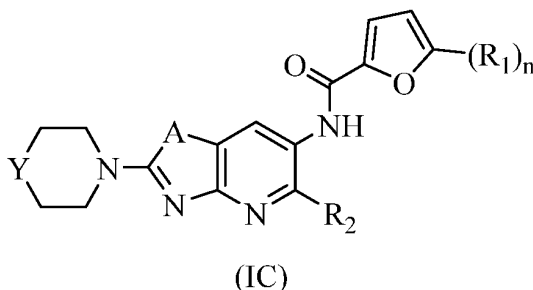
En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (IB):



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde A, Y, R₁, R₂ y "n" son los mismos que aquellos definidos en el compuesto de la fórmula (I).

En todavía otra realización, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (IC)



5 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde A, Y, R₁, R₂, R₃ y "n" son los mismos que aquellos definidos en los compuestos de la fórmula (I).

Las realizaciones posteriores son ilustrativas de la presente invención y no se pretende que limiten las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

10 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) o (IA) o (IB) o (IC), en donde Y es O o CH₂.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₁ es heterociclilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es alquilo, alcoxi, aminoalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o -NR_aR_b; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo o acilo.

15 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₁ es piridilo, pirazolilo, pirrolidinilo o piperidinilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o -NR_aR_b; R_a y R_b son independientemente hidrógeno o acilo.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es hidrógeno.

20 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es cicloalquilo sustituido opcionalmente.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es ciclopropilo.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es heterociclilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es alquilo, amino, halo o hidroxilo.

25 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azetidino, pirazolilo, furanilo, piridilo, azepanilo o azabicyclo[3.2.1]octanilo; en donde el sustituyente es alquilo, amino, halo o hidroxilo.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es arilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es halo.

30 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es fenilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es fluoro.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es -NR_aR_b; en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno o heterociclilo.

35 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en donde R₂ es -NR_aR_b; en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno o pirrolidinilo.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (IA) en donde A es O o S; Y es -CH₂- u O; R₁ es halo, piridilo, pirazolilo, pirrolidinilo cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o -NR_aR_b; R₂ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o -NR_aR_b; en donde el sustituyente es alquilo, amino, halo o hidroxilo; R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo.

40

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (IB) en donde A es O o S; Y es -CH₂- u O; R₁ es piridilo, pirazolilo, pirrolidinilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo, hidroxilo, hidroalquilo o -NR_aR_b; R_a y R_b son independientemente hidrógeno; R₂ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o -NR_aR_b; en donde el sustituyente es alquilo, amino, halo o hidroxilo; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, acilo o heterociclilo.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (IA), (IB) y (IC), en donde "n" es 0, 1 o 2.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (IA) y (IB), en donde "p" es 0 o 1.

De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (IA) y (IB), en donde "m" es 0 o 2.

En una realización más adicional, la presente invención se refiere a un proceso para preparar derivados de heterociclilo bicíclicos de la fórmula (I).

En una realización más adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula (I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades o afecciones mediados por IRAK4.

En una realización adicional, el trastorno o enfermedad o afección mediado por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en un cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno metabólico, trastorno hereditario, enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, afección asociada con la muerte celular, trastorno óseo destructivo, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática y trastorno cardiovascular.

En una realización adicional, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un tumor sólido, tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, estómago, vagina, ovarios, tumores gástricos, mama, vejiga, colon, próstata, páncreas, pulmones, cuello uterino, testículos, piel, huesos o tiroides; sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumor de cuello y cabeza, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, linfomas, de Hodgkin y no de Hodgkin, carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; malignidades hematológicas seleccionadas de leucemia, linfoma de células B grandes difusas (DLBCL, por sus siglas en inglés), DLBCL similar a células B activadas, leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma linfocítico crónico, linfoma por efusión primario, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia pro-linfocítica de células B, linfoma linfoplasmocitario, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM, por sus siglas en inglés), linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma intravascular de células B grandes, plasmacitoma y mieloma múltiple.

En una realización adicional, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis primaveral, rinitis alérgica, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celíaca idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (por ejemplo, que incluye síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, enfermedad renal de leptospirosis, glaucoma, enfermedad retinal, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, atrofia muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retardo de crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular en conjunción con esclerosis sistémica, miositis de cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, coleocistitis,

rechazo de injerto crónico, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, tonsilitis, colitis ulcerativa, vasculitis, vulvitis, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitíligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis bullosa adquirida, gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, Síndrome Periódico Asociado con la Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés) y osteoartritis.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer, trastorno inflamatorio, enfermedad autoinmune, trastorno metabólico, trastorno hereditario, enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, afección asociada con la muerte celular, trastorno óseo destructivo, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática y trastorno cardiovascular.

En el presente documento también se describe el uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer, trastorno inflamatorio, enfermedad autoinmune, trastorno metabólico, trastorno hereditario, enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, afección asociada con la muerte celular, trastorno óseo destructivo, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática y trastorno cardiovascular.

En una realización adicional, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad de glutamato, hipoxia, epilepsia y enfermedad de injerto contra huésped.

Los compuestos inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etcétera), también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se establezca de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o solventes particulares que se utilicen, pero estas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica, utilizando procedimientos de optimización rutinarios. Por otra parte, al utilizar los procedimientos descritos en detalle, un experto en la técnica puede preparar compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Todas las temperaturas se encuentran en grados Celsius (°C) a menos que se indique de otra manera.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen estos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también comprende variantes marcadas isotópicamente de la presente invención las cuales son idénticas a aquellas expuestas en este documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos de los compuestos son reemplazados por un átomo que tiene la masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante que se encuentra usualmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .

Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente por medio de los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriormente en este documento, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los datos de **MS** (Masa Espectral) proporcionados en los ejemplos se obtuvieron utilizando los siguientes equipos:

API 2000 LC/MS/MS/Triplecuad,

Agilent (1100) Technologies/LC/MS/DVL/Únicocuad y

Shimadzu LCMS-2020/Únicocuad.

Los datos de **RMN** proporcionados en los ejemplos se obtuvieron utilizando el equipo - RMN- ^1H : Varian -300, 400 y 600 MHz.

Las **abreviaturas** utilizadas en la especificación completa se pueden resumir en este documento a continuación con su significado particular.

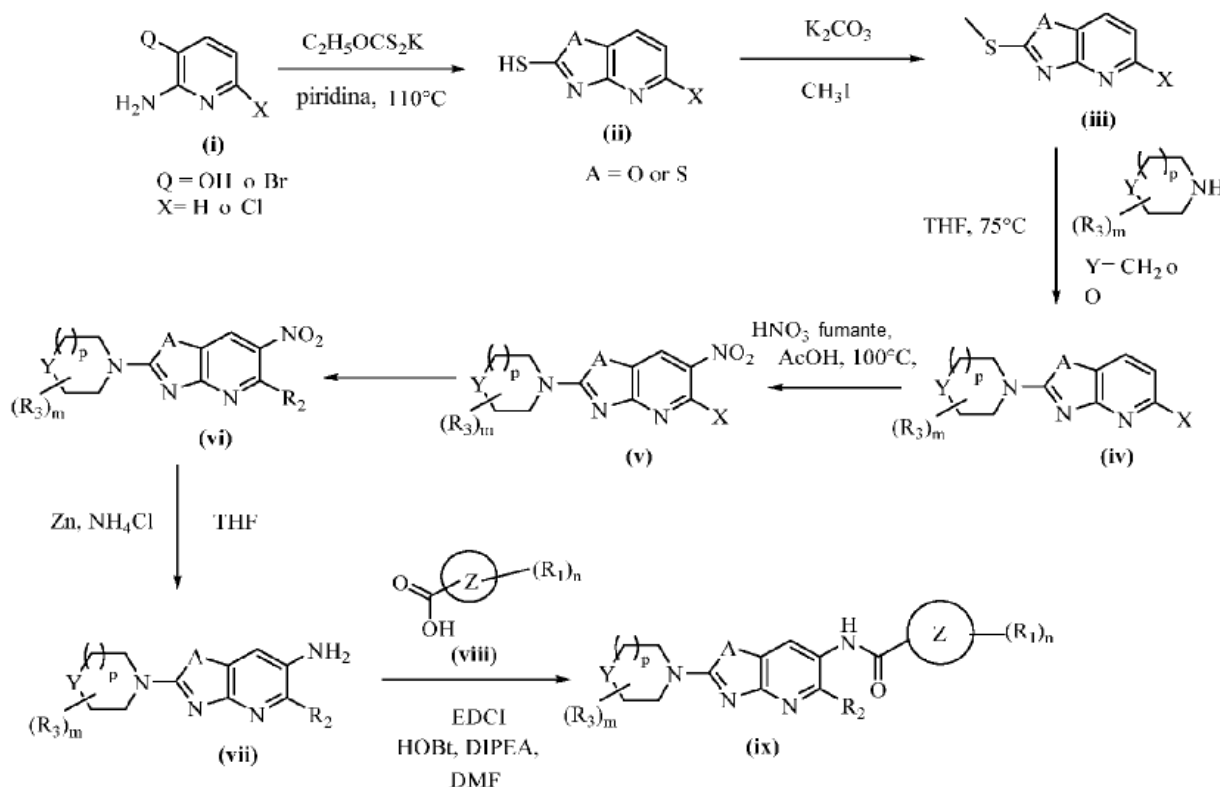
°C (grados Celsius); δ (delta); % (porcentaje); Ac_2O (Anhídrido acético); $(\text{BOC})_2\text{O}$ (anhídrido de Boc); s amplio

(Singlete amplio); CDCl_3 (Cloroformo deuterado); $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DCM}$ (Diclorometano); DMF (Dimetilformamida); DMSO (Sulfóxido de dimetilo); DIPEA/DIEA (N,N-Diisopropiletilamina); DAST (Trifluoruro de dietilaminoazufre); DMAP (Dimetilaminopiridina); DMSO-d_6 (DMSO Deuterado); d (Doblete); dd (Doblete de dobletes); EDCl.HCl (Hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida); EtOAc (Acetato de etilo); EtOH (Etanol); Fe (Polvo de hierro); g (gramos); H o H_2 (Hidrógeno); H_2O (Agua); HATU (Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio); HOBt (1-Hidroxibenzotriazol); H_2SO_4 (Ácido sulfúrico); HCl (Ácido clorhídrico o Sal de hidrocloreto); h o hr (Horas); Hz (Hertz); HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento); J (Constante de acoplamiento); K_2CO_3 (Carbonato de potasio); KOAc (Acetato de Potasio); KNO_3 (Nitrato de potasio); LiOH (Hidróxido de litio); NaHMDs (Sodiobis(trimetilsilil)amida); MeOH/ CH_3OH (Metanol); mmol (Milimol); M (Molar); ml (Mililitro); mg (Miligramo); m (Multiplete); mm (Milímetro); MHz (Megahertz); MS (ES) (Espectroscopía de masas-electropulverización); min (Minutos); NaH (Hidruro de sodio); NaHCO_3 (Bicarbonato de sodio); Na_2SO_4 (Sulfato de sodio); NH_4Cl (Cloruro de Amonio); N_2 (Nitrógeno); RMN (Espectroscopía de resonancia magnética nuclear); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (Dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II)); $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Diacetato de paladio); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (Dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)); TA (Temperatura Ambiente); s (Singlete); TBAF (Fluoruro de tetra-n-butilamonio); TEA (Trietilamina); TFA (Ácido trifluoroacético); TLC (Cromatografía en Capa Fina); THF (Tetrahidrofurano); TFA (Ácido trifluoroacético); t (Triplete); y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (Cianuro de Zinc).

Los compuestos de esta invención se pueden hacer por medio de procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en este documento. Se quiere que se entienda que el orden de las etapas en los procesos puede variar, que los reactivos, solventes y condiciones de reacción pueden ser sustituidos por aquellos mencionados específicamente y que los restos vulnerables pueden ser protegidos y desprotegidos, como sea necesario.

Un planteamiento general para la síntesis de algunos de los compuestos de la fórmula general (ix) se representa en los siguientes esquemas. Como se utiliza en este documento, en los siguientes esquemas los términos Z, Y, R_1 , R_2 , R_3 , m, n y p representan todas las sustituciones posibles como se describe en la fórmula (I).

Esquema I:

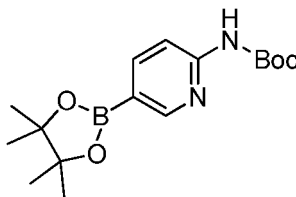


El primer planteamiento general para la síntesis de compuestos de la fórmula general (ix) se representa en el esquema 1. El compuesto de la fórmula (ii) se puede obtener a partir del compuesto de la fórmula (i) por medio de la reacción con etil xantato de potasio en un solvente apropiado como piridina a una temperatura más alta. El compuesto de la fórmula (ii) en alquilación con yoduro de metilo utilizando una base como carbonato de potasio puede proporcionar el compuesto de la fórmula (iii) que se puede someter a desplazamiento nucleófilo con un nucleófilo adecuado para proporcionar el compuesto de la fórmula (iv). El compuesto de la fórmula (iv) en nitratación puede proporcionar el compuesto de la fórmula (v). El compuesto de la fórmula (v) se puede someter a la reacción

de Suzuki para proporcionar el compuesto de la fórmula (vi), el cual en reducción con reactivos reductores adecuados como Zn y cloruro de amonio puede proporcionar el compuesto de la fórmula (vii). El compuesto de la fórmula vii se puede someter al acoplamiento de Amida con un ácido adecuado del compuesto de la fórmula (viii) por medio del uso de un reactivo de acoplamiento de amida estándar conocido en la bibliografía para proporcionar el compuesto de la fórmula (ix).

Productos intermedios

Producto Intermedio 1: Síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



Etapas 1: Preparación de (5-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

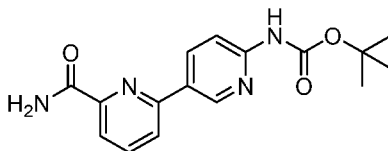
A una solución de 5-bromopiridin-2-amina (5,0 g, 28,901 mmoles) en DCM (50 mL) se agregó DMAP (5,28 g, 43,351 mmoles) y anhídrido de Boc (7,56 g, 34,682 mmoles) y se agitó a TA durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (5,5 g, 69,62 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,327-8,320 (d, 1H), 8,10 (s amplio, 1H), 7,92-7,89 (d, 1H), 7,76-7,73 (dd, 1H), 1,55 (s, 9H). **LCMS**: m/z: 217,0 (M-Boc)⁺.

Etapas 2: Preparación de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

En un tubo sellado, el (5-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (5,0 g, 0,18315 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,02 g, 23,8 mmoles) y acetato de potasio (5,38 mg, 54,945 mmoles) se recogieron en 1,4-dioxano (50 mL) y se purgaron con argón durante 10 min. Se agregó Pd(dppf)Cl₂ (669 mg, 0,915 mmoles) y se calentó a 100 °C durante 2 h. El solvente se retiró por destilación y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (5,0 g, 85,32 %).

Producto Intermedio 2: Síntesis de (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo



Etapas 1: Preparación de 6-bromopicolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el ácido 6-bromopicolínico (2 g, 9,9 mmoles) se acopló con cloruro de amonio (787 mg, 14,851 mmoles) utilizando EDCI.HCl (2,8 g, 14,851 mmoles), HOBT (2,0 g, 14,851 mmoles) y DIPEA (3,8 g, 29,750 mmoles) en DMF (10 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó utilizando la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 y el compuesto se eluyó utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 100 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,18-8,16 (d, 1H), 7,763-7,5656-7,63 (m, 2H), 5,80-5,60 (s amplio, 2H).

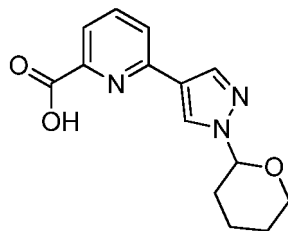
Etapas 2: Preparación de (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 6-bromopicolinamida (2,0 g, 9,95 mmoles) se acopló con (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (producto intermedio 1) (3,8 g, 11,94 mmoles) utilizando carbonato de sodio (3,2 g, 29,85 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (363 mg, 0,5 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (2,8 g, 90,3 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,908-8,901 (d, 1H), 8,30-8,26 (dd, 1H), 8,18-8,16 (d, 1H), 8,09-8,06 (d, 1H), 7,97-7,68

(m, 3H), 7,26 (s, 1H), 5,70-5,60 (s, 1H), 1,55 (s, 9H). **LCMS:** m/z: 259,1 (de-t-butilo).⁻

Producto Intermedio 3: Síntesis de ácido 6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico



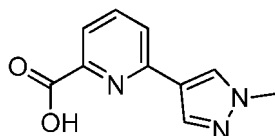
Etapla 1: Preparación de 6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de metilo

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, el 6-bromopicolinato de metilo (900 mg, 4,166 mmoles) se acopló con 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,39 g, 5 mmoles) utilizando carbonato de sodio (1,324 g, 12,49 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (339 mg, 0,416 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) para obtener el producto crudo. El producto
10 crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (450 mg, 38 %). **LCMS:** m/z: 288,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de ácido 6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico

- Una solución de 6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de metilo (450 mg, 1,567 mmoles) e hidróxido de litio (500 mg, 7,839 mmoles) en THF metanol/H₂O (10 mL/4 mL/1 mL) se agitó a TA durante 2 horas. La
15 mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con DCM (2 X 100 mL) se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (300 mg, 70 %). **LCMS:** m/z: 274,3 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 4: Síntesis de ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico



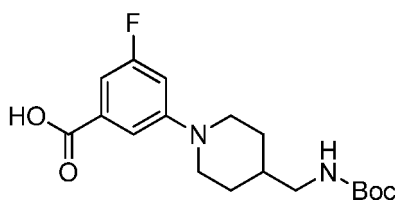
Etapla 1: Preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de metilo

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, el 6-bromopicolinato de metilo (3,5 g, 16,28 mmoles) se acopló con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,06 g, 19,53 mmoles) utilizando carbonato de sodio (5,177 g, 48,846 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (1,328 g, 1,628 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó
25 por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,2 g, 33,9 %). **LCMS:** m/z: 218,2 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico

- Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (1,2 g, 5,529 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (696 mg, 16,58 mmoles) en THF/metanol (8/2 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (900 mg, 80,3 %).
30 **LCMS:** m/z: 204,0 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 5: Síntesis de ácido 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico

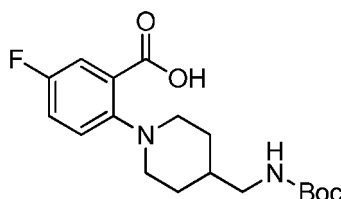


Etapas 1: Preparación de 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 12, el 3-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (100 mg, 0,429 mmoles) se acopló con (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,515 mmoles) utilizando carbonato de cesio (209 mg, 0,643 mmoles), fosfato de xanteno (14 mg, 0,025 mmoles) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0,0085 mmoles) en tolueno (5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (110 mg, 70,06 %). **LCMS:** 94,13 %, $m/z = 367,5$ ($M+1$)⁺.

Etapas 2: Preparación de ácido 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico

Una solución de 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo (110 mg, 0,02 mmoles), hidróxido de litio (5 mg, 0,104 mmoles), metanol (3 mL), THF (2 mL) y agua (1 mL) se agitó a TA durante 1 h, se acidificó con HCl 2 N, el solvente se destiló y el sólido se filtró para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (105 mg, 100 %). **LCMS:** m/z : 353,4 ($M+1$)⁺.

Producto Intermedio 6: Síntesis de ácido 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico**Etapas 1: Preparación de 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo**

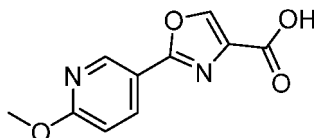
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 11, el 2,5-difluorobenzoato de metilo (1 g, 4,6 mmoles), se acopló con (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (803 mg, 4,6 mmoles) utilizando carbonato de potasio (1,289 mg, 9,3 mmoles), en DMF (10 mL) a 90 °C durante toda la noche para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (300 mg, 20%).

RMN ¹H (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7,38-7,28 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,90-6,85 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,13-3,10 (d, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,64-2,58 (t, 2H), 1,67-1,64 (d, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,26-1,09 (m, 2H). **LCMS:** m/z : 367,3 ($M+1$)⁺.

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 0,819 mmoles), se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (172 mg, 4,098 mmoles) en THF/metanol/ H_2O (5 mL/1 mL/0,5 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (220 mg, 77 %).

RMN ¹H (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 7,86-7,83 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,01 (s amplio, 1H), 3,11-3,08 (m, 4H), 2,93-2,89 (t, 2H), 1,87-1,83 (d, 2H), 1,70-1,60 (s amplio, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,35-1,30 (m, 2H). **LCMS:** m/z : 353,4 ($M+1$)⁺.

Producto Intermedio 7: Síntesis de ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico**Etapas 1: Preparación de 2-(6-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (200 mg, 1,41 mmoles) se acopló con 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (298 mg, 1,70 mmoles) utilizando carbonato de sodio (451 mg, 4,25 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (289 mg, 0,332 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (15/3 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 20 % en

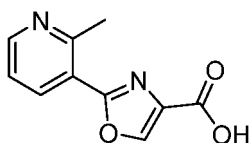
hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (200 mg, 59,8 %).

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(6-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,127 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (160 mg, 3,91 mmoles) en THF/metanol/agua (5/1/2 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (160 mg, 57,3 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 13,5-12,5 (s amplio, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80-8,79 (d, 1H), 8,26-8,23 (dd, 1H), 7,02-6,99 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H). **LCMS**: m/z = 221,1 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 8: Síntesis de ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico



Etapas 1: Preparación de 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

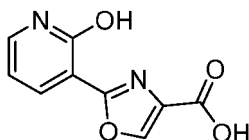
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1 g, 7,09 mmoles) se acopló con 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (1,86 g, 0,851 mmoles) utilizando carbonato de sodio (2,25 g, 21,2 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (289 mg, 0,332 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (30/6 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1 g, 59,8 %).

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 4,3 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (542 mg, 12,9 mmoles) en THF/agua (25/4 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (550 mg, 62,5 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13,3 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64-8,62 (dd, 1H), 8,32-8,03 (dd, 1H), 7,47-7,44 (q, 1H), 2,86 (s, 3H). **LCMS**: m/z = 205,0 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 9: Síntesis de ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico



Etapas 1: Preparación de 2-(2-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

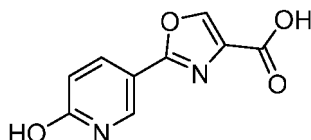
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, el ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (400 mg, 2,83 mmoles) se acopló con 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (596 mg, 3,40 mmoles) utilizando carbonato de sodio (902 mg, 8,51 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (115 mg, 0,141 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (25/4 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (400 mg, 60,6 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,11 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,48-8,47 (d, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 4,38-4,33 (q, 2H), 1,35-1,32 (t, 3H).

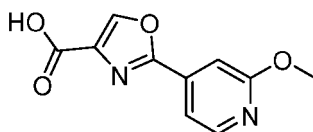
Etapas 2: Preparación de ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(2-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,69 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (213 mg, 5,07 mmoles) en THF/agua (10/2 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (250 mg, 71,6 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13,3-12,9 (s amplio, 1H), 12,4-12,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20-8,17 (dd, 1H), 7,68-7,66 (dd, 1H), 6,41-6,37 (t, 1H). **LCMS**: m/z = 207,1 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 10: Síntesis de ácido 2-(2-hidroxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico

5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(6-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (producto de la etapa 1 del producto intermedio 7) (400 mg, 1,69 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (400 mg, 10,3 mmoles) en THF/agua (2/2 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto crudo del título (300 mg). **LCMS:** m/z = 207,1 (M+1)⁺.

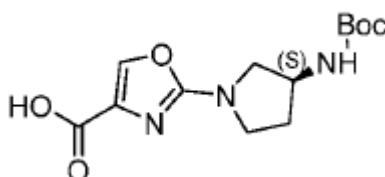
Producto Intermedio 11: Síntesis de ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las condiciones y reactivos similares de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del producto intermedio 7.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,38 (s, 1H) 8,34-8,32 (d, 1H) 7,53-7,52 (d, 1H) 7,33 (s, 1H) 3,91 (s, 3H). **LCMS:** m/z = 221,1 (M+1)⁺.

Los siguientes productos intermedios se prepararon mediante el uso de reactivos apropiados de acuerdo con el protocolo anterior descrito en el producto intermedio 8.

No. de Producto Intermedio	Estructura	Datos de Caracterización
12		RMN ¹H (DMSO-d ₆ , 300MHz): δ 13,3 (s amplio, 1H) 8,97 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 8,58-8,57 (d, 1H) 7,86-7,84 (d, 1H) 2,62 (s, 3H). LCMS: m/z = 205,0 (M+1) ⁺ , HPLC: 98,44 %.
13		RMN ¹H (DMSO-d ₆ , 300MHz): δ 13,3 (s amplio, 1H) 9,03 (s, 1H) 8,88 (s, 1H) 8,24-8,20 (d, 1H) 7,46-7,43 (d, 1H) 2,54 (s, 3H). LCMS: m/z = 205,1 (M+1) ⁺ , HPLC: 97,33 %.

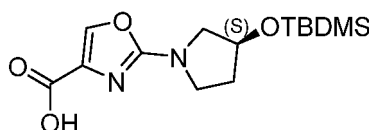
Producto Intermedio 14: Síntesis de ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico

Etapas 1: Preparación de (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)-amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

La mezcla de 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,5698 mmoles), (S)-pirrolidin-3-icarbamato de terc-butilo (127 mg, 0,6837 mmoles), DIPEA (0,284 mL, 1,4245 mmoles) y DMF (5 mL) se calentó a 120 °C durante 2 h. La masa de reacción se paró rápidamente con agua helada y se extrajo con DCM. El solvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (170 mg, 91,89 %). **LCMS:** m/z = 270,1 (M - t-butilo+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (170 mg, 0,5224 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (33 mg, 0,7837 mmoles) en THF/metanol/agua (10/1/2 mL) a TA durante 12 h para obtener el compuesto del título (150 mg, 96,77 %). **LCMS:** m/z = 242,0 (M-t-butilo+1)⁺.

Producto Intermedio 15: Síntesis de ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico**Etapas 1: Preparación de (S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del producto intermedio 14, el 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,8490 mmoles) se hizo reaccionar con (S)-pirrolidin-3-ol (298 mg, 3,4188 mmoles) utilizando carbonato de sodio (453 mg, 4,2735 mmoles) en DMF (10 mL) para obtener el compuesto del título (535 mg, 83,07 %).

LCMS: m/z = 227,1 (M+1)⁺.

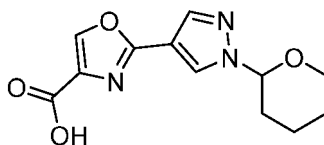
Etapas 2: Preparación de (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el (S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (535 mg, 2,3672 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (429 mg, 2,8407 mmoles), imidazol (396 mg, 5,8072 mmoles) y DMAP (29 mg, 0,2367 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 2 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (520 mg, 64,5 %). **LCMS:** m/z = 341,2 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (520 mg, 1,5294 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (97 mg, 2,2941 mmoles) en THF/metanol/agua (10/5/5 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (350 mg, 73,37 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 7,88 (s, 1H), 4,55-4,50 (s, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,5-3,4 (d, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 0,9 (s, 9H). **LCMS:** m/z = 313,1 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 16: Síntesis de ácido 2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxílico**Etapas 1: Preparación de 2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo**

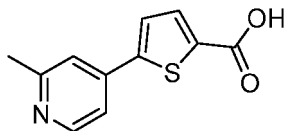
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, el 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (273 mg, 0,982 mmoles) se acopló con 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (125 mg, 0,892 mmoles) utilizando carbonato de sodio (283 mg, 2,676 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0,089 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (5/1 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título

(200 mg, 43,9 %). **LCMS:** $m/z = 292,3$ ($M+1$)⁺.

Etapla 2: Preparación de ácido 2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,784 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (50 mg, 1,176 mmoles) en THF/metanol/agua (5/2/1 mL) a TA durante 1 h para obtener el compuesto del título (206 mg, 100 %). **LCMS:** $m/z = 263,9$ ($M+1$)⁺.

Producto Intermedio 17: Síntesis de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxílico



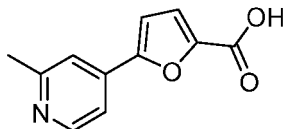
Etapla 1: Preparación de 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, el 5-bromotiofen-2-carboxilato de metilo (460 mg, 2,08 mmoles) se acopló con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (680 mg, 3,10 mmoles) utilizando carbonato de potasio (576 mg, 4,17 mmoles) TBAB (100 mg, 0,310 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (108 mg, 0,1538 mmoles) en dioxano/agua (10/3 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (552 mg, 91 %). **LCMS:** $m/z = 234,0$ ($M+1$)⁺.

Etapla 2: Preparación de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxilato (550 mg, 2,36 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (200 mg, 4,72 mmoles) en THF/metanol/agua (10/5/5 mL) a 50 °C durante 15 min para obtener el compuesto del título (501 mg, 97 %). **LCMS:** $m/z = 220,0$ ($M+1$)⁺.

Producto Intermedio 18: Síntesis de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico

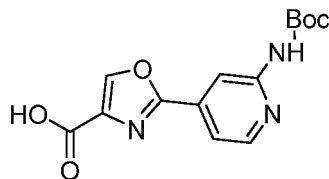


Etapla 1: Preparación de 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxilato de metilo

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, el 5-bromofuran-2-carboxilato de metilo (214 mg, 1,0406 mmoles) se acopló con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (340 mg, 1,561 mmoles) utilizando carbonato de potasio (288 mg, 2,08 mmoles), TBAB (50 mg, 0,156 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0,078 mmoles) en dioxano/agua (10/3 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (301 mg, 89 %). **LCMS:** 100 %, $m/z = 217,8$ ($M+1$)⁺.

Etapla 2: Preparación de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico

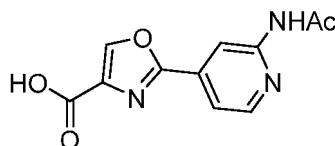
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,38 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (116 mg, 2,76 mmoles) en THF/metanol/agua (10/5/5 mL) a 50 °C durante 0,25 h para obtener el compuesto del título (260 mg, 92,8 %). **LCMS:** 100 %, $m/z = 204,1$ ($M+1$)⁺.

Producto Intermedio 19: Síntesis de ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico**Etapas 1: Preparación de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, el (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (487 mg, 1,5223 mmoles) se acopló con 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (165 mg, 1,1710 mmoles) utilizando carbonato de sodio (373 mg, 3,5131 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0,0585 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (10/5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (200 mg, 43,9 %). **LCMS:** m/z = 278,0 (M+1-t-butilo)⁺.

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico

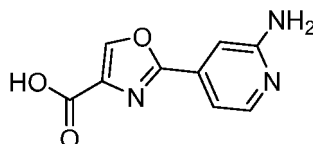
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (145 mg, 0,4349 mmoles) se hidrolizó utilizando solución de hidróxido de sodio al 10 % (1 mL) en THF/metanol/agua (10/5/2 mL) a TA durante 10 min para obtener el compuesto del título (75 mg, 56,81 %). **LCMS:** m/z: 250,0 (M+1-de-t-butilo)⁺.

Producto Intermedio 20: Síntesis de ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico**Etapas 1: Preparación de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo**

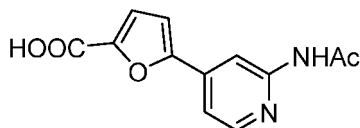
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (2,78 g, 10,04 mmoles) se acopló con 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 7,09 mmoles) utilizando carbonato de sodio (106 mg, 21,2 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (259 mg, 0,354 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (30/5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (680 mg, 36 %). **LCMS:** m/z: 276,3 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,81 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (84 mg, 2 mmoles) en THF/metanol/agua (10/1/5 mL) a TA durante 4 h para obtener el compuesto del título (360 mg, 81,08 %). **LCMS:** m/z: 248,1 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 21: Síntesis de ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico

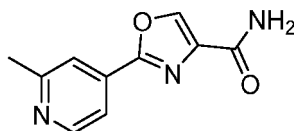
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(2-aminopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (producto de la etapa 1 del producto intermedio 20) (900 mg, 3,27 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (329 mg, 7,85 mmoles) en THF/metanol/agua (30/1/5 mL) a TA durante 4 h para obtener el compuesto del título (750 mg, 96 %). **LCMS:** m/z: 206,2 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 22: Síntesis de ácido 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-carboxílico**Etapas 1: Preparación de 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-carboxilato de metilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (1,91 g, 7,317 mmoles) se acopló con 5-bromofuran-2-carboxilato de metilo (1 g, 4,87 mmoles) utilizando carbonato de sodio (1,54 g, 14,61 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (178 mg, 0,243 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (20/4 mL) a 80 °C durante 3 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía rápida utilizando acetato de etilo al 35 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (451 mg, 35,6 %). **LCMS**: m/z: 261,1 (M+1)⁺.

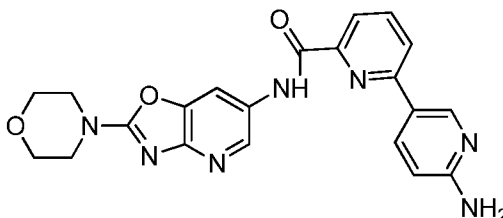
Etapas 2: Preparación de ácido 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-carboxílico

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del producto intermedio 5, el 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (450 mg, 1,73 mmoles) se hidrolizó utilizando hidróxido de litio (73 mg, 1,73 mmoles) en THF/metanol/agua (10/5/5 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (396 mg, 93,17 %). **LCMS**: m/z: 247,2 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 23: Síntesis de 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

A una solución de ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (documento WO2011/043371) (0,25 g, 1,22 mmoles) en DMF se añadieron cloruro de amonio (0,131 g, 2,45 mmoles), EDCI.HCl (0,351 g, 1,83 mmoles), HOBT (0,248 g, 1,83 mmoles) y DIPEA (0,790 g, 6,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 75 %) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (d, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 2,55 (s, 3H); **MS (ES)**: m/z: 204 (M+1)⁺; HPLC: 93,5 %

EJEMPLOS**Ejemplo 1****6'-amino-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida****Etapas 1: Preparación de oxazol[4,5-b]piridin-2-tiol**

Una solución de 2-aminopiridin-3-ol (5,0 g, 45,45 mmoles) y etil xantato de potasio (8,0 g, 49,99 mmoles) en piridina (50 mL) se calentó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó agua helada y se acidificó con HCl concentrado. El sólido se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 86,95 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,24-8,22 (d, 1H), 7,90-7,87 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H). **LCMS**: m/z: 153,0 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina

A una solución agitada de oxazol[4,5-b]piridin-2-tiol (3,0 g, 19,73 mmoles) en acetato de etilo (30 mL) se agregó carbonato de potasio (3,81 g, 27,62 mmoles) y yoduro de metilo (3,08 g, 21,71 mmoles) y se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 93,75 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,46-8,44 (d, 1H), 7,71-7,68 (d, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 2,81 (s, 3H). **LCMS**: m/z: 167,0 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina

A una solución de 2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina (2,0 g, 12,12 mmoles) en THF (5 mL) se agregó morfolina (5 mL) y se calentó a 75 °C durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 83,3 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,20-8,10 (d, 1H), 7,80-7,70 (d, 1H), 7,15-7,00 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,63-3,52 (m, 4H). **LCMS**: m/z: 206,5 (M+1)⁺.

Etapas 4: Preparación de 2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

A una solución de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina (1,0 g, 4,854 mmoles) en ácido acético (10 mL), se agregó ácido nítrico fumante (6 mL) y se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó hielo y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 66,6 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,11-9,10 (d, 1H), 8,567-8,560 (d, 1H), 3,75 (s, 8H). **LCMS**: m/z: 250,9 (M+1)⁺.

Etapas 5: Preparación de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

A una solución de 2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (700 mg, 2,8 mmoles) en THF se agregó cloruro de amonio (2,37 g, 44,80 mmoles) en agua (5 mL) y polvo de zinc (1,82 g, 28,0 mmoles) y se agitó a 50 °C durante 1 hora. El catalizador se filtró a través Celite®, se extrajo con DCM (2 X 100 mL) y el solvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (600 mg, 97,4 %). **LCMS**: m/z: 221,1 (M+1)⁺.

Etapas 6: Preparación de 6-bromo-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

La solución de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (600 mg, 2,727 mmoles), ácido 6-bromopicolínico (661 mg, 3,27 mmoles), EDCI.HCl (797 mg, 4,09 mmoles), HOBT (552 mg, 4,09 mmoles), DIPEA (1,05 g, 8,181 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se paró con agua helada y el compuesto se extrajo en acetato de etilo (2x25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo resultante se filtró por medio del uso de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 y el compuesto se eluyó utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 31,8%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,79 (s, 1H), 8,46-8,45 (d, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 8,26-8,23 (d, 1H), 7,82-7,68 (m, 2H), 3,85-3,67 (m, 8H). **LCMS**: m/z: 405,6 (M+1)⁺.

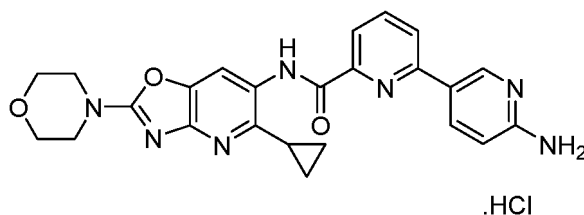
Etapas 7: Preparación de (6-((2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamoato de terc-butilo

A un tubo sellado se agregaron 6-bromo-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (350 mg, 0,866 mmoles), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamoato de terc-butilo (360 mg, 1,126 mmoles) (producto intermedio 1), carbonato de sodio (275 mg, 2,598 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, se agregó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (31 mg, 0,043 mmoles) y se calentó a 95 °C durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (300 mg, 67,11%). **LCMS**: m/z: 517,7 (M+1)⁺.

Etapas 8: 6'-amino-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida

Se agregó TFA (5 mL) a la solución de (6-((2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamoato de terc-butilo (300 mg, 0,580 mmoles) en DCM (1 mL) y se agitó a TA durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, ésta se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (34 mg, 14,05 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,06 (s, 1H), 8,96-8,95 (d, 1H), 8,58-8,44 (d, 1H), 8,44-8,40 (dd, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 8,11-7,95 (m, 3H), 6,59-6,56 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 8H). **LCMS**: 98,20 %, m/z = 418,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,32 %.

Ejemplo 2**hidrocloruro de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol-[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 2-amino-6-cloropiridin-3-ol**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, el 6-cloro-2-nitropiridin-3-ol (35 mg, 0,201 mmoles) se redujo con polvo de zinc (65 mg, 1,005 mmoles) y cloruro de amonio (54 mg, 1,005 mmoles) en THF (2 mL) para obtener el compuesto del título (25 mg, 89%). **LCMS:** m/z: 145,2 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 5-clorooxazol[4,5-b]piridin-2-tiol

- 10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, el 2-amino-6-cloropiridin-3-ol (25 mg, 0,173 mmoles) se cicló utilizando etil xantato de potasio (33 mg, 0,208 mmoles) en piridina (1 mL) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 78 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 7,94-7,90 (d, 1H), 7,38-7,35 (d, 1H). **LCMS:** m/z: 187,1 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de 5-cloro-2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina

- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 1, el 5-clorooxazol[4,5-b]piridin-2-tiol (620 mg, 3,33 mmoles) se metiló utilizando carbonato de potasio (689 mg, 4,99 mmoles) y yoduro de metilo (567 mg, 3,99 mmoles) en acetato de etilo (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (720 mg, 90 %). **LCMS:** m/z: 201,1 (M+1)⁺.

Etapas 4: Preparación de 5-cloro-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina se sustituyó utilizando morfolina (2 mL) y THF (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 88 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 7,82-7,80 (d, 1H), 7,08-7,06 (d, 1H), 3,74-3,64 (m, 8H). **LCMS:** m/z: 240,2 (M+1)⁺.

Etapas 5: Preparación de 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina (50 mg) se nitró utilizando ácido acético (0,2 mL) y ácido nítrico fumante (0,1 mL) a 100 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 43 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,60 (s, 1H), 3,72 (s, 8H)⁺.

Etapas 6: Preparación de 5-ciclopropil-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (25 mg, 0,088 mmoles) se acopló con ácido ciclopropil borónico (9 mg, 0,105 mmoles) utilizando carbonato de potasio (24 mg, 0,176 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmoles) en xileno (2 mL) para obtener el producto crudo (50 mg). **LCMS:** m/z: 291,1 (M+1)⁺.

Etapas 7: Preparación de 5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 35 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-ciclopropil-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (220 mg, 0,758 mmoles) se redujo con polvo de zinc (394 mg, 6,068 mmoles) y cloruro de amonio (327 mg, 6,068 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para obtener el compuesto del título (160 mg, 84 %). **LCMS:** m/z: 261,0 (M+1)⁺.

Etapas 8: Preparación de 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

- 40 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,384 mmoles), se acopló con ácido 6-bromopicolínico (85 mg, 0,423 mmoles) utilizando EDCI.HCl (110 mg, 0,576 mmoles), HOBt (77 mg, 0,576 mmoles), TEA (0,22 mL, 1,538 mmoles)

en DMF (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 44 %). **LCMS**: m/z: 444,2 (M+1)⁺.

Etapla 9: Preparación de 6-((5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (75 mg, 0,169 mmoles) se acopló con (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,203 mmoles) (producto intermedio 1) utilizando carbonato de sodio (53 mg, 0,507 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg, 0,0084 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, 54 %). **LCMS**: m/z: 558,2 (M+1)⁺.

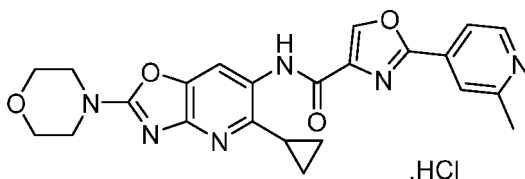
Etapla 10: Preparación de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (6-((5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,089 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 90 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,78 (s, 1H), 9,059-9,055 (d, 1H), 8,93-8,90 (dd, 1H), 8,40-8,25 (s amplio, 2H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,15-8,11 (t, 1H), 8,07-8,05 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12-7,09 (d, 1H), 3,71-3,60 (m, 8H), 2,20-2,16 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 4H). **LCMS**: 96,48 %, m/z = 458,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,7 %.

Ejemplo 3

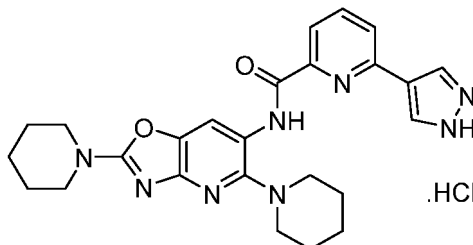
hidrocloruro de N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 7 del ejemplo 2) (60 mg, 0,23 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metil-piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (71 mg, 0,396 mmoles) utilizando EDCI.HCl (66 mg, 0,396 mmoles), HOBt (46 mg, 0,396 mmoles), TEA (0,13 mL, 0,923 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (20 mg, 20 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,22 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,85-8,83 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,71-3,59 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 4H). **LCMS**: 93,91 %, m/z = 447,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 99,0 %.

Ejemplo 4: hidrocloruro de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida



Etapla 1: Preparación de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metilitio)oxazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 3 del ejemplo 2) (3 g, 14,95 mmoles) se sustituyó utilizando piperidina (8 mL) y THF (30 mL) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 90 %). **LCMS**: m/z = 238,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 20, la 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (4 g, 168 mmoles) se nitró utilizando nitrato de potasio (3,4 g, 337 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (20 mL) a TA durante 3 h para proporcionar el compuesto crudo del título (4 g). **LCMS:** m/z = 283,0 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

Una mezcla de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 5 del ejemplo 2) (300 mg, 1,056 mmoles) se calentó con piperidina (3 mL) a 100 °C durante 2 h. La reacción se paró con agua helada y el sólido se filtró para obtener el compuesto del título (300 mg, 86 %). **LCMS:** m/z: 332,1 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (300 mg, 0,90 mmoles) se redujo con polvo de zinc (468 mg, 7,207 mmoles) y cloruro de amonio (389 mg, 7,207 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para obtener el compuesto del título (250 mg, 92 %). **LCMS:** m/z: 302,4 (M+1)⁺.

Etapla 5: Preparación de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

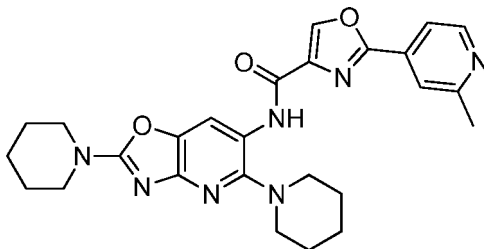
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,33 mmoles), se acopló con ácido 6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 3) (108 mg, 0,396 mmoles) utilizando EDCI.HCl (94 mg, 0,495 mmoles), HOBT (66 mg, 0,495 mmoles), TEA (0,2 mL, 1,324 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (100 mg, 55 %). **LCMS:** m/z: 557,4 (M+1)⁺.

Etapla 6: Preparación de hidrocloruro de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (100 mg, 0,179 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 50 %).

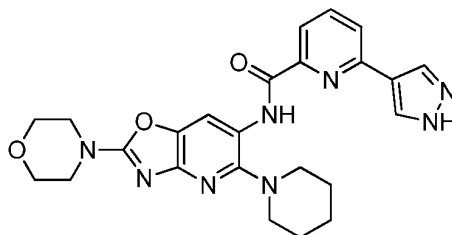
RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,8 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 3,62 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 1,75 (s, 4H), 1,62-1,55 (m, 8H).

LCMS: 97,91 %, m/z = 473,5 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,5 %.

Ejemplo 5**N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 4) (100 mg, 0,33 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (74 mg, 0,363 mmoles) utilizando EDCI.HCl (94 mg, 0,495 mmoles), HOBT (66 mg, 0,495 mmoles), TEA (0,2 mL, 1,324 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (30 mg, 20 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,98 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,91-8,89 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09-8,08 (d, 1H), 3,61 (m, 7H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,61 (s, 7H). **LCMS:** 100 %, m/z = 488,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 92,1 %.

Ejemplo 6**N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida****Etapas 1: Preparación de 2-morfolino-6-nitro-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina**

- 5 A una solución de 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (30 mg, 0,1056 mmoles) en THF (2 mL) se agregó piperidina (11 mg, 0,126 mmoles) y se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se paró con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2X10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (30 mg, 89 %). **LCMS:** m/z: 334,5 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 2-morfolino-6-nitro-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (300 mg, 0,900 mmoles) se redujo con polvo de zinc (468 mg, 7,207 mmoles) y cloruro de amonio (389 mg, 7,207 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para obtener el compuesto del título (260 mg, 96 %). **LCMS:** m/z: 304,1 (M+1)⁺.

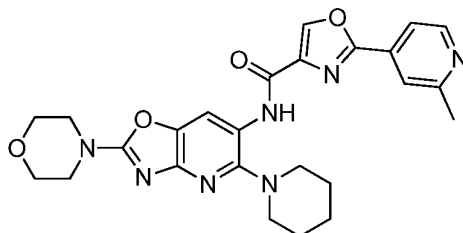
Etapas 3: Preparación de N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

- Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (90 mg, 0,297 mmoles), se acopló con ácido 6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 3) (97 mg, 0,356 mmoles) utilizando EDCI.HCl (85 mg, 0,445 mmoles), HOBT (60 mg, 0,445 mmoles), TEA (0,2 mL, 1,188 mmoles) en DMF (4 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (60 mg, 38 %). **LCMS:** m/z: 559,6 (M+1)⁺.

Etapas 4: Preparación de N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (60 mg, 0,107 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (2 mL) para obtener el compuesto del título (50 mg, 90 %).

- RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,05-7,93 (m, 3H), 3,76-3,62 (m, 8H), 2,98 (s, 4H), 1,76 (s, 4H), 1,54 (s, 2H). **LCMS:** 92,69 %, m/z = 475,5 (M+1)⁺. **HPLC:** 90,31 %.

Ejemplo 7**2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

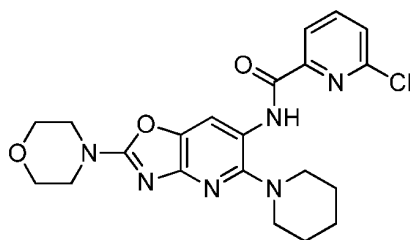
- Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (100 mg, 0,331 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (81 mg, 0,397 mmoles) utilizando EDCI.HCl (94 mg, 0,496 mmoles), HOBT (66 mg, 0,496 mmoles), TEA (0,2 mL, 1,302 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto

crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (35 mg, 22 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,90-8,88 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, 1H), 3,72-3,61 (m, 8H), 2,96 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,81 (s, 4H), 1,63 (s, 2H). **LCMS**: 81,6 %, m/z = 490,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 94,3 %.

Ejemplo 8

6-cloro-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

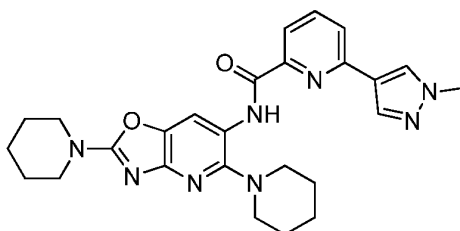


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (70 mg, 0,2317 mmoles), se acopló con ácido 6-cloropicolínico (44 mg, 0,278 mmoles) utilizando EDCI.HCl (66 mg, 0,347 mmoles), HOBt (46 mg, 0,347 mmoles), TEA (0,2 mL, 0,926 mmoles) en DMF (4 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (35 mg, 35 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15-8,14 (t, 2H), 7,84-7,81 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 8H), 2,93-2,10 (t, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,58 (s, 2H). **LCMS**: 99,3 %, m/z = 443,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 93,0 %.

Ejemplo 9

N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida

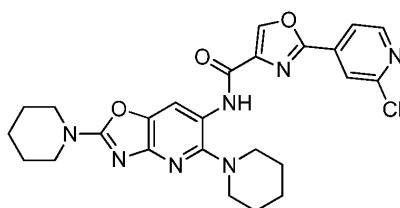


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 4) (75 mg, 0,2483 mmoles), se acopló con ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 4) (61 mg, 0,298 mmoles) utilizando EDCI.HCl (72 mg, 0,372 mmoles), HOBt (51 mg, 0,372 mmoles), DIPEA (0,17 mL, 0,9933 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (41 mg, 33,0 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,02 (t, 1H), 7,98-7,96 (d, 1H), 7,92-7,91 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 1,76 (s, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,55 (s, 2H). **LCMS**: 98,9 %, m/z = 487,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 94,0 %.

Ejemplo 10

2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

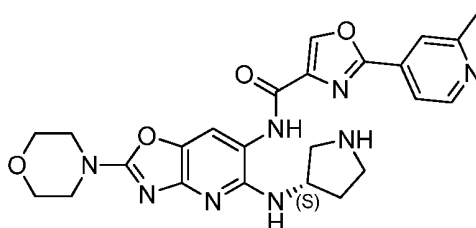


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 4) (75 mg, 0,2483 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (71 mg, 0,298 mmoles) utilizando EDCI.HCl (72 mg, 0,372 mmoles), HOBT (51 mg, 0,372 mmoles), DIPEA (0,17 mL, 0,9933 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (62 mg, 45,9 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,64-8,62 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, 1H), 3,81 (s, 8H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,79 (s, 8H). **LCMS**: 84,1 %, m/z = 508,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,6 %.

Ejemplo 11

(S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-ilamino)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



Etapla 1: Preparación de 3-((2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Una solución de 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (300 mg, 1,0563 mmoles), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (237 mg, 1,267 mmoles) y carbonato de potasio (292 mg, 2,112 mmoles) en DMF (2 mL) se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se paró con agua helada y el sólido se filtró. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (350 mg, 76,25 %). **LCMS**: m/z: 435,4 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 3-((6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, el 3-((2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (350 mg, 0,806 mmoles) se redujo con polvo de zinc (422 mg, 6,451 mmoles) y cloruro de amonio (691 mg, 12,903 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (240 mg, 71,8 %). **LCMS**: m/z: 405,2 (M+1)⁺.

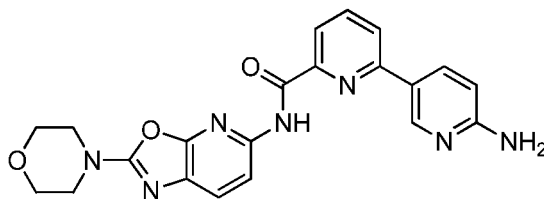
Etapla 3: Preparación de 3-((6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el 3-((6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (115 mg, 0,284 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (70 mg, 0,341 mmoles) utilizando EDCI.HCl (82 mg, 0,426 mmoles), HOBT (58 mg, 0,426 mmoles), DIPEA (0,199 mL, 1,138 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 59,52 %). **LCMS**: m/z: 591,4 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de (S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-ilamino)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el 3-((6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,169 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (9 mg, 10,84 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,74-8,73 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,04-4,03 (d, 4H), 3,30-3,00 (m, 7H), 2,70 (s, 3H), 2,40-1,80 (m, 4H), 1,00-0,08 (m, 1H). **LCMS**: 100 %, m/z = 491,3 (M+1)⁺.

Ejemplo 12**6'-amino-N-(2-morfolinooxazol[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 3-amino-6-cloropiridin-2-ol**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, el 6-cloro-3-nitropiridin-2-ol (1,0 g, 5,747 mmoles) se redujo con polvo de zinc (3,0 g, 45,977 mmoles) y cloruro de amonio (4,92 g, 91,952 mmoles) en THF/metanol/H₂O (20 mL/4 mL/2 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 10 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (500 mg, 60,97 %).

- 10 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 6,84-6,81 (d, 1H), 6,55-6,52 (d, 1H). **LCMS**: m/z: 145,0 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 5-clorooxazol[5,4-b]piridin-2-tiol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, el 3-amino-6-cloropiridin-2-ol (900 mg, 6,25 mmoles) se ciclizó utilizando etil xantato de potasio (1,1 g, 6,875 mmoles) en piridina (8 mL) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 86,2 %). **LCMS**: m/z: 185,0 (M-1)⁺.

- 15 **Etapas 3: Preparación de 5-cloro-2-morfolinooxazol[5,4-b]piridina**

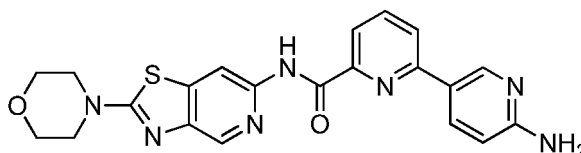
La mezcla de 5-clorooxazol[5,4-b]piridin-2-tiol (550 mg, 2,956 mmoles), morfolina (5 mL) se calentó a 110 °C durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (200 mg, 28,5 %). **LCMS**: m/z: 240,0 (M+1)⁺.

- 20 **Etapas 4: Preparación de 6'-amino-N-(2-morfolinooxazol[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida**

- En un tubo sellado, se tomó 5-cloro-2-morfolinooxazol[5,4-b]piridina (76 mg, 0,316 mmoles), (6-carbamoyl-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,316 mmoles) (producto intermedio 2) y carbonato de cesio (257 mg, 0,79 mmoles) en tolueno (5 mL) y se purgó con argón durante 10 min. Se agregó X-Phos (15 mg, 0,32 mmoles) y se calentó a 110 °C durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente. Además, el producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (11 mg, 10,0 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,77-3,62 (m, 8H). **LCMS**: 72,3 %, m/z = 418,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,1 %.

- 30 **Ejemplo 13**

6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida**Etapas 1: Síntesis de 6-cloro-tiazol[4,5-c]piridin-2(3H)-tione**

- 35 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, la 4,6-dicloropiridin-3-amina (1,3 g, 7 mmoles) se ciclizó utilizando etil xantato de potasio (2,55 g, 15 mmoles) en DMF (25 mL) a 150 °C durante 8 h para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 86,6 %) como un sólido de color café claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,2-14,0 (b, 1H), 8,274 (s, 1H), 7,931 (s, 1H); **LCMS**: 100 %, m/z = 201,3 (M+1)⁺.

Etapla 2: Síntesis de 4-(6-cloro-tiazol[4,5-c]piridin-2-il)morfolina

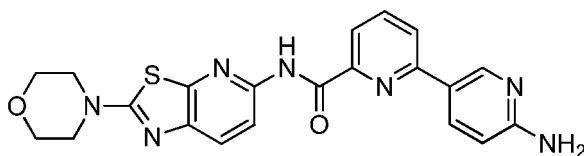
A una suspensión de 6-clorotiazol[4,5-c]piridin-2(3H)-tione (0,3 g, 1,16 mmoles) en DCM (4 mL), se agregaron cloruro de oxalilo (0,2 mL, 2,38 mmoles) y DMF (1,5 mL) a 0 °C. Se permitió que la mezcla resultante se calentara lentamente hasta la temperatura ambiente y ahí se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se agregaron trietilamina (0,66 mL, 4,76 mmoles) y morfolina (0,13 mL, 1,75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por medio de la cromatografía en columna (EtOAc/*n*-hexanos 3:7) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 39,6 %) como un sólido de color café claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 4H); **LCMS**: *m/z* = 256,1 (M+1)⁺.

Etapla 3: Síntesis de 6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 12, la 4-(6-clorotiazol[4,5-c]piridin-2-il)morfolina (0,081 g, 0,32 mmoles), se acopló con (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (producto intermedio 2) (0,1 g, 0,32 mmoles) utilizando carbonato de cesio (0,21 g, 0,64 mmoles), XantPhos (0,028 g, 0,047 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (0,015 mg, 0,015 mmoles) en tolueno:dioxano (2:2 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente. Además, el producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,01 g, 6 %) como un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,65 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22-8,13 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 3,73 (t, 4H), 3,58 (t, 4H). **LCMS**: 100 %, *m/z* = 434,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 14**6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida****Etapla 1: Preparación de 5-clorotiazol[5,4-b]piridin-2-tiol**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, la 2,6-dicloropiridin-3-amina (5 g, 30 mmoles) se cicló utilizando etil xantato de potasio (9,81 g, 61 mmoles) en NMP (40 mL) a 150 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título (5,5 gr, 92%). **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 14,10 (s amplio, 1H), 7,66-7,62 (d, 1H), 7,53-7,48 (d, 1H). **LCMS**: *m/z*: 202,9 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 4-(5-clorotiazol[5,4-b]piridin-2-il)morfolina

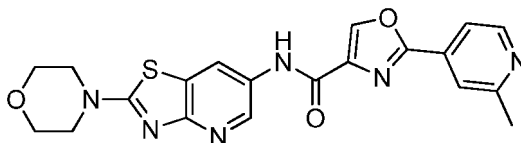
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 4, el 5-clorotiazol[5,4-b]piridin-2-tiol (5,5 g, 27,22 mmoles) se sustituyó utilizando morfolina (40 mL) para proporcionar el compuesto del título (4 gr, 58 %).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,83-7,80 (d, 1H), 7,42-7,39 (d, 1H), 3,75-3,71 (m, 4H), 3,61-3,58 (m, 4H). **LCMS**: *m/z*: 256,0 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de 6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 12, la 6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (200 mg, 0,632 mmoles), se acopló con (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (producto intermedio 2) (177 mg, 0,692 mmoles) utilizando carbonato de cesio (514 mg, 1,582 mmoles), X-Phos (30 mg, 0,063 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,031 mmoles) en tolueno (5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente. Además, el producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (13 mg, 5 %).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 10,06 (s, 1H), 9,17-9,16 (d, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, 1H), 8,04-7,99 (t, 1H), 7,93-7,91 (d, 1H), 7,80-7,69 (m, 4H), 3,75-3,72 (t, 4H), 3,55-3,52 (t, 4H). **LCMS**: 96,5 %, *m/z* = 434,4 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,1 %.

Ejemplo 15**2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de tiazol[4,5-b]piridin-2-tiol**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, la 3-bromopiridin-2-amina (5 gr, 28 mmoles) se cicló utilizando etil xantato de potasio (9,24 gr, 57 mmoles) en NMP (40 mL) a 150 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título (4,2 gr, 88 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,37-8,35 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,32-7,28 (q, 1H) **LCMS**: m/z: 169,1 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-(tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

- 10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 4, el tiazol[4,5-b]piridin-2-tiol (4,2 gr, 25 mmoles) se sustituyó utilizando morfolina (20 mL) a 110 °C para proporcionar el compuesto del título (3 g, 55 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,32-8,30 (dd, 1H), 8,22-8,18 (dd, 1H), 7,07-7,03 (q, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 4H). **LCMS**: m/z: 222,3 (M+1)⁺.

- 15 **Etapas 3: Preparación de 4-(6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 1, la 4-(tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (2,5 g, 11,3 mmoles) se nitró utilizando ácido acético (5 mL) y ácido nítrico fumante (10 mL) a 100 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 50 %). **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,15-9,09 (m, 2H), 3,70-3,60 (s amplio, 8H).

- 20 **Etapas 4: Preparación de 2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina**

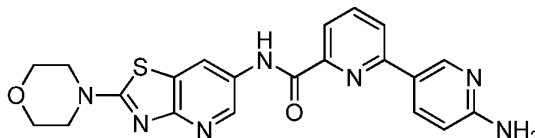
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (500 mg, 1,879 mmoles) se redujo con polvo de zinc (977 mg, 15,03 mmoles) y cloruro de amonio (812 mg, 15,03 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (430 mg, 97 %).

- 25 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 7,75-7,74 (d, 1H), 7,36-7,35 (d, 1H), 5,10-5,05 (s amplio, 2H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,48-3,34 (m, 4H). **LCMS**: m/z: 237,4 (M+1)⁺.

Etapas 5: Preparación de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (110 mg, 0,466 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (95 mg, 0,466 mmoles) utilizando EDCI.HCl (133 mg, 0,699 mmoles), HOBt (94 mg, 0,69 mmoles), DIPEA (0,2 mL, 1,165 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente. El producto crudo se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (28 mg, 15 %).

- 35 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,45 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,70-8,63 (d, 1H), 8,65-8,62 (dd, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,75 (d, 1H), 3,77-3,72 (t, 4H), 3,62-3,60 (t, 4H), 2,60 (s, 3H). **LCMS**: 100 %, m/z = 423,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,9 %.

Ejemplo 16**6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida**

Etapla 1: Preparación de 6-bromo-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 15) (320 mg, 1,35 mmoles), se acopló con 6-ácido bromopicolínico (356 mg, 1,76 mmoles) utilizando EDCI.HCl (698 mg, 5,4 mmoles), HOBT (239 mg, 1,76 mmoles), DIPEA (338 mL, 1,76 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 43,9 %). **LCMS:** m/z: 421,6 (M+1)⁺.

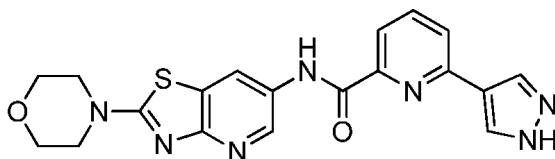
Etapla 2: Preparación de (6-((2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 6-bromo-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (250 mg, 0,59 mmoles) se acopló con (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (151 mg, 0,71 mmoles) (producto intermedio 1) utilizando carbonato de sodio (188 mg, 1,77 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22 mg, 0,029 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (8 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de Combiflash utilizando metanol al 0,2-2,0 % en cloroformo como eluyente para obtener el compuesto del título (120 mg, 37,8 %). **LCMS:** m/z: 534,2 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de 6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida

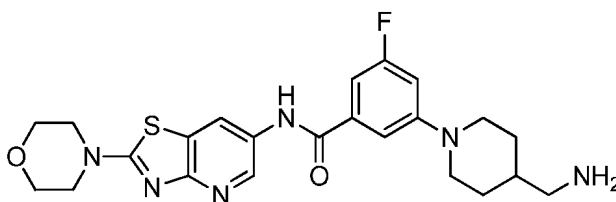
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (6-((2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,22 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (12 mL) para obtener el compuesto del título (80 mg, 82 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,65 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45-8,42 (d, 1H), 8,08-7,95 (m, 3H), 6,59-6,56 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 3,76-3,74 (t, 4H), 3,63-3,62 (t, 4H). **LCMS:** 98,9 %, m/z = 434,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,9 %.

Ejemplo 17**N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 6-bromo-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (producto dla etapa 1 del ejemplo 16) (200 mg, 0,477 mmoles) se acopló con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (111 mg, 0,572 mmoles) utilizando carbonato de sodio (151 mg, 1,431 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0,0477 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente. Se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (14 mg, 8 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13,2 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 3,76-3,74 (t, 4H), 3,62-3,60 (t, 4H). **LCMS:** 100 %, m/z = 408,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,9 %.

Ejemplo 18**3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)benzamida****Etapla 1: ((1-(3-fluoro-5-((2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 15) (60 mg, 0,254 mmoles), se acopló con

ácido 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico (producto intermedio 5) (98 mg, 0,279 mmoles) utilizando EDCI.HCl (72 mg, 0,381 mmoles), HOBt (52 mg, 0,381 mmoles), DIPEA (98 mg, 0,762 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 90,2 %). **LCMS:** m/z: 571,2 (M+1)⁺.

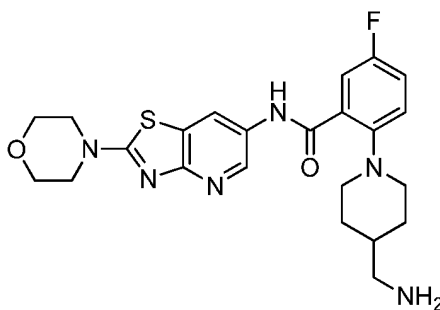
Etapas 2: 3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el ((1-(3-fluoro-5-((2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,228 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (4,7 mL) para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (55 mg, 47,8 %).

10 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,74 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,14-7,01 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 6H), 2,83-2,73 (m, 5H), 2,27 (s, 1H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,30-1,23 (m, 3H). **LCMS:** 100 %, m/z = 471,5 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,9 %.

Ejemplo 19

2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)benzamida



- 15 **Etapas 1: Preparación de ((1-(4-fluoro-2-((2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 4 del ejemplo 15) (100 mg, 0,423 mmoles), se acopló con ácido 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico (producto intermedio 6) (164 mg, 0,466 mmoles) utilizando EDCI.HCl (121 mg, 0,65 mmoles), HOBt (85 mg, 0,635 mmoles), TEA (0,3 mL, 1,694 mmoles) en DMF (4 mL) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 21 %). **LCMS:** m/z: 571,3 (M+1)⁺.

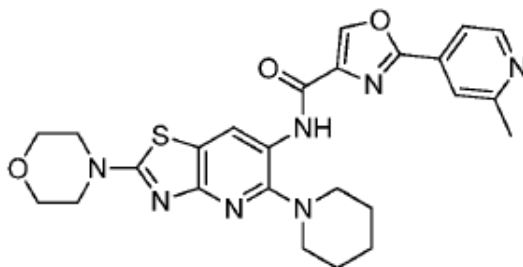
Etapas 2: Preparación de hidrocloreto de 2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el ((1-(4-fluoro-2-((2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,087 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (4,7 mL) para obtener el compuesto del título (40 mg, 90 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 11,93 (s, 1H), 8,87-8,86 (d, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 8,20-7,98 (m, 3H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 3,77-3,75 (t, 4H), 3,75-3,67 (t, 4H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 4H), 1,89-1,85 (m, 3H), 1,40-1,36 (m, 2H). **LCMS:** 100 %, m/z = 471,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,8 %.

- 30 **Ejemplo 20**

2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



Etapas 1: Preparación de 5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, la 3-bromo-6-cloropiridin-2-amina (1,8 g, 8.653 mmoles) se cicló utilizando etil xantato de potasio (2,35 g, 14,71 mmoles) en NMP (5 mL) a 165 °C durante toda la noche para proporcionar el producto crudo (2,0 g). **LCMS:** m/z: 202,9 (M+1)⁺.

5 Etapas 2: Preparación de 5-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 1, el 5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-ol (2 g, 9,850 mmoles) se metiló utilizando carbonato de potasio (2,71 g, 19,7 mmoles) y yoduro de metilo (2,1 g, 14,775 mmoles) en acetato de etilo (10 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (500 mg, 23,8 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,02-8,00 (d, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de 4-(5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-b]piridina (500 mg, 2,314 mmoles) se substituyó utilizando morfolina (1 mL) y THF (1 mL) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 76,2 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 7,82-7,80 (d, 1H), 7,04-7,01 (d, 1H), 3,84-3,83 (m, 4H), 3,75-3,71 (m, 4H). **LCMS:** m/z: 256,0 (M+1)⁺.

Etapas 4: Preparación de 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Se agregó nitrato de potasio (266 mg, 2,64 mmoles) a una solución de 4-(5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (450 mg, 1,764 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y se agitó a TA durante toda la noche. Se agregó agua helada a la RM y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 86,0 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,06 (s, 1H), 3,75 (s, 8H). **LCMS:** m/z: 301,0 (M+1)⁺.

Etapas 5: Preparación de 4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 6, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (450 mg, 1,50 mmoles) se substituyó utilizando piperidina (0,5 mL) en THF (5 mL) a 75 °C durante 2 h para obtener el compuesto del título (450 mg, 85,7 %). **LCMS:** m/z: 350,1 (M+1)⁺.

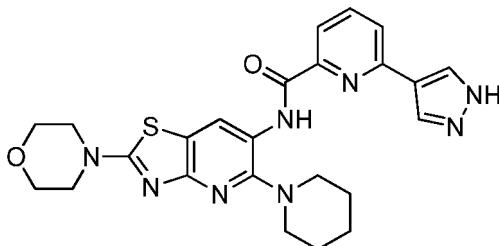
Etapas 6: Preparación de 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (400 mg, 1,142 mmoles) se redujo con polvo de zinc (600 mg, 9,136 mmoles) y cloruro de amonio (1,0 g, 18,272 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10/2 mL/1 mL) para obtener el producto crudo (400 mg). **LCMS:** m/z: 320,25 (M+1)⁺.

Etapas 7: Preparación de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,313 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (64 mg, 0,313 mmoles) utilizando EDCI.HCl (90 mg, 0,47 mmoles), HOBt (64 mg, 0,47 mmoles), DIPEA (101 mg, 0,782 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 47,5 %).

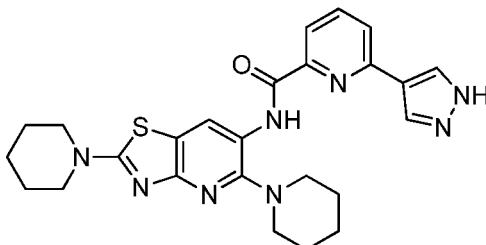
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,80 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 3,73-3,72 (t, 4H), 3,60-3,58 (t, 4H), 3,03-2,90 (t, 4H), 2,66 (s, 3H), 1,88-1,79 (t, 4H), 1,65-1,58 (m, 2H). **LCMS:** 90,4%, m/z = 506,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 92,6 %.

Ejemplo 21**N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (100 mg, 0,313 mmoles) se acopló con ácido 6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 3) (90 mg, 0,313 mmoles) utilizando EDCI.HCl (90 mg, 0,47 mmoles), HOBt (64 mg, 0,47 mmoles), DIPEA (101 mg, 0,782 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo acoplado. Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el producto crudo anterior se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (30 mg, 43,5 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,80 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,05-7,98 (m, 3H), 3,73-3,58 (m, 8H), 2,99-2,90 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 2H).

LCMS: 85,0 %, m/z = 491,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,7 %.

Ejemplo 22**N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida****Etapla 1: Preparación de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metilitio)tiazol[4,5-b]piridina (450 mg, 2,314 mmoles) se substituyó utilizando piperidina (1 mL) y THF (mL) a 75 °C durante 2 h para proporcionar el producto crudo (500 mg). **LCMS:** m/z: 254,0 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina

Se agregó nitrato de potasio (71 mg, 2,657 mmoles) a la solución de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (450 mg, 1,771 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y se agitó a TA durante toda la noche. Se agregó agua helada a la RM y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 75,5 %). **LCMS:** m/z: 299,0 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 6, la 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (400 mg, 1,337 mmoles) se substituyó utilizando piperidina (2,0 mL) en THF (5 mL) a 75 °C durante 30 min para obtener el producto crudo (400 mg). **LCMS:** m/z: 348,1 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de 2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (400 mg, 1,149 mmoles) se redujo con polvo de zinc (597 mg, 9,192 mmoles) y cloruro de amonio (974 mg, 18,384 mmoles) en THF (10 mL) para obtener el producto crudo (320 mg). **LCMS:** m/z: 318,1 (M+1)⁺.

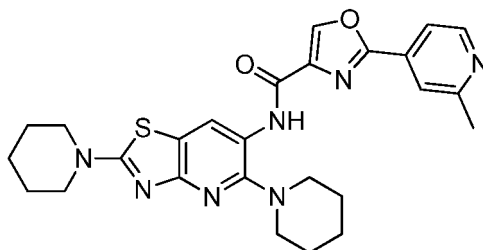
Etapla 5: Preparación de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,315 mmoles) se acopló con ácido 6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 3) (77 mg, 0,378 mmoles) utilizando EDCI.HCl (90 mg, 0,472 mmoles), HOBT (63 mg, 0,472 mmoles), DIPEA (101 mg, 0,787 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo (140 mg). **LCMS:** m/z: 573,3 (M+1)⁺.

Etapla 6: Preparación de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

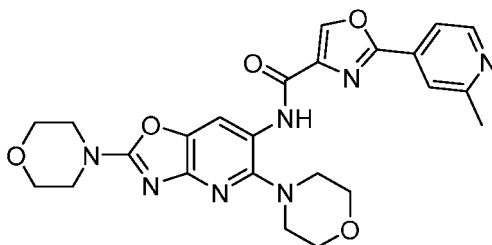
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (140 mg, 0,244) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 32,3 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,17-8,03 (m, 3H), 3,90-3,82 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 4H), 1,90-1,83 (m, 10H), 1,69-1,68 (m, 2H). **LCMS:** 99,0 %, m/z = 489,5 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,2 %.

Ejemplo 23**N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 22) (100 mg, 0,315 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (77 mg, 0,378 mmoles) utilizando EDCI.HCl (90 mg, 0,472 mmoles), HOBT (63 mg, 0,472 mmoles), DIPEA (101 mg, 0,787 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (45 mg, 26,5 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,96-8,94 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52-8,50 (d, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,50-3,41 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 1,89-1,75 (m, 12H). **LCMS:** 80,0%, m/z = 504,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,4 %.

Ejemplo 24**N-(2,5-dimorfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapla 1: Preparación de 2,5-dimorfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 4, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 5 del ejemplo 2) (175 mg, 0,6147 mmoles) se calentó con morfolina (2 mL) a 110 °C durante 3 h. El solvente se destiló para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (190 mg, 92,23 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,14 (s, 1H), 3,84-3,81 (m, 12H), 3,49-3,45 (m, 4H). **LCMS:** m/z = 336,0 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 2,5-dimorfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

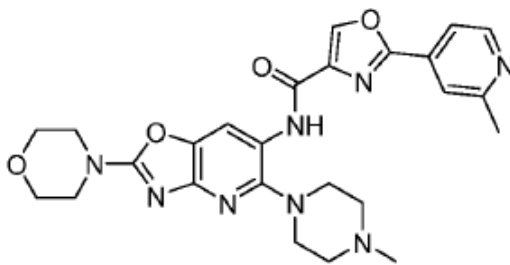
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 2,5-dimorfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (190 mg, 0,5666 mmoles) se redujo con polvo de zinc (297 mg, 4,5329 mmoles) y cloruro de amonio (485 mg, 9,0659 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (150 mg, 86,70 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 6,97 (s, 1H), 3,87-3,66 (m, 14H), 3,12-3,10 (t, 4H). **LCMS**: m/z = 306,1 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de hidrocloreuro de N-(2,5-dimorfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-dimorfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (70 mg, 0,229 mmoles), se acopló con ácido 2-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (56 mg, 0,275 mmoles) utilizando EDCI.HCl (66 mg, 0,343 mmoles), HOBT (47 mg, 0,343 mmoles), DIPEA (0,16 mL, 0,917 mmoles) en DMF (2 mL) para obtener el producto crudo. Este se trató entonces con HCl metanólico para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 50,41 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,90-8,88 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 3,99-3,95 (t, 4H), 3,84-3,83 (t, 4H), 3,78-3,76 (t, 4H), 3,20-3,18 (t, 4H), 2,92 (s, 3H). **LCMS**: m/z = 492,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,10 %.

Ejemplo 25**N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapla 1: Preparación de 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 4, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (175 mg, 0,6147 mmoles) se calentó con N-metilpiperazina (185 mg, 1,844 mmoles) a 75 °C durante 3 h. El solvente se destiló para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (200 mg, 93,45 %). m/z = 349,3 (M+1)⁺.

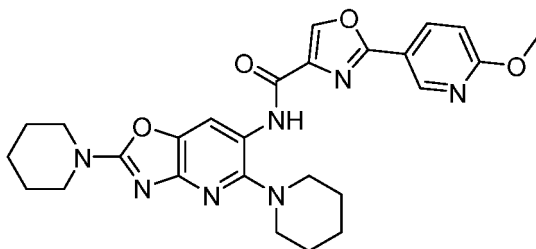
Etapla 2: Preparación de 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (200 mg, 0,5747 mmoles) se redujo con polvo de zinc (301 mg, 4,5977 mmoles) y cloruro de amonio (492 mg, 9,1954 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (150 mg, 81,96 %). **LCMS**: m/z = 319,4 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de hidrocloreuro de N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

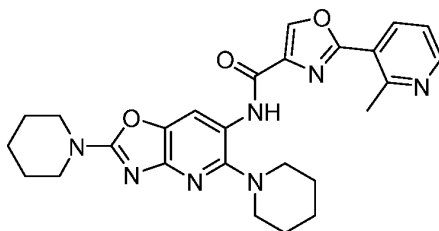
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (70 mg, 0,2198 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (54 mg, 0,2638 mmoles) utilizando EDCI.HCl (64 mg, 0,3298 mmoles), HOBT (45 mg, 0,3298 mmoles), DIPEA (0,145 mL, 0,8794 mmoles) en DMF (2 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 42,01 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,91 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 3,85-3,82 (t, 4H), 3,76-3,74 (t, 4H), 3,67-3,30 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,93 (s, 3H). m/z = 505,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,92 %.

Ejemplo 26**N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

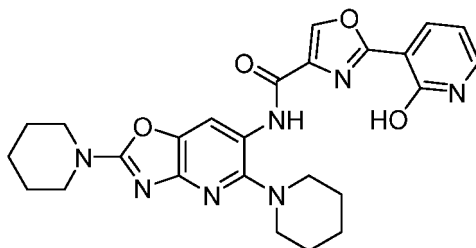
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 4) (70 mg, 0,2317 mmoles), se acopló con ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (62 mg, 0,2781 mmoles) utilizando EDCI.HCl (67 mg, 0,3476 mmoles), HOBt (47 mg, 0,3476 mmoles), DIPEA (0,162 mL, 0,9271 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (10 mg, 8,54 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,77 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,85-8,84 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27-8,24 (dd, 1H), 7,10-7,07 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,62-3,60 (t, 4H), 2,94-2,91 (t, 4H), 1,90 (s, 4H), 1,77-1,50 (s, 8H). **LCMS**: m/z = 504,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,23 %.

Ejemplo 27**N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 4) (70 mg, 0,2317 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 8) (57 mg, 0,2781 mmoles) utilizando EDCI.HCl (67 mg, 0,3476 mmoles), HOBt (47 mg, 0,3476 mmoles), DIPEA (0,162 mL, 0,9271 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (50 mg, 44,24 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,79 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,639-8,631 (d, 2H), 8,33-8,30 (d, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,88 (t, 4H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,61-1,50 (m, 8H). **LCMS**: m/z = 488,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,55 %.

Ejemplo 28**N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

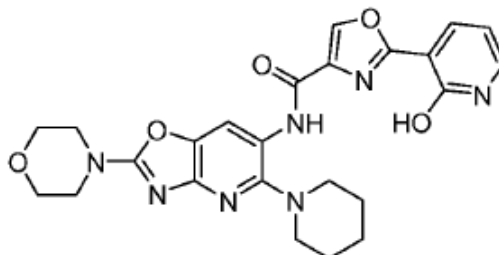
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 4) (70 mg, 0,232 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 9) (48 mg, 0,232 mmoles) utilizando EDCI.HCl (67 mg,

0,348 mmoles), HOBt (47 mg, 0,348 mmoles), DIPEA (75 mg, 0,581 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 66,3 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 12,4 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 7,70-7,69 (d, 1H), 6,45-6,42 (t, 1H), 3,62 (s, 4H), 2,90-2,89 (m, 4H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,69-1,55 (m, 8H). **LCMS**: m/z = 490,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 90,22 %.

Ejemplo 29

2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

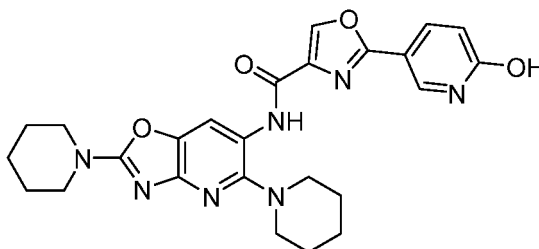


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (70 mg, 0,232 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 9) (48 mg, 0,232 mmoles) utilizando EDCI.HCl (67 mg, 0,348 mmoles), HOBt (47 mg, 0,348 mmoles), DIPEA (75 mg, 0,581 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 57,5 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 12,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24-8,13 (d, 1H), 7,70-7,64 (d, 1H), 6,50-6,30 (t, 1H), 3,73-3,72 (m, 4H), 3,63-3,62 (m, 4H), 2,90-2,89 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H). **LCMS**: m/z = 492,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 90,53 %.

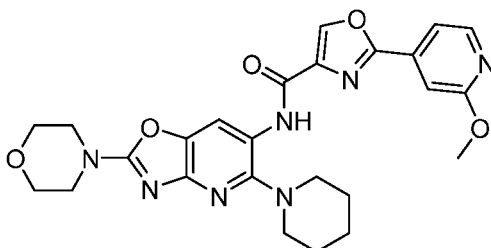
Ejemplo 30

N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida



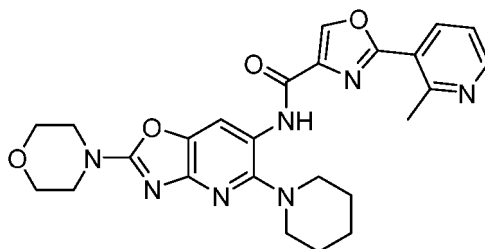
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 4 del ejemplo 4) (75 mg, 0,247 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-hidroxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 10) (61 mg, 0,297 mmoles) utilizando EDCI.HCl (70 mg, 0,371 mmoles), HOBt (50 mg, 0,371 mmoles), DIPEA (0,2 mL, 0,99 mmoles) en DMF (4 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (25 mg, 21 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 12,30 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14-8,02 (d, 1H), 7,98-7,88 (d, 1H), 6,68-6,53 (d, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,94-2,92 (t, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 8H). **LCMS**: m/z = 490,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 93,74 %.

Ejemplo 31**2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

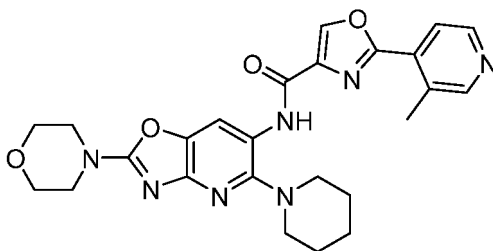
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 2 del ejemplo 6) (70 mg, 0,230 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 11) (57 mg, 0,276 mmoles) utilizando EDCI.HCl (67 mg, 0,346 mmoles), HOBt (47 mg, 0,346 mmoles), DIPEA (0,161 mL, 0,929 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (7 mg, 6,03 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 10,0 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,38-8,33 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,80-3,70 (d, 8H), 3,05 (s, 4H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,65-1,63 (s amplio, 2H). **LCMS**: m/z = 506,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,81 %.

Ejemplo 32**2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 2 del ejemplo 6) (70 mg, 0,230 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 8) (57 mg, 0,276 mmoles) utilizando EDCI.HCl (67 mg, 0,346 mmoles), HOBt (47 mg, 0,346 mmoles), DIPEA (0,161 mL, 0,929 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (7 mg, 6,03 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,91 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,78-8,77 (d, 1H), 8,65-8,62 (m, 2H), 7,76-7,75 (t, 1H), 3,73-3,61 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 2,94-2,75 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,60-1,55 (m, 2H). **LCMS**: m/z = 490,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,28 %.

Ejemplo 33**2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

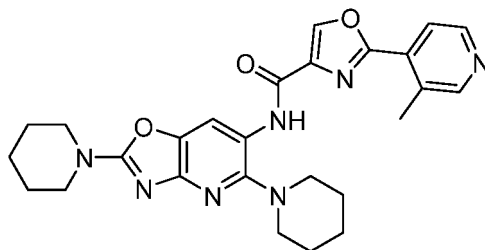
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 2 del ejemplo 6) (54 mg, 0,265 mmoles), se acopló

con ácido 2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 12) (80 mg, 0,265 mmoles) utilizando EDCI.HCl (77 mg, 0,397 mmoles), HOBt (38 mg, 0,278 mmoles), DIPEA (0,12 mL, 0,927 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (121 mg, 93 %).

5 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,75-8,60 (m, 3H), 7,95-7,86 (d, 1H), 3,80-3,52 (m, 8H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,66-1,50 (m, 2H). **LCMS**: m/z = 490,4 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,93 %.

Ejemplo 34

N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

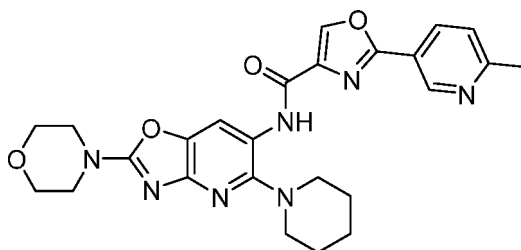


10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 4) (54 mg, 0,265 mmoles), se acopló con ácido 2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 12) (80 mg, 0,265 mmoles) utilizando EDCI.HCl (77 mg, 0,397 mmoles), HOBt (38 mg, 0,278 mmoles), DIPEA (0,12 mL, 0,927 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 91 %).

15 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 7,90-7,85 (d, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,68-1,50 (m, 8H). **LCMS**: 98,99%, m/z = 488,4 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,00 %.

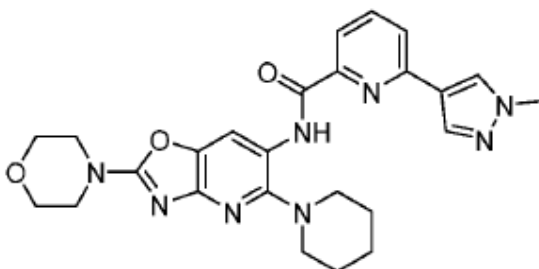
Ejemplo 35

2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



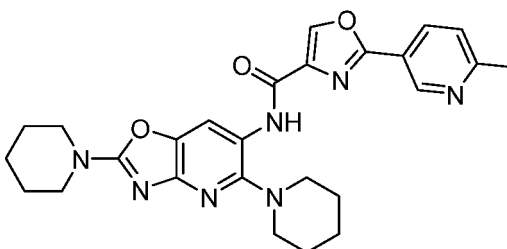
20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 2 del ejemplo 6) (70 mg, 0,230 mmoles), se acopló con ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 13) (57 mg, 0,276 mmoles) utilizando EDCI.HCl (67 mg, 0,346 mmoles), HOBt (47 mg, 0,346 mmoles), DIPEA (0,201 mL, 1,153 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (30 mg, 24,79 %).

25 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,85 (s, 1H), 9,147-9,142 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37-8,35 (dd, 1H), 7,64-7,62 (d, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,15-2,90 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H). **LCMS**: 98,39%, m/z = 490,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,97 %.

Ejemplo 36**6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida**

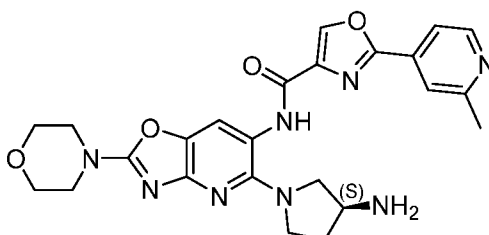
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (80 mg, 0,2640 mmoles), se acopló con ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 4) (65 mg, 0,3168 mmoles) utilizando EDCI.HCl (76 mg, 0,3960 mmoles), HOBt (38 mg, 0,2772 mmoles), DIPEA (0,103 mg, 0,7920 mmoles) en DMF (4 mL) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 58,59 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,9 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10-7,90 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,69-3,60 (m, 4H), 3,0 (s, 4H), 1,80 (s, 4H), 1,55 (s, 2H). **LCMS**: 100%, m/z = 489,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,26 %.

Ejemplo 37**N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 4 del ejemplo 4) (80 mg, 0,265 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-5-il)oxazol-5-carboxílico (producto intermedio 13) (60 mg, 0,292 mmoles) utilizando EDCI.HCl (77 mg, 0,398 mmoles), HOBt (38 mg, 0,279 mmoles), DIPEA (0,102 mg, 0,797 mmoles) en DMF (4 mL) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 69,7 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,83 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27-8,25 (dd, 1H), 7,54-7,52 (d, 1H), 3,63 (s, 4H), 2,94-2,93 (t, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,82 (s, 4H), 1,63 (s, 8H). **LCMS**: 98,89 %, m/z = 488,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,54 %.

Ejemplo 38**(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Etapla 1: Preparación de (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo, se tomó 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 5 del ejemplo 2) (157 mg, 0,555 mmoles), (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (125 mg, 0,555 mmoles) carbonato de potasio (238 mg, 1,722 mmoles) y DMF (5 mL) y se agitó a TA durante toda la noche. Se agregó agua helada y el sólido se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el producto crudo el cual se utilizó como tal para el siguiente etapa.

LCMS: m/z = 435,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 80,36 %.

Etapla 2: Preparación de (S)-(1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

El (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo crudo obtenido anteriormente se disolvió en metanol (30 mL) y se agregó Pd/C al 10 % (25 mg) y se agitó bajo un balón de hidrógeno durante dos horas. La masa de reacción se filtró a través Celite® y se concentró para obtener el compuesto del título (71 mg, 32 %).

LCMS: m/z = 405,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 79,86 %.

Etapla 3: Preparación de (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,341 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (115 mg, 0,284 mmoles) utilizando EDCI.HCl (98 mg, 0,512 mmoles), HOBt (46 mg, 0,341 mmoles), DIPEA (0,148 mg, 1,1384 mmoles) en DMF (4 mL) para obtener el compuesto del título (152 mg, 91 %).

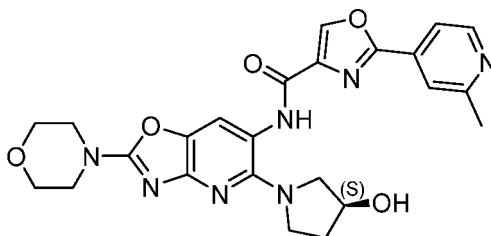
LCMS: m/z = 591,6 (M+1)⁺. **HPLC:** 86,43 %.

Etapla 4: Preparación de hidrocloruro de (S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,2542 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (58 mg, 97 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,93-8,91 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,02-3,67 (m, 13H), 2,90 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 1H).

LCMS: 96,74 %, m/z = 491,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,27 %.

Ejemplo 39**(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapla 1: Preparación de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 5 del ejemplo 2) (200 mg, 0,704 mmoles) se sustituyó por (S)-pirrolidin-3-ol (61 mg, 0,704 mmoles) utilizando carbonato de potasio (291 mg, 2,112 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (195 mg, 82 %) **LCMS:** m/z = 335,9 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de (S)-1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, el (S)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (194 mg, 0,579 mmoles) se redujo utilizando Pd/C al 10 % (50 mg) en metanol (40 mL) para obtener el compuesto del título (162 mg, 92 %). **LCMS:** m/z = 306,1 (M+1)⁺.

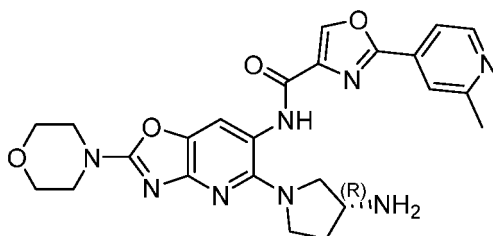
5 **Etapla 3: Preparación de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (S)-1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (160 mg, 0,526 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (108 mg, 0,526 mmoles) utilizando EDCI.HCl (151 mg, 0,789 mmoles), HOBT (75 mg, 0,5523 mmoles), DIPEA (0,272 mg, 2,104 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (45 mg, 17 %).

10 **RMN ¹H** (CD₃OD, 400MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,64-8,63 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,93 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 10H), 3,70-3,47 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H). **LCMS:** 100 %, m/z = 492,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,90 %.

Ejemplo 40

15 **(R)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**



Etapla 1: Preparación de (R)-(1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (126 mg, 0,444 mmoles) se sustituyó por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,444 mmoles) utilizando carbonato de potasio (183 mg, 1,33 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (127 mg, 66 %). **LCMS:** m/z = 435,2 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de (R)-(1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, el (R)-(1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato (126 mg, 0,290 mmoles) se redujo utilizando Pd/C al 10 % (25 mg) en metanol (20 mL) para obtener el compuesto del título (102 mg, 87 %). **LCMS:** m/z = 405,3 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de (R)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (R)-(1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,2475 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (51 mg, 0,2475 mmoles) utilizando EDCI.HCl (72 mg, 0,3712 mmoles), HOBT (35 mg, 0,2599 mmoles), DIPEA (0,128 mg, 0,990 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (73 mg, 51 %). **LCMS:** m/z = 591,1 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de hidrocloreto de (R)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

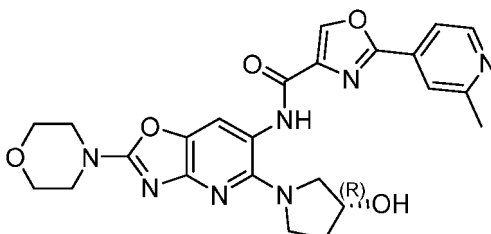
40 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (R)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (73 mg, 0,123 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto del título (32 mg, 53 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93-7,90 (t, 2H), 3,84-3,81 (t, 4H), 3,70-

3,64 (m, 7H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H). **LCMS:** 96,75 %, m/z = 491,2 ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,80 %.

Ejemplo 41

(R)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparación de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (200 mg, 0,704 mmoles) se sustituyó por (R)-pirrolidin-3-ol (61 mg, 0,704 mmoles) utilizando carbonato de potasio (291 mg, 2,112 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (231 mg, 98,7 %). **LCMS:** m/z = 336,1 ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

A la solución de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (230 mg, 0,698 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó cloruro de TBDMS (124 mg, 0,822 mmoles) e imidazol (116 mg, 1,70 mmoles) y se agitó a TA durante toda la noche. La masa de reacción se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (310 mg, 99 %). **LCMS:** m/z = 450,3 ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (308 mg, 0,685 mmoles) se redujo utilizando Pd/C al 10 % (30 mg) en metanol (20 mL) para obtener el compuesto del título (235 mg, 81 %). **LCMS:** m/z = 420,2 ($M+1$)⁺.

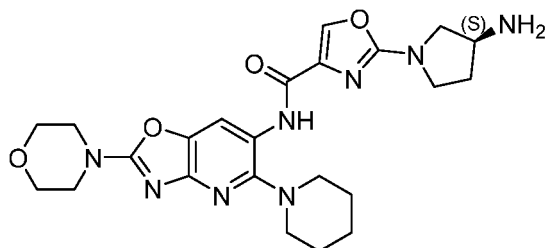
Etapa 4: Preparación de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (234 mg, 0,5587 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (114 mg, 0,5584 mmoles) utilizando EDCI.HCl (180 mg, 0,840 mmoles), HOBt (81 mg, 0,5863 mmoles), DIPEA (0,290 mg, 2,237 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (167 mg, 50 %). **LCMS:** m/z = 606,2 ($M+1$)⁺.

Etapa 5: Preparación de (R)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (167 mg, 0,276 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto del título (106 mg, 78 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,77 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,72-3,6,0 (m, 11H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H). **LCMS:** 98,95 %, m/z = 492,2 ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,08 %.

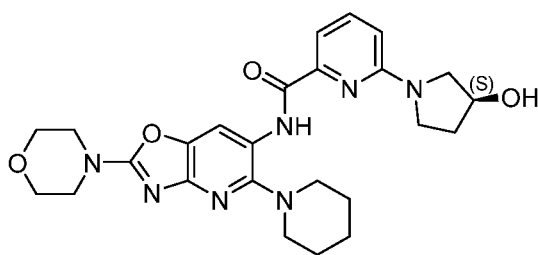
Ejemplo 42**(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida****Etapa 1: Preparación de (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (100 mg, 0,3296 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 14) (147 mg, 0,4944 mmoles) utilizando EDCI.HCl (95 mg, 0,4944 mmoles), HOBT (67 mg, 0,4944 mmoles), DIPEA (0,23 mL, 1,3185 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (130 mg, 67,7 %). **LCMS:** m/z = 583,5 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparación de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,482 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (5 mL) y DCM (5 mL) para obtener el compuesto del título (73 mg, 68,22 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,81-3,73 (m, 10H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,30-2,15 (m, 1H), 1,82 (m, 5H), 1,70-1,60 (m, 3H). **LCMS:** 99,52 %, m/z = 483,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,70 %.

Ejemplo 43**(S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida****Etapa 1: Preparación de 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (400 mg, 1,3245 mmoles), se acopló con ácido 6-bromopicolínico (321 mg, 1,5894 mmoles) utilizando EDCI.HCl (321 mg, 1,9867 mmoles), HOBT (268 mg, 1,9867 mmoles), DIPEA (683 mg, 5,2980 mmoles) en DMF (20 mL) para proporcionar el compuesto del título (487 mg, 75 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 10,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, 1H), 7,80-7,86 (t, 1H), 7,67-7,65 (d, 1H), 3,83-3,73 (m, 8H), 3,06-3,03 (t, 4H), 1,90-1,88 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H). **LCMS:** m/z = 489,1 (M+2)⁺. **HPLC:** 97,69 %.

Etapa 2: Preparación de (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

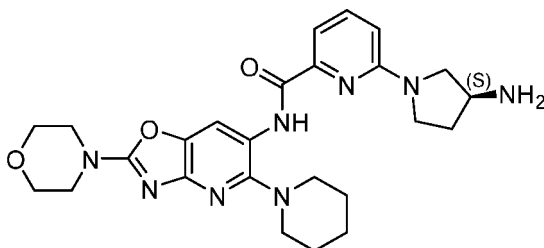
La mezcla de 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (130 mg, 0,2269 mmoles), (S)-pirrolidin-3-ol (35 mg, 0,4 mmoles) y carbonato de sodio (85 mg, 0,8 mmoles) en DMF (2 mL) se calentó a 140 °C

durante 12 h. La reacción se paró con agua helada, se filtró y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (80 mg, 60,79 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,64-7,62 (t, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H), 6,58-6,56 (d, 1H), 3,83-3,79 (m, 4H), 3,76-3,72 (m, 7H), 3,04-3,03 (m, 4H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 3H). **LCMS**: 96,72 %, m/z = 494,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,60 %.

Ejemplo 44

(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida



Etapa 1: Preparación de (S)-1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoyl)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (100 mg, 0,2053 mmoles) se sustituyó por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (57 mg, 0,3080 mmoles) utilizando carbonato de sodio (65 mg, 0,6160 mmoles) en DMF (2 mL) a 140 °C durante 12 h para obtener el compuesto del título (60 mg, 49,34 %).

Etapa 2: Preparación de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

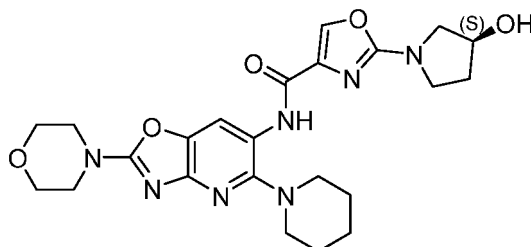
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoyl)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,1013 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (2 mL) y DCM (2 mL) para obtener el compuesto del título (30 mg, 60,16 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 10,70 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,65-7,61 (t, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 6,56-6,54 (d, 1H), 3,87-3,63 (m, 9H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,04-3,01 (t, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,771-1,76 (m, 5H), 1,60-1,56 (m, 3H).

LCMS: 98,72 %, m/z = 493,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,84 %.

Ejemplo 45

(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

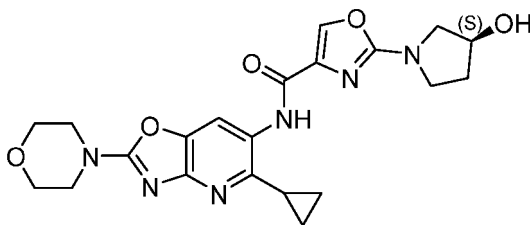


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (100 mg, 0,3296 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 15) (124 mg, 0,3955 mmoles) utilizando EDCI.HCl (95 mg, 0,4944 mmoles), HOBt (67 mg, 0,4944 mmoles), DIPEA (0,23 mL, 1,3185 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar un producto crudo. Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, este producto crudo se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto del título (128 mg, 80,5 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,82-3,56 (m, 12H), 3,03-3,00 (t, 4H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 6H). **LCMS**: 95,04 %, m/z = 484,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,55 %.

Ejemplo 46

(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida



5

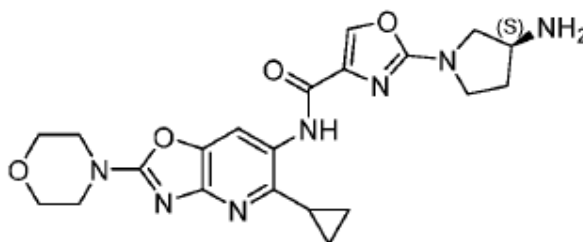
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 7 del ejemplo 2) (100 mg, 0,384 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 15) (145 mg, 0,4615 mmoles) utilizando EDCI.HCl (110 mg, 0,5769 mmoles), HOBT (78 mg, 0,5769 mmoles), DIPEA (0,268 mL, 1,5384 mmoles) en DMF (2 mL) seguido por la desprotección utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto del título (56 mg, 50,4 %).

10

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,82-3,56 (m, 12H), 2,13-2,03 (m, 3H), 1,86-1,84 (d, 1H), 1,16-1,13 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 2H). **LCMS**: 93,32 %, m/z = 440,8 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,51 %.

15 Ejemplo 47

(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 7 del ejemplo 2) (100 mg, 0,384 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 14) (137 mg, 0,4615 mmoles) utilizando EDCI.HCl (110 mg, 0,5769 mmoles), HOBT (78 mg, 0,5769 mmoles), DIPEA (0,268 mL, 1,5384 mmoles) en DMF (2 mL) seguido por la desprotección utilizando TFA (5 mL) y DCM (5 mL) para obtener el compuesto del título (27 mg, 18,49 %).

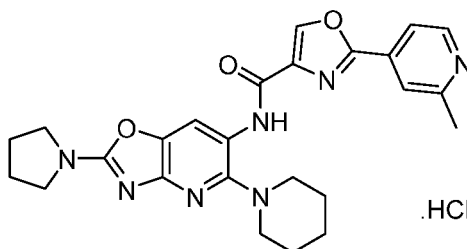
20

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 10H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,16-1,15 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 440,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,06 %.

25

Ejemplo 48

Hidrocloreto de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



30

Etapla 1: Preparación de 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina (250 mg) se substituyó utilizando pirrolidina (2 mL) y THF (5 mL) a 75 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (250 mg).

5 **RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz): δ 7,35-7,33 (d, 1H), 6,89-6,87 (d, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 4H). **LCMS**: m/z = 224,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-cloro-6-nitro-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 20, la 5-cloro-6-nitro-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (250 mg, 1,121 mmoles) se nitró utilizando nitrato de potasio (226 mg, 2,242 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (3 mL) a TA durante 24 h para proporcionar el compuesto del título crudo (180 mg, 60 %).

Etapla 3: Preparación de 6-nitro-5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 6, la 5-cloro-6-nitro-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (180 mg, 0,6716 mmoles) se substituyó utilizando piperidina (57 mg) en THF (3 mL) a TA durante 12 h para obtener el compuesto del título (150 mg, 70,7 %). **LCMS**: m/z = 318,45 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de 5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 6-nitro-5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (150 mg, 0,4731 mmoles) se redujo con polvo de zinc (247 mg, 3,7854 mmoles) y cloruro de amonio (404 mg, 7,5696 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/0,5 mL) para obtener el producto crudo del título (152 mg). **LCMS**: m/z = 288,2 (M+1)⁺.

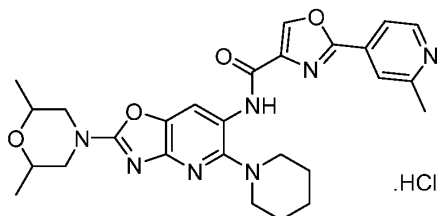
Etapla 5: Preparación de hidroccloruro de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,5226 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (127 mg, 0,6271 mmoles) utilizando EDCI.HCl (149 mg, 0,7839 mmoles), HOBt (108 mg, 0,7839 mmoles), DIPEA (0,18 mL, 1,0452 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (38 mg, 14,28 %).

30 **RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz): δ 13,4-12,8 (s amplio, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47-8,42 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,48 (s, 2H), 2,12 (s, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,90-1,70 (m, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 474,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,93 %.

Ejemplo 49

hidroccloruro de N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

**Etapla 1: Preparación de 5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolino)-oxazol[4,5-b]piridina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 3 ejemplo 2) (250 mg, 1,25 mmoles) se substituyó utilizando 2,6-dimetilmorfolina (2 mL) y THF (5 mL) a 75 °C durante 2 horas para proporcionar el compuesto del título (251 mg).

40 **RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz): δ 7,38-7,36 (d, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 4,17-4,14 (d, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 2,90-2,84 (t, 2H), 1,27-1,26 (d, 6H). **LCMS**: m/z = 268,0 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolino)-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 20, la 5-cloro-2-(2,6-

dimetilmorfolino)oxazol[4,5-b]piridina (250 mg, 0,9363 mmoles) se nitró utilizando nitrato de potasio (189 mg, 1,8726 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (3 mL) a TA durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 51,3 %). **LCMS:** m/z = 313,0 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparación de 2-(2,6-dimetilmorfolino)-6-nitro-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 6, la 5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolino)-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (150 mg, 0,1602 mmoles) se sustituyó utilizando piperidina (45 mg) en THF (3 mL) a TA durante 12 h para obtener el compuesto del título (152 mg, 86,2 %).

LCMS: m/z = 362,4 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparación de 2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 2-(2,6-dimetilmorfolino)-6-nitro-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (152 mg, 0,4143 mmoles) se redujo con polvo de zinc (216 mg, 3,3147 mmoles) y cloruro de amonio (353 mg, 6,6288 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para obtener el compuesto crudo del título (160 mg).

- 15 **RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz): δ 6,96 (s, 1H), 4,11-4,07 (dd, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,02-3,01 (m, 4H), 2,83-2,77 (t, 2H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,26-1,24 (d, 6H). **LCMS:** m/z = 332,2 (M+1)⁺.

Etapa 5: Preparación de hidrocloruro de N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

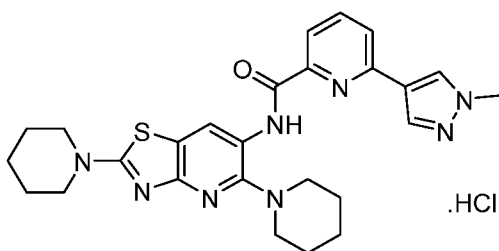
- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (152 mg, 0,6024 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (147 mg, 0,7228 mmoles) utilizando EDCI.HCl (172 mg, 0,9036 mmoles), HOBT (125 mg, 0,9036 mmoles), DIPEA (0,2 mL, 1,2048 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (80 mg).

- 25 **RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz): δ 13,15-12,90 (s amplio, 1H), 11,90 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46-8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,76-3,60 (m, 6H), 3,08 (s, 3H), 2,99-2,92 (t, 2H), 2,60-2,41 (m, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,29-1,27 (d, 6H).

LCMS: 100 %, m/z = 518,5 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,81 %.

Ejemplo 50

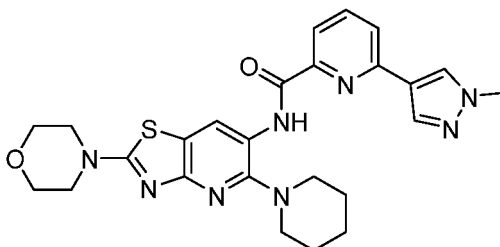
hidrocloruro de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida



- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 4 del ejemplo 22) (70 mg, 0,220 mmoles) se acopló con ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 4) (53 mg, 0,264 mmoles) utilizando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmoles), HOBT (45 mg, 0,33 mmoles), DIPEA (78 mg, 0,66 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (25 mg, 21,2 %).

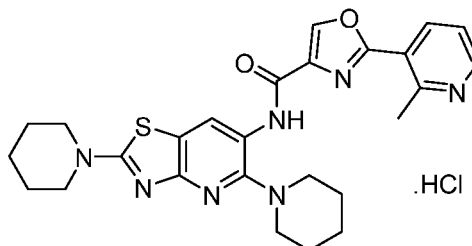
- 35 **RMN ¹H** (CD₃OD, 300MHz): δ 9,01 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,92-7,89 (dd, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (s, 4H), 3,39-3,30 (m, 4H), 1,82 (s, 10H), 1,69-1,67 (d, 2H). **LCMS:** 98,92 %, m/z = 503,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,03 %.

40

Ejemplo 51**6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida**

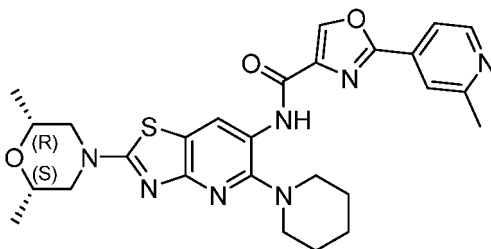
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 6 del ejemplo 20) (70 mg, 0,313 mmoles) se acopló con ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (producto intermedio 4) (53 mg, 0,262 mmoles) utilizando EDCI.HCl (62 mg, 0,327 mmoles), HOBt (45 mg, 0,327 mmoles), DIPEA (85 mg, 0,654 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto acoplado crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (35 mg, 30 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ 8,96 (s amplio, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,94-7,91 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 8H), 3,55-3,21 (m, 4H), 1,87 (s, 4H), 1,80-1,60 (m, 2H). **LCMS**: 82,87 %, m/z = 505,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,63 %.

Ejemplo 52**hidrocloruro de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 22) (70 mg, 0,220 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 8) (50 mg, 0,242 mmoles) utilizando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmoles), HOBt (45 mg, 0,33 mmoles), DIPEA (85 mg, 0,66 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (30 mg, 27,2 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 9,21-9,19 (d, 2H), 8,91-8,88 (m, 3H), 8,80 (s amplio, 1H), 8,15-8,11 (t, 2H), 3,78 (s, 8H), 3,18 (s, 3H), 1,80 (s, 8H), 1,71-1,70 (m, 4H). **LCMS**: 85,44 %, m/z = 504,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,54 %.

Ejemplo 53**N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Etapla 1: Preparación de (2R, 6S)-4-(5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 2 del ejemplo 20) (170 mg, 0,784 mmoles) se substituyó utilizando (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (1 mL) y THF (2 mL) a 75 °C durante 16 h para proporcionar el compuesto crudo del título (260 mg). **LCMS:** m/z = 284,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de (2R,6S)-4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 20, la (2R,6S)-4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (260 mg, 0,916 mmoles) se nitro utilizando nitrato de potasio (277 mg, 2,74 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (5 mL) a TA durante 2 días para proporcionar el compuesto crudo del título (120 mg). **LCMS:** m/z = 328,9 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 6, la (2R,6S)-4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (120 mg, 0,365 mmoles) se substituyó utilizando piperidina (0,5 mL) en THF (2 mL) a TA durante 30 min para obtener el compuesto del título (190 mg). m/z = 378,0 (M+1)⁺.

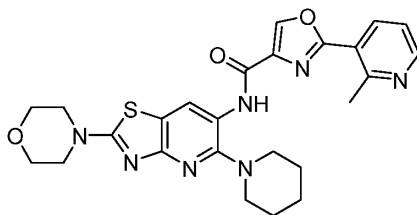
Etapla 4: Preparación de 2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la (2R,6S)-2,6-dimetil-4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (190 mg, 0,503 mmoles) se redujo con polvo de zinc (260 mg, 4,026 mmoles) y cloruro de amonio (430 mg, 8,04 mmoles) en THF/metanol/H₂O (3 mL/0,8 mL/0,3 mL) para obtener el producto crudo (170 mg). **LCMS:** m/z = 348,2 (M+1)⁺.

Etapla 5: Preparación de hidrocloreuro de N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

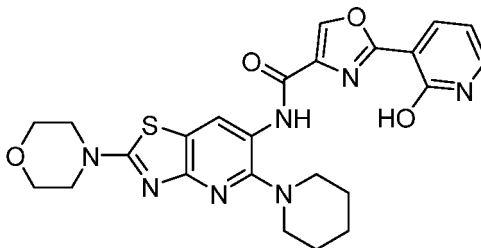
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (85 mg, 0,244 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (60 mg, 0,293 mmoles) utilizando EDCI.HCl (70 mg, 0,366 mmoles), HOBt (50 mg, 0,366 mmoles), DIPEA (0,94 mg, 0,732 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (25 mg, 19,20 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,90-8,85 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58-8,45 (d, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,21-3,05 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,89 (s, 4H), 1,76 (s, 2H), 1,29-1,21 (d, 6H). **LCMS:** 98,99 %, m/z = 534,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,10 %.

Ejemplo 54**2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

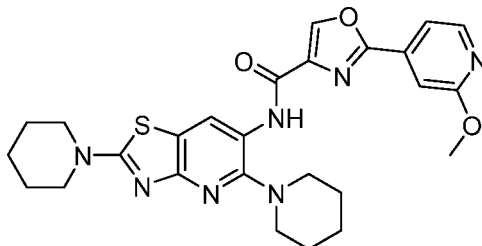
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 6 del ejemplo 20) (70 mg, 0,219 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 8) (45 mg, 0,219 mmoles) utilizando EDCI.HCl (63 mg, 0,329 mmoles), HOBt (45 mg, 0,329 mmoles), DIPEA (71 mg, 0,548 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto crudo del título. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (35 mg, 30 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,82-8,74 (d, 1H), 8,68-8,62 (d, 1H), 7,83-7,72 (t, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 4H), 1,74 (s, 4H), 1,65-1,52 (m, 2H). **LCMS:** 88,8 %, m/z = 506,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,66 %.

Ejemplo 55**2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

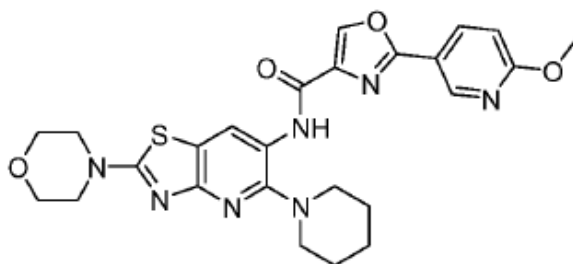
5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 6 del ejemplo 20) (70 mg, 0,219 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 9) (45 mg, 0,219 mmoles) utilizando EDCI.HCl (63 mg, 0,329 mmoles), HOBt (45 mg, 0,329 mmoles), DIPEA (71 mg, 0,548 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto crudo del título. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (35 mg, 31,5 %).

10 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 12,40 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, 1H), 7,73-7,62 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 4H), 2,99-2,96 (, 4H), 1,80 (s, 4H), 1,68-1,53 (m, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 508,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,21 %.

Ejemplo 56**N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 4 del ejemplo 22) (70 mg, 0,220 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 11) (53 mg, 0,242 mmoles) utilizando EDCI.HCl (57 mg, 0,30 mmoles), HOBt (41 mg, 0,30 mmoles), DIPEA (85 mg, 0,66 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (13 mg, 11 %).

20 **RMN ¹H** (CDCl₃, 300MHz): δ 9,84 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34-8,33 (d, 1H), 7,52-7,50 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,66 (s, 4H), 3,12-3,09 (t, 4H), 1,88 (s, 4H), 1,69 (s, 8H). **LCMS**: 100 %, m/z = 520,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 94,16 %.

Ejemplo 57**2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

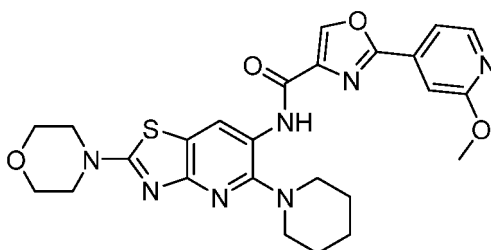
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-

(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 6 del ejemplo 20) (540 mg, 1,692 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (442 mg, 2,031 mmoles) utilizando EDCI.HCl (484 mg, 25,39 mmoles), HOBt (228 mg, 1,692 mmoles), DIPEA (1,3 g, 6,771 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 45 %).

- 5 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,65 (s, 1H), 8,98-8,97 (d, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,35-8,30 (dd, 1H), 7,117,09 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,59-3,58 (m, 4H), 3,10-3,00 (t, 4H), 1,82 (s, 4H), 1,20-1,10 (m, 2H). **LCMS**: 95,26 %, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,37 %.

Ejemplo 58

2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

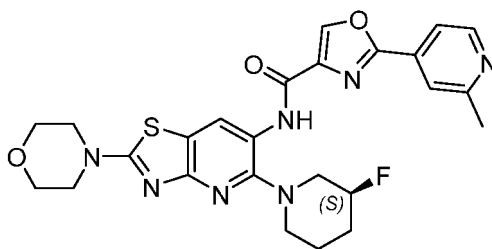


- 10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 6 del ejemplo 20) (70 mg, 0,22 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 11) (53 mg, 0,242 mmoles) utilizando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmoles), HOBt (45 mg, 0,33 mmoles), DIPEA (85 mg, 0,66 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 21 %).

15 **RMN ¹H** (CD₃OD, 300MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35-8,30 (d, 1H), 7,60-7,52 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,84-3,81 (t, 4H), 3,67-3,64 (t, 4H), 3,11-3,08 (t, 4H), 1,90-1,85 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 2H). **LCMS**: 88,28 %, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 91,56 %.

Ejemplo 59

- 20 **(S)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**



Etapla 1: Preparación de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto dla etapa 4 del ejemplo 20) (250 mg, 1,50 mmoles) se substituyó utilizando hidrocloreuro de (S)-piperidin-3-ol (137 mg, 0,9976 mmoles) utilizando carbonato de sodio (265 mg, 2,4940 mmoles) en DMF (2 mL) a 140 °C durante 4 h para obtener el compuesto del título (190 mg, 62,70 %). **LCMS**: m/z = 366,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de (S)-4-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

- 30 Se agregó DAST (0,17 mL, 1,3013 mmoles) a la solución enfriada (-78 °C) de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (190 mg, 0,5205 mmoles) en DCM (5 mL). La reacción se paró con agua helada después de la agitación a -78 °C durante 30 min. El compuesto se extrajo con DCM y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (100 mg, 52,35 %). **LCMS**: m/z = 368,1 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de (S)-5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 35 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la (S)-4-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (100 mg, 0,2724 mmoles) se redujo con polvo de zinc (143

mg, 2,1798 mmoles) y cloruro de amonio (233 mg, 4,3596 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto crudo (100 mg). **LCMS:** m/z = 338,1 (M+1)⁺.

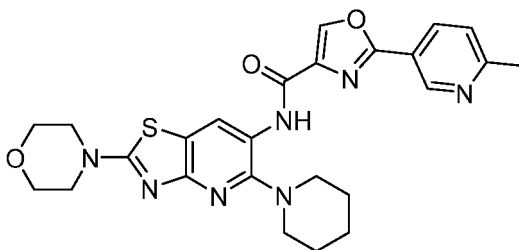
Etapla 4: Preparación de (S)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (S)-5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,2724 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (84 mg, 0,4087 mmoles) utilizando EDCI.HCl (79 mg, 0,4087 mmoles), HOBt (56 mg, 0,4087 mmoles), DIPEA (0,19 mL, 1,0899 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (26 mg, 18,30 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 3,84-3,82 (t, 4H), 3,71-3,68 (t, 4H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,26-1,83 (m, 4H). **LCMS:** 97,00 %, m/z = 524,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,24 %.

Ejemplo 60

- 15 **2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

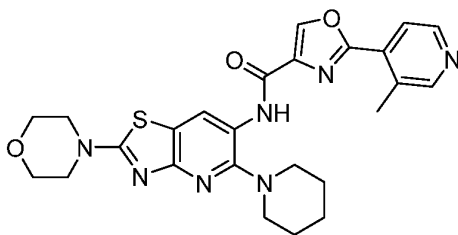


- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (70 mg, 0,22 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 13) (54 mg, 0,264 mmoles) utilizando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmoles), HOBt (40 mg, 0,33 mmoles), DIPEA (85 mg, 0,66 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 26 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 9,36 (s, 1H), 9,08-9,05 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, 1H), 3,85-3,83 (t, 8H), 3,50-3,48 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,85 (s, 4H), 1,80-1,70 (m, 2H). **LCMS:** 98,51 %, m/z = 506,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 94,43 %.

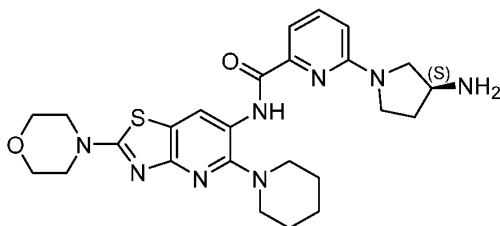
25 **Ejemplo 61**

- 2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**



- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (80 mg, 0,25 mmoles) se acopló con ácido 2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 12) (61 mg, 0,3 mmoles) utilizando EDCI.HCl (72 mg, 0,376 mmoles), HOBt (36 mg, 0,263 mmoles), DIPEA (97 mg, 0,75 mmoles) en DMF (3,4 mL) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 23 %).

- 35 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, 1H), 7,92-7,91 (d, 1H), 3,73-3,72 (m, 4H), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,96-2,95 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 1,76 (s, 4H), 1,59 (s, 2H). **LCMS:** 99,47 %, m/z = 506,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,79 %.

Ejemplo 62**(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida****Etapas 1: Preparación de 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (35 mg, 0,994 mmoles) se acopló con ácido 6-bromopicolínico (301 mg, 1,49 mmoles) utilizando EDCI.HCl (285 mg, 1,49 mmoles), HOBt (141 mg, 1,04 mmoles), DIPEA (384 mg, 2,98 mmoles) en DMF (10 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (220 mg, 40 %). LCMS: m/z = 503,0 (M)+.

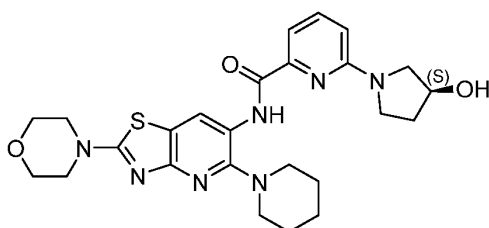
Etapas 2: Preparación de (S)-(1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoyl)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato terc-butilo

- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (70 mg, 0,139 mmoles) se sustituyó por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (39 mg, 0,209 mmoles) utilizando carbonato de sodio (59 mg, 0,556 mmoles) en DMF (3 mL) a 140 °C durante 4 h para obtener el compuesto del título (40 mg, 46,5 %).

Etapas 3: Preparación de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoyl)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (65 mg, 9,3655) se desprotegió utilizando TFA (2 mL) y DCM (8 mL) para obtener el compuesto del título (45 mg, 83,3 %).

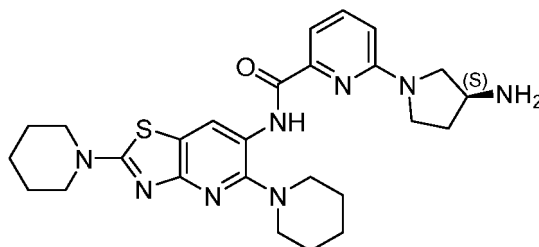
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 10,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 6,57-6,55 (d, 1H), 3,87-3,77 (m, 6H), 3,68-3,63 (m, 5H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,10-3,07 (t, 4H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,77 (s, 4H), 1,57-1,55 (m, 3H). **LCMS**: 100 %, m/z = 509,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,95 %.

Ejemplo 63**(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida**

- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (producto de la etapa 1 del ejemplo 63) (70 mg, 0,139 mmoles) se sustituyó por (S)-pirrolidin-3-ol (19 mg, 0,208 mmoles) utilizando carbonato de sodio (59 mg, 0,556 mmoles) en DMF (3 mL) a 140 °C durante 12 h para obtener el compuesto del título (50 mg, 71,4 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,74-7,70 (t, 1H), 7,38-7,37 (d, 1H), 6,75-6,74 (d, 1H), 5,06-5,05 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,64-3,56 (m, 7H), 2,94-2,93 (d, 4H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,57 (s, 2H).

- 35 **LCMS**: 94,83 %, m/z = 510,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,34 %.

Ejemplo 64**(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida****Etapas 1: Preparación de 6-bromo-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida**

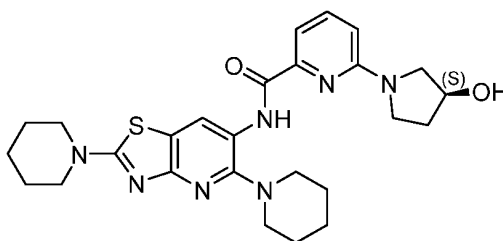
- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 4 del ejemplo 22) (300 mg, 0,946 mmoles) se acopló con ácido 6-bromopicolínico (286 mg, 1,419 mmoles) utilizando EDCI.HCl (270 mg, 1,419 mmoles), HOBT (191 mg, 1,419 mmoles), DIPEA (370 mg, 2,838 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 73,83 %).
- 10 **RMN ¹H** (CDCl₃, 300MHz): δ 10,7 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,24-8,21 (d, 1H), 7,80-7,75 (t, 1H), 7,67-7,64 (d, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,12-3,08 (t, 4H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,69 (s, 8H). **LCMS**: m/z = 503,1 (M+2)⁺.

Etapas 2: Preparación de (S)-(1-(6-((2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoyl)-piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

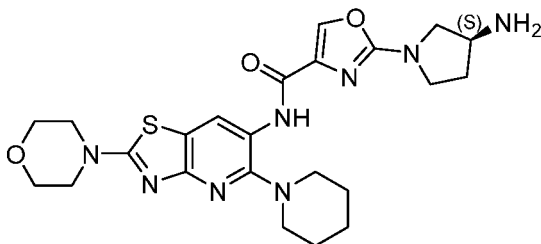
- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 6-bromo-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (100 mg, 0,2 mmoles) se substituyó por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (56 mg, 0,3 mmoles) utilizando carbonato de sodio (64 mg, 0,6 mmoles) en DMF (2 mL) a 100 °C durante 4 h para obtener el compuesto del título (120 mg, 100 %). **LCMS**: m/z = 607,3 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-((2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoyl)-piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,197 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (1 mL) y DCM (1 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (65 mg, 65 %).
- 25 **RMN ¹H** (CDCl₃, 300MHz): δ 10,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, 1H), 3,84-3,73 (m, 3H), 3,64 (s, 6H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,08-3,04 (t, 4H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 11H). **LCMS**: 92,92 %, m/z = 507,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,92 %.

Ejemplo 65**(S)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida**

- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 6-bromo-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (producto de la etapa 1 del ejemplo 65) (70 mg, 0,14 mmoles) se substituyó por (S)-pirrolidin-3-ol (20 mg, 0,209 mmoles) utilizando carbonato de sodio (45 mg, 0,42 mmoles) en DMF (2 mL) a 100 °C durante 4 h para obtener el compuesto del título (60 mg, 84,5 %).
- 35 **RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz): δ 10,57 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,66-7,62 (t, 1H), 7,59-7,57 (d, 1H), 6,58-6,56 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,79-3,74 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 4H), 1,69 (s, 6H), 1,61-1,56 (m, 3H). **LCMS**: 99,49 %, m/z = 508,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 99,62 %.

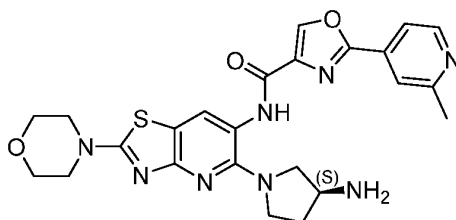
Ejemplo 66**(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida****Etapa 1: Preparación de (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (100 mg, 0,3134 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 14) (140 mg, 0,4702 mmoles) utilizando EDCI.HCl (91 mg, 0,4702 mmoles), HOBt (64 mg, 0,4702 mmoles), DIPEA (0,218 mL, 1,2539 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (170 mg, 90,9 %). **LCMS:** m/z = 599,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 88,43 %.

Etapa 2: Preparación de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (170 mg, 0,2839 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (5 mL) y DCM (5 mL) para obtener el compuesto del título (69 mg, 48,93 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,07 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,82-3,68 (m, 11H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 5H), 1,62-1,55 (m, 3H). **LCMS:** 98,35 %, m/z = 499,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,34 %.

Ejemplo 67**(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapa 1: Preparación de (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (150 mg, 0,5 mmoles) se substituyó por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (93 mg, 0,5 mmoles) utilizando carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (195 mg, 87 %). **LCMS:** m/z = 451,3 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparación de (S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, el (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (194 mg, 0,431 mmoles) se redujo con polvo de zinc (224 mg, 3,448 mmoles) y cloruro de amonio (366 mg, 6,8977 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (171 mg, 94 %). **LCMS:** m/z = 421,2 (M+1)⁺.

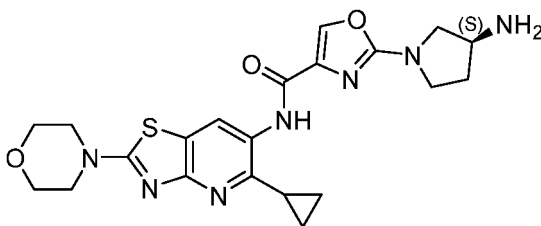
Etapla 3: Preparación de (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinotiazol-[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (83 mg, 0,4047 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (170 mg, 0,4047 mmoles) utilizando EDCI.HCl (117 mg, 0,6155 mmoles), HOBT (58 mg, 0,4293 mmoles), DIPEA (209 mg, 1,624 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (162 mg, 66 %). **LCMS:** m/z = 607,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,47 %.

Etapla 4: Preparación de (S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (161 mg, 0,2656 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto del título (83 mg, 62 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 3,84-3,80 (t, 4H), 3,72-3,68 (m, 8H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H). **LCMS:** 100 %, m/z = 507,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,85 %.

Ejemplo 68**(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida****Etapla 1: Preparación de 4-(5-ciclopropil-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (500 mg, 1,666 mmoles) se acopló con ácido ciclopropil borónico (286 mg, 3,333 mmoles) utilizando fosfato de potasio (882 mg, 4,165 mmoles) y Pd(OAc)₂ (57 mg, 0,254 mmoles) y triciclohexil fosfina (70 mg, 0,254 mmoles) en tolueno:agua (10/1 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (400 mg, 80 %). **LCMS:** m/z = 306,9 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(5-ciclopropil-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (400 mg, 1,307 mmoles) se redujo con polvo de zinc (680 mg, 10,457 mmoles) y cloruro de amonio (1,13 g, 20,916 mmoles) en THF (10 mL) para obtener el compuesto del título (350 mg, 100 %). **LCMS:** m/z = 277,1 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de (S)-(1-(4-((5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,362 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 14) (129 mg, 0,434 mmoles) utilizando EDCI.HCl (102 mg, 0,54 mmoles), HOBT (73 mg, 0,54 mmoles), DIPEA (0,280 mL, 2,16 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 85,1 %). **LCMS:** m/z = 556,2 (M+1)⁺.

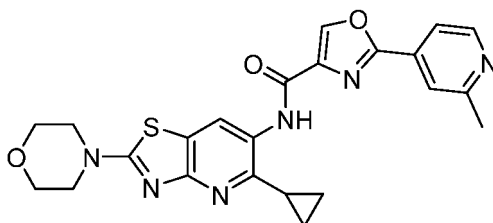
Etapla 4: Preparación de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(4-((5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (180 mg, 0,324 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (1 mL) y DCM (0,5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (60 mg, 40,8 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,83-3,56 (m, 12H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 2H). **LCMS**: 98,66 %, m/z = 456,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,53 %.

Ejemplo 69

5 N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

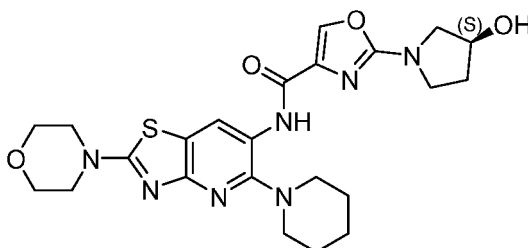


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 69) (100 mg, 0,362 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (110 mg, 0,54 mmoles) utilizando EDCI.HCl (102 mg, 0,54 mmoles), HOBt (73 mg, 0,54 mmoles), DIPEA (280 mg, 2,16 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 26,94 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,75-8,57 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, 1H), 3,90-3,80 (t, 4H), 3,78-3,70 (t, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H). **LCMS**: 98,37 %, m/z = 463,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,74 %.

15 Ejemplo 70

(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



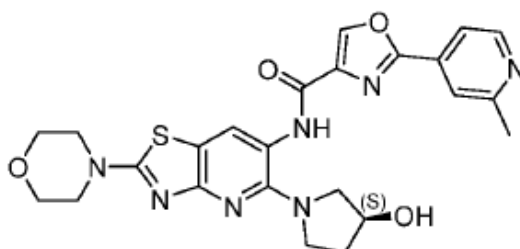
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (90 mg, 0,281 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 15) (105 mg, 0,3375 mmoles) utilizando EDCI.HCl (81 mg, 0,4218 mmoles), HOBt (57 mg, 0,4218 mmoles), DIPEA (145 mg, 1,125 mmoles) en DMF (2 mL) seguido por la desprotección utilizando HCl metanólico (2 mL) para obtener el compuesto del título (63 mg, 84 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,75 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,67 (s amplio, 1H), 3,843,59 (m, 12H), 3,12-3,09 (t, 4H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,85 (s, 4H), 1,63-1,59 (m, 3H).

LCMS: 100 %, m/z = 500,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,36 %.

Ejemplo 71

(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapla 1: Preparación de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto dla etapa 4 del ejemplo 20) (150 mg, 0,5 mmoles) se substituyó por (S)-pirrolidin-3-ol (43 mg, 0,5 mmoles) utilizando carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmoles) y DMF (2 mL) para proporcionar el producto del título (171 mg, 97 %). **LCMS:** m/z = 352,1 (M+1)⁺.

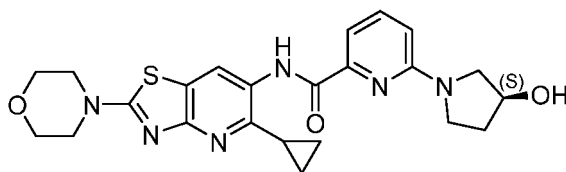
Etapla 2: Preparación de (S)-1-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, el (S)-1-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (167 mg, 0,475 mmoles) se redujo con polvo de zinc (247 mg, 3,806 mmoles) y cloruro de amonio (403 mg, 7,6 mmoles) en THF (10 mL) para obtener el compuesto del título (147 mg, 96,7 %). **LCMS:** m/z = 322,1 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (S)-1-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (146 mg, 0,6074 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (124 mg, 0,6074 mmoles) utilizando EDCI.HCl (175 mg, 0,911 mmoles), HOBT (82 mg, 0,6074 mmoles), DIPEA (354 mg, 2,429 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (30 mg, 10 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, 1H), 4,60 (s amplio, 1H), 3,86-3,83 (t, 4H), 3,76-3,68 (m, 6H), 3,60-3,54 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H). **LCMS:** 100 %, m/z = 508,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,23 %.

Ejemplo 72**(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida****Etapla 1: Preparación de 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida**

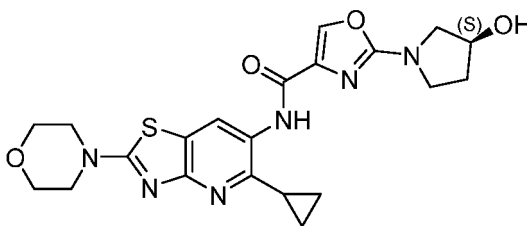
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 2 del ejemplo 69) (220 mg, 0,797 mmoles), se acopló con ácido 6-bromopicolínico (193 mg, 0,956 mmoles) utilizando EDCI.HCl (228 mg, 1,19 mmoles), HOBT (112 mg, 0,836 mmoles), DIPEA (308 mg, 2,39 mmoles) en DMF (10 mL) para obtener el compuesto del título (200 mg, 54,64 %).

LCMS: m/z = 460,0 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de (S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida

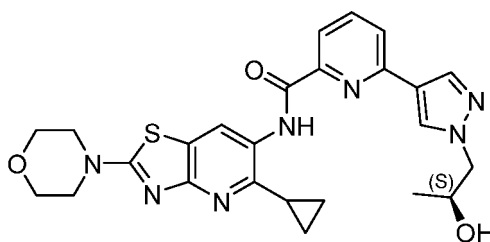
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (100 mg, 0,217 mmoles) se substituyó por (S)-pirrolidin-3-ol (40 mg, 0,325 mmoles) utilizando carbonato de sodio (92 mg, 0,868 mmoles) en DMF (2 mL) a 100 °C durante 4 h para obtener el compuesto del título (55 mg, 54,45 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,41 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,71-7,67 (t, 1H), 7,32-7,30 (d, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H), 5,00-4,99 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,73-3,70 (t, 4H), 3,58-3,51 (m, 7H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 0,98-0,96 (m, 4H). **LCMS:** 100 %, m/z = 467,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,50 %.

Ejemplo 73**(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 69) (80 mg, 0,289 mmoles), se acopló con ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 15) (90 mg, 0,289 mmoles) utilizando EDCI.HCl (83 mg, 0,433 mmoles), HOBT (59 mg, 0,433 mmoles), DIPEA (149 mg, 1,156 mmoles) en DMF (5 mL) seguido por la desprotección utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto del título (40 mg, 44,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,83-3,74 (t, 4H), 3,71-3,60 (m, 9H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H). **LCMS**: 97,34 %, m/z = 457,4 (M+1). **HPLC**: 95,05 %.

Ejemplo 74**(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida****Etapas 1: Preparación de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (producto de la etapa 1 del ejemplo 73) (100 mg, 0,217 mmoles) se acopló con 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (79 mg, 0,282 mmoles) utilizando carbonato de sodio (69 mg, 0,651 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,108 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (5/1 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (100 mg, 86,9 %). **LCMS**: m/z = 531,7 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de hidrocloreto de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (100 mg, 0,188 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (8 mL) para obtener el compuesto del título (90 mg, 94,7 %). **LCMS**: m/z = 447,7 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de (S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

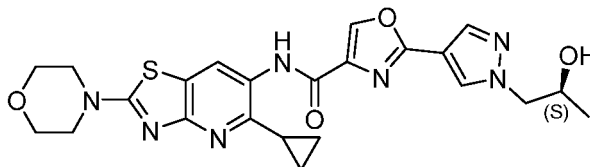
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, el hidrocloreto de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (90 mg, 0,201 mmoles) se sustituyó por (S)-2-metiloxirano (24 mg, 0,402 mmoles) utilizando carbonato de sodio (107 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 mL) a 140 °C durante 4 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (35 mg, 34,6 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,8 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, 2H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 5,02-5,01 (d, 1H), 4,05-4,02 (m, 3H), 3,75 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,08-1,07 (d, 3H), 0,99-0,95 (m,

4H). **LCMS:** $m/z = 505,7$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 98,67 %.

Ejemplo 75

(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



5

Etapas 1: Preparación de hidrocloreto de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (producto de la etapa 1 del ejemplo 73) (100 mg, 0,362 mmoles) se acopló con ácido 2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 16) (95 mg, 0,362 mmoles) utilizando EDCI.HCl (103 mg, 0,543 mmoles), HOBT (73 mg, 0,543 mmoles), DIPEA (187 mg, 1,448 mmoles) en DMF (5 mL) seguido por la desprotección utilizando metanol/HCl metanólico (1/5 mL) para obtener el compuesto del título (145 mg, 85,1 %). **LCMS:** $m/z = 437,7$ ($M+1$)⁺.

10

Etapas 2: Preparación de (S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida

15

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, el hidrocloreto de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida (145 mg, 0,306 mmoles) se substituyó por (S)-2-metiloxirano (35 mg, 0,613 mmoles) utilizando carbonato de sodio (162 mg, 1,53 mmoles) en DMF (2 mL) a 100 °C durante 14 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (50 mg, 21,2 %).

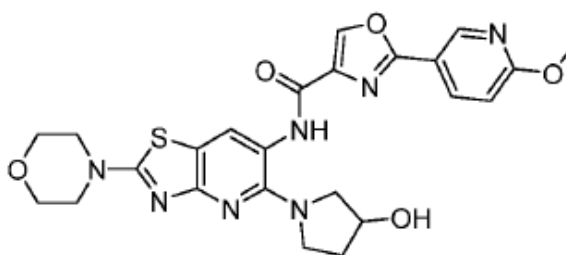
20

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, 2H), 4,28-4,25 (d, 3H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,70-3,69 (m, 4H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,28-1,27 (m, 4H), 1,11-1,09 (d, 2H). **LCMS:** 98,69 %, $m/z = 496,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 97,79 %.

Ejemplo 76

N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

25



Etapas 1: Preparación de 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (125 mg, 0,4166 mmoles) se substituyó por hidrocloreto de pirrolidin-3-ol (54 mg, 0,437 mmoles) utilizando carbonato de potasio (230 mg, 1,666 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (102 mg, 70 %). **LCMS:** $m/z = 351,8$ ($M+1$)⁺.

30

Etapas 2: Preparación de 4-(5-(3-(terc-butildimetilsilil)oxi)-pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

35

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (100 mg, 0,2857 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (52 mg, 0,3428 mmoles) e imidazol (43 mg, 0,712 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 14 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (111 mg, 84 %).

LCMS: $m/z = 465,7$ ($M+1$)⁺.

Etapas 3: Preparación de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (110 mg, 0,2365 mmoles) se redujo con polvo de zinc (123 mg, 1,8923 mmoles) y cloruro de amonio (200 mg, 3,7816 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (101 mg, 99 %). **LCMS:** $m/z = 436,2$ ($M+1$)⁺.

Etapas 4: Preparación de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (60 mg, 0,2727 mmoles), se acopló con ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (100 mg, 0,2298 mmoles) utilizando EDCI.HCl (80 mg, 0,4108 mmoles), HOBt (39 mg, 0,2865 mmoles), DIPEA (142 mg, 1,095 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (103 mg, 70 %). **LCMS:** $m/z = 637,6$ ($M+1$)⁺.

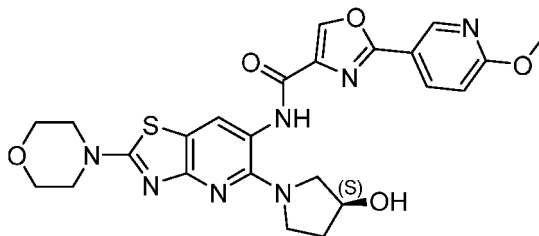
Etapas 5: Preparación de N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

Se agregó TBAF (0,3 mL) a la solución agitada de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,1569 mmoles) en THF (5 mL) y se agitó a TA durante 1 h. La masa de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y el sólido se filtró y se secó por succión para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (35 mg, 43 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84-3,53 (m, 9H), 2,50-2,49 (d, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H). **LCMS:** 100 %, $m/z = 524,3$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 97,99 %.

Ejemplo 77

(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida



Etapas 1: Preparación de (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (producto dla etapa 1 del ejemplo 72) (100 mg, 0,2857 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (52 mg, 0,3428 mmoles) e imidazol (43 mg, 0,712 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 14 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (113 mg, 85 %). **LCMS:** $m/z = 465,7$ ($M+1$)⁺.

Etapas 2: Preparación de (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (110 mg, 0,2365 mmoles) se redujo con polvo de zinc (123 mg, 1,8923 mmoles) y cloruro de amonio (200 mg, 3,7816 mmoles) en THF/metanol/H₂O (20 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (100 mg, 98 %). **LCMS:** $m/z = 436,3$ ($M+1$)⁺.

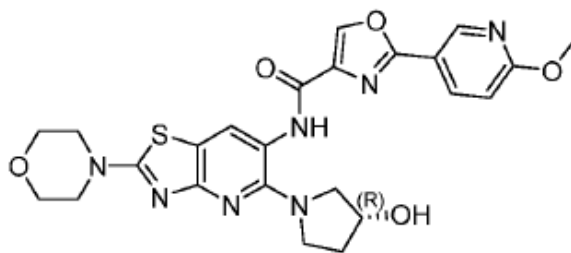
Etapla 3: Preparación de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (60 mg, 0,2727 mmoles), se acopló con ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (100 mg, 0,2298 mmoles) utilizando EDCI.HCl (80 mg, 0,4108 mmoles), HOBt (39 mg, 0,2865 mmoles), DIPEA (142 mg, 1,095 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (102 mg, 70 %). **LCMS:** m/z = 637,6 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

Se agregó TBAF (0,3 mL) a la solución agitada de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,1569 mmoles) en THF (5 mL) y se agitó a TA durante 1 h. La masa de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y el sólido se filtró y se secó por succión para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (15 mg, 18 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,76-3,69 (m, 4H), 3,68-3,51 (m, 4H), 2,47-2,46 (d, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H). **LCMS:** 100 %, m/z = 524,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 99,55 %.

Ejemplo 78**(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida****Etapla 1: Preparación de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (125 mg, 0,4166 mmoles) se sustituyó por (R)-pirrolidin-3-ol (38 mg, 0,437 mmoles) utilizando carbonato de potasio (230 mg, 1,666 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (101 mg, 70 %). **LCMS:** m/z = 351,8 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el (R)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (100 mg, 0,2857 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (52 mg, 0,3428 mmoles) e imidazol (43 mg, 0,712 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 14 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (115 mg, 85,5 %). **LCMS:** m/z = 465,7 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (110 mg, 0,2365 mmoles) se redujo con polvo de zinc (123 mg, 1,8923 mmoles) y cloruro de amonio (200 mg, 3,7816 mmoles) en THF/metanol/H₂O (20 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (100 mg, 98 %). **LCMS:** m/z = 436,5 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (60 mg, 0,2727 mmoles), se acopló con ácido

2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (100 mg, 0,2298 mmoles) utilizando EDCI.HCl (79 mg, 0,4108 mmoles), HOBt (39 mg, 0,2865 mmoles), DIPEA (141 mg, 1,095 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (110 mg, 75 %). **LCMS:** m/z = 637,6 (M+1)⁺.

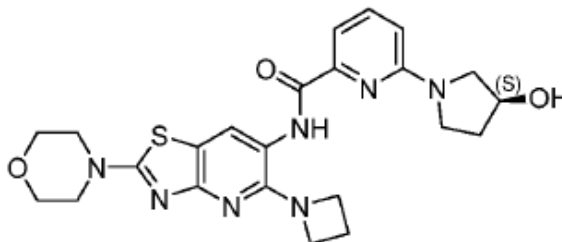
5 Etapa 5: Preparación de (R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

Se agregó TBAF (0,3 mL) a la solución agitada de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,1569 mmoles) en THF (5 mL) y se agitó a TA durante 1 h. La masa de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y el sólido se filtró y se secó por succión para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (45 mg, 55 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (dd, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,61-3,48 (m, 4H), 2,50-2,49 (d, 1H), 2,44-2,22 (m, 1H), 2,04-2,03 (m, 1H). **LCMS:** 100 %, m/z = 524,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,62 %.

15 Ejemplo 79

(S)-N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida



Etapa 1: Preparación de 4-(5-(azetidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,666 mmoles) se sustituyó por azetidina (76 mg, 1,333 mmoles) utilizando carbonato de sodio (283 mg, 2,664 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (150 mg, 71,4 %). **LCMS:** m/z = 322,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 4-(5-(azetidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (150 mg, 0,465 mmoles) se redujo con polvo de zinc (243 mg, 3,726 mmoles) y cloruro de amonio (402 mg, 7,440 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (150 mg, crudo). **LCMS:** m/z = 292,1 (M+1)⁺.

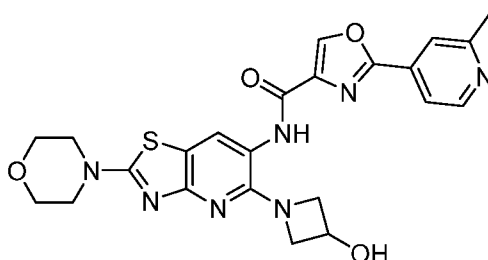
Etapa 3: Preparación de N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-bromopicolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (80 mg, 0,2373 mmoles), se acopló con ácido 6-bromopicolínico (83 mg, 0,410 mmoles) utilizando EDCI.HCl (80 mg, 0,41 mmoles), HOBt (55 mg, 0,410 mmoles), DIPEA (141 mg, 1,092 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (130 mg, 100 %). **LCMS:** m/z = 477,1 (M+2)⁺.

Etapa 4: Preparación de (S)-N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-bromopicolinamida (100 mg, 0,210 mmoles) se sustituyó por hidrocloruro de (S)-pirrolidin-3-ol (40 mg, 0,315 mmoles) utilizando carbonato de sodio (90 mg, 0,840 mmoles) en DMF (2 mL) a 100 °C durante 14 h para obtener el compuesto del título (35 mg, 35 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 6,59-6,56 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,26-4,12 (m, 4H), 3,83-3,76 (m, 4H), 3,74-3,65 (m, 8H), 2,32-2,19 (m, 4H). **LCMS:** 97,98 %, m/z = 482,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,38 %.

Ejemplo 80**N-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)azetidin-3-ol**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,6666 mmoles) se sustituyó por hidrocloreto de azetidin-3-ol (109 mg, 1,0 mmol) utilizando carbonato de sodio (212 mg, 3,0 mmoles) y DMF (2 mL) a 80 °C durante 1 h para proporcionar el producto del título (160 mg, 71,11 %). **LCMS:** m/z = 338,1 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)azetidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

- 10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)azetidin-3-ol (160 mg, 0,4742 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (86 mg, 0,5691 mmoles) e imidazol (113 mg, 1,658 mmoles) y DMAP (64 mg, 0,5217 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 1 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (210 mg, 98,59 %). **LCMS:** m/z = 452,2 (M+1)⁺.
- 15

Etapas 3: Preparación de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)azetidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (210 mg, 0,4656 mmoles) se redujo con polvo de zinc (244 mg, 3,725 mmoles) y cloruro de amonio (399 mg, 7,4501 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (180 mg, 91,83 %). **LCMS:** m/z = 422,2 (M+1)⁺.

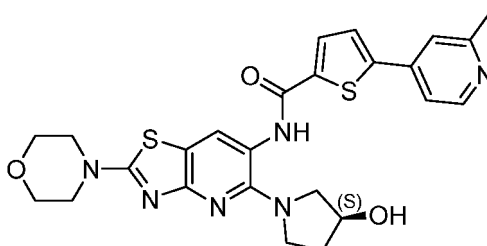
Etapas 4: Preparación de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (180 mg, 0,4275 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (131 mg, 0,6413 mmoles) utilizando EDCI.HCl (123 mg, 0,6413 mmoles), HOBt (87 mg, 0,6413 mmoles), DIPEA (0,297 mL, 1,7102 mmoles) en DMF (2 mL) para obtener el compuesto del título (150 mg, 57,91 %).

Etapas 5: Preparación de N-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

- 30 Se agregó TBAF (1 M en THF) (0,5 mL) a la solución agitada de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (150 mg, 0,2467 mmoles) en THF (20 mL) y se agitó a TA durante 1 h. La masa de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y el sólido se filtró y se secó para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (35 mg, 28,92 %).
- 35

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,71 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 1H), 5,51-5,49 (d, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,19-4,14 (t, 2H), 3,76-3,70 (m, 6H), 3,56-3,54 (m, 4H), 2,57 (s, 3H). **LCMS:** 100 %, m/z = 494,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,83 %.

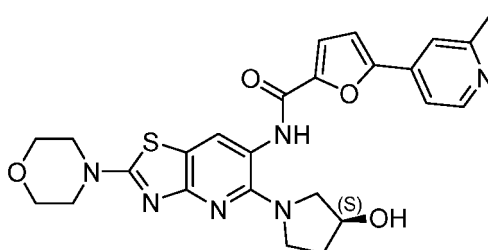
Ejemplo 81**(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida****Etapas 1: Preparación de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del compuesto 78) (90 mg, 0,206 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxílico (producto intermedio 17) (54 mg, 0,248 mmoles) utilizando EDCI.HCl (59 mg, 0,309 mmoles), HOBt (42 mg, 0,309 mmoles), DIPEA (106 mg, 0,824 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (120 mg, crudo). **LCMS:** m/z = 637,2 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida (120 mg, 0,188 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/1 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (45 mg, 45,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70-7,69 (d, 1H), 7,489-7,480 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,32 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,18-1,90 (m, 1H). **LCMS:** 99,27 %, m/z = 523,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,58 %.

Ejemplo 82**(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida****Etapas 1: Preparación de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del compuesto 78) (90 mg, 0,206 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (50 mg, 0,248 mmoles) utilizando EDCI.HCl (59 mg, 0,309 mmoles), HOBt (42 mg, 0,309 mmoles), DIPEA (106 mg, 0,824 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (130 mg, crudo).

Etapas 2: Preparación de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

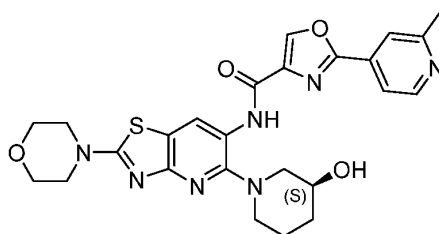
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida (130 mg, 0,209 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/1 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (50 mg, 47,16 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,72 (s, 2H), 8,57-8,55 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,00-

6,99 (d, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 6H), 3,55-3,43(m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H). **LCMS:** 97,85 %, m/z = 507,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 99,02 %.

Ejemplo 83

(S)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



5

Etapla 1: Preparación de (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (producto dla etapa 1 del ejemplo 59) (210 mg, 0,575 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (108 mg, 0,719 mmoles) e imidazol (98 mg, 1,438 mmoles) y DMAP (88 mg, 0,719 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 14 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (177 mg, 64 %). **LCMS:** m/z = 480,3 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (175 mg, 0,3645 mmoles) se redujo con polvo de zinc (190 mg, 2,916 mmoles) y cloruro de amonio (312 mg, 5,833 mmoles) en THF/metanol/agua (20/10/5 mL) para obtener el compuesto del título (162 mg, 98,7 %). **LCMS:** m/z = 450,2 (M+1)⁺.

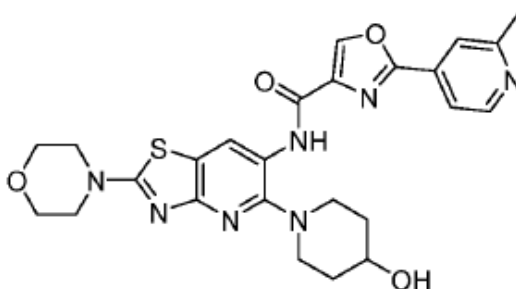
Etapla 3: Preparación de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (160 mg, 0,355 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (91 mg, 0,444 mmoles) utilizando HATU (202 mg, 0,532 mmoles) y DIPEA (183 mg, 1,42 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (198 mg, 88 %). **LCMS:** m/z = 634,3 (M-1)⁺.

Etapla 4: Preparación de (S)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (197 mg, 0,3102 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para obtener el compuesto del título (138 mg, 85,7 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,78 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,71-3,67 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,21-2,00 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 3H). **LCMS:** 98,40 %, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,37 %.

Ejemplo 84**N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,666 mmoles) se sustituyó por piperidin-4-ol (68 mg, 0,666 mmoles) utilizando carbonato de potasio (311 mg, 2,66 mmoles) y DMF (5 mL) a TA durante 14 h para proporcionar el producto del título (211 mg, 87 %). **LCMS:** m/z = 366,1 (M+1)⁺.

10 **Etapas 2: Preparación de 4-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (210 mg, 0,575 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (108 mg, 0,719 mmoles) e imidazol (98 mg, 1,438 mmoles) y DMAP (88 mg, 0,719 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 1 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (216 mg, 78,2 %). **LCMS:** m/z = 480,2 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 4-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (215 mg, 0,448 mmoles) se redujo con polvo de zinc (233 mg, 3,583 mmoles) y cloruro de amonio (387 mg, 7,16 mmoles) en THF/metanol/H₂O (20 mL/5 mL/2 mL) para obtener el compuesto del título (161 mg, 80 %). **LCMS:** m/z = 450,2 (M+1)⁺.

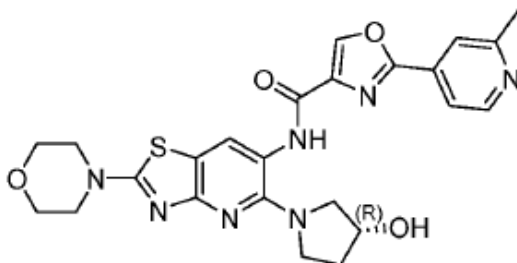
Etapas 4: Preparación de N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (160 mg, 0,355 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (91 mg, 0,444 mmoles) utilizando HATU (202 mg, 0,532 mmoles) y DIPEA (0,183 mg, 1,42 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (192 mg, 68 %). **LCMS:** m/z = 634,3 (M-1)⁺.

30 **Etapas 5: Preparación de N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

- Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (191 mg, 0,3 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para obtener el compuesto del título (130 mg, 83,3 %).

- 35 **RMN ¹H** (CDCl₃, 300MHz): δ 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,69-1,68 (m, 1H). **LCMS:** 94,22 %, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,51 %.

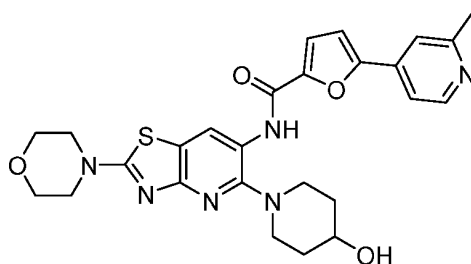
Ejemplo 85**(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****5 Etapa 1: Preparación de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 3 del ejemplo 79) (150 mg, 0,34 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (85 mg, 0,413 mmoles) utilizando HATU (196 mg, 0,517 mmoles) y DIPEA (177 mg, 1,37 mmoles) en DMF (8 mL) para obtener el compuesto del título (120 mg, 52,1 %). **LCMS:** m/z = 622,3 (M+1)⁺.

10 Etapa 2: Preparación de (R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,1759 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para obtener el compuesto del título (77 mg, 65 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,78-7,76 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,64-3,52 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H). **LCMS:** 97,25 %, m/z = 508,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,18 %.

Ejemplo 86**N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida****25 Etapa 1: Preparación de N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 3 del ejemplo 85) (150 mg, 0,334 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (68 mg, 0,334 mmoles) utilizando HATU (190 mg, 0,501 mmoles) y DIPEA (172 mg, 1,336 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (165 mg, 77,8 %). **LCMS:** m/z = 633,3 (M-1)⁺.

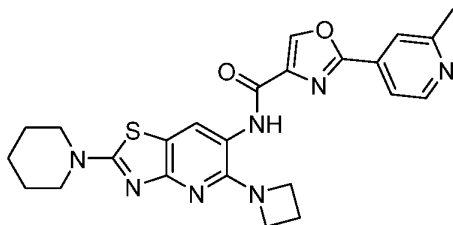
30 Etapa 2: Preparación de N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida (160 mg, 0,252 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para obtener el compuesto del título (107 mg, 81,6 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55-8,53 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,45-7,44 (d, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,74-3,73 (m, 4H), 3,66-3,58 (m, 5H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,71-1,88 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H). **LCMS**: 99,09 %, m/z = 521,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,12 %.

Ejemplo 87

5 N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapla 1: Preparación de 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 2 del ejemplo 22) (250 mg, 0,8389 mmoles) se sustituyó por hidrocloreuro de azetidina (117 mg, 1,2583 mmoles) utilizando carbonato de sodio (267 mg, 2,5167 mmoles) y DMF (5 mL) a TA durante toda la noche para proporcionar el producto del título (170 mg, 63,43 %). **LCMS**: m/z = 320,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (170 mg, 0,5329 mmoles) se redujo con polvo de zinc (228 mg, 4,2633 mmoles) y cloruro de amonio (558 mg, 8,5266 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (140 mg, 90,9 %). **LCMS**: m/z = 290,1 (M+1)⁺.

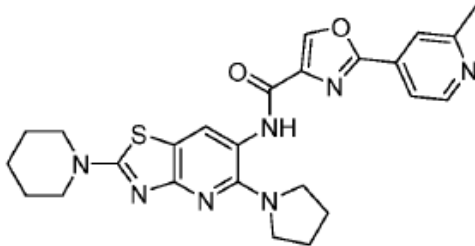
Etapla 3: Preparación de N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (140 mg, 0,4844 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (119 mg, 0,5813 mmoles) utilizando HATU (294 mg, 0,6297 mmoles) y DIPEA (0,338 mL, 1,9377 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el compuesto del título (96 mg, 41,73 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 8,70-8,69 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38-8,36 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 4,24-4,20 (t, 4H), 3,65 (s, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,69 (s, 6H). **LCMS**: 100 %, m/z = 476,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,70 %.

Ejemplo 88

2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



30 Etapla 1: Preparación de 6-nitro-2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 2 del Ejemplo 22) (250 mg, 0,8389 mmoles) se sustituyó por pirrolidina (90 mg, 1,2583 mmoles) utilizando carbonato de sodio (178 mg, 1,6778 mmoles) y DMF (5 mL) a TA durante toda la noche para proporcionar el producto del título (200 mg, 71,42 %). **LCMS**: m/z = 334,1 (M+1)⁺.

35 Etapla 2: Preparación de 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 6-nitro-2-

(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (200 mg, 0,5998 mmoles) se redujo con polvo de zinc (257 mg, 4,7988 mmoles) y cloruro de amonio (628 mg, 9,5977 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (140 mg, 76,92 %). **LCMS:** m/z = 304,1 (M+1)⁺.

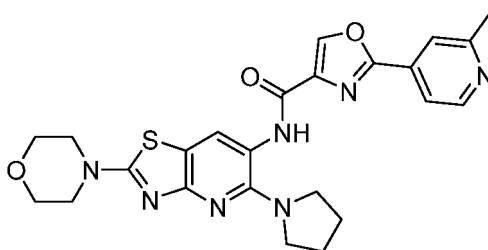
5 Etapa 3: Preparación de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,3300 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (81 mg, 0,3960 mmoles) utilizando HATU (163 mg, 0,4290 mmoles) y DIPEA (0,23 mL, 1,3201 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el compuesto del título (59 mg, 36,64 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 4H), 1,69 (s, 6H). **LCMS:** 98,26 %, m/z = 490,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,87 %.

Ejemplo 89

2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



15

Etapa 1: Preparación de 4-(6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,666 mmoles) se sustituyó por pirrolidina (71 mg, 0,999 mmoles) utilizando carbonato de potasio (275 mg, 1,998 mmoles) y DMF (5 mL) a TA durante toda la noche para proporcionar el producto del título (200 mg, 89,68 %). **LCMS:** m/z = 336,0 (M+1)⁺.

20

Etapa 2: Preparación de 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 4-(6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (200 mg, 0,597 mmoles) se redujo con polvo de zinc (310 mg, 4,776 mmoles) y cloruro de amonio (515 mg, 9,552 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (200 mg, crudo). **LCMS:** m/z = 306,1 (M+1)⁺.

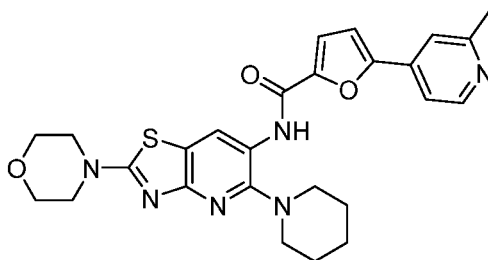
25

Etapa 3: 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,327 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (80 mg, 0,393 mmoles) utilizando HATU (186 mg, 0,490 mmoles) y DIPEA (169 mg, 1,3081 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (90 mg, 56,2 %).

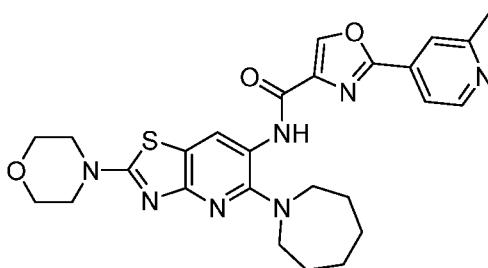
30

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,56-3,52 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 4H). **LCMS:** 100 %, m/z = 492,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,29 %.

Ejemplo 90**5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (150 mg, 0,468 mmoles) se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (114 mg, 0,562 mmoles) utilizando HATU (267 mg, 0,702 mmoles) y DIPEA (241 mg, 1,872 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 25,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,08 (s, 1H), 8,58-8,57 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H), 7,35-7,34 (d, 1H), 7,02-7,01 (d, 1H), 3,84-3,82 (m, 4H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,13-3,10 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,99-1,86 (m, 4H), 1,69 (s, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 505,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,52 %.

Ejemplo 91**N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapla 1: Preparación de 4-(5-(azepan-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (250 mg, 0,8333 mmoles) se sustituyó por azepan (165 mg, 1,6666 mmoles) utilizando carbonato de sodio (221 mg, 2,0833 mmoles) y DMF (4 mL) a 80 °C durante 2 h para proporcionar el producto del título (200 mg, 66,22 %). **LCMS**: m/z = 364,0 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 4-(5-(azepan-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (200 mg, 0,550 mmoles) se redujo con polvo de zinc (236 mg, 4,407 mmoles) y cloruro de amonio (577 mg, 8,8154 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/2 mL) para obtener el compuesto del título (100 mg, 52,93). **LCMS**: m/z = 334,3 (M+1)⁺.

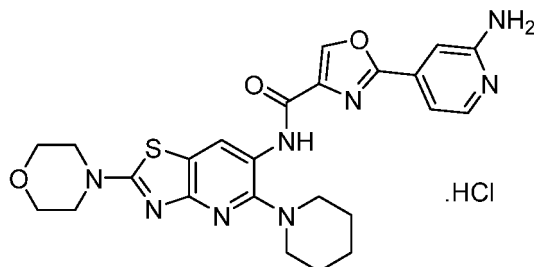
Etapla 3: Preparación de N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,300 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (74 mg, 0,360 mmoles) utilizando HATU (149 mg, 0,390 mmoles) y DIPEA (0,21 mL, 1,2012 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (84 mg, 53,84 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,85 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,71 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,39-3,32 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,93 (s, 8H). **LCMS**: 89,19 %, m/z = 520,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,29 %.

Ejemplo 92

hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

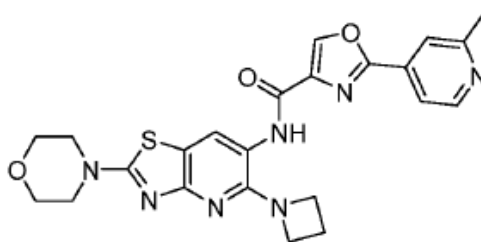


- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 6 del ejemplo 20) (70 mg, 0,2191 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 19) (74 mg, 0,2410 mmoles) utilizando HATU (108 mg, 0,2848 mmoles) y DIPEA (0,153 mL, 0,8765 mmoles) en DMF (2 mL) seguido por la desprotección utilizando HCl metanólico/DCM (2/5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (47 mg, 52,80 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,49-8,41 (m, 2H), 8,21-8,19 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30-7,28 (d, 1H), 3,74-3,73 (m, 4H), (3,52-3,60 (m, 4H), 3,06-3,01 (m, 4H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,64-1,61 (m, 2H). **LCMS**: 93,04 %, m/z = 507,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,15 %.

Ejemplo 93

- 15 **N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

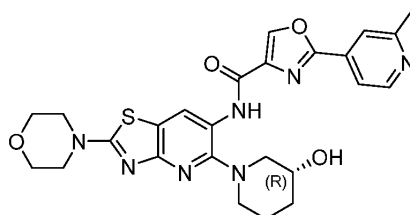


- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 80) (100 mg, 0,344 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (105 mg, 0,517 mmoles) utilizando HATU (196 mg, 0,517 mmoles) y DIPEA (177 mg, 1,376 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 25,0 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,71-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42-8,39 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, 1H), 4,26-4,21 (t, 4H), 3,84-3,80 (m, 4H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,39-2,34 (m, 2H). **LCMS**: 94,95 %, m/z = 478,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,37 %.

Ejemplo 94

- 25 **(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

**Etapas 1: Preparación de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (400 mg, 1,333 mmoles) se sustituyó

utilizando hidrocloreto de (R)-piperidin-3-ol (218 mg, 1,6 mmoles) utilizando carbonato de potasio (552 mg, 4 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 14 h para obtener el compuesto del título (420 mg, 86,4 %). **LCMS:** m/z = 365,3 (M+1)⁺.

Etap 2: Preparación de (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el (R)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (420 mg, 0,903 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (110 mg, 0,903 mmoles) e imidazol (92 mg, 1,354 mmoles) y DMAP (204 mg, 1,354 mmoles) en DMF/DCM (10/2 mL) a TA durante 0,5 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (520 mg, 94,5 %). **LCMS:** m/z = 480,2 (M+1)⁺.

Etap 3: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (520 mg, 0,898 mmoles) se redujo con polvo de zinc (467 mg, 7,184 mmoles) y cloruro de amonio (776 mg, 14,368 mmoles) en THF/agua (20/5 mL) para obtener el compuesto del título (500 mg crudo). **LCMS:** m/z = 450,0 (M+1)⁺.

Etap 4: Preparación de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,266 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (81 mg, 0,399 mmoles) utilizando HATU (152 mg, 0,399 mmoles) y DIPEA (137 mg, 1,064 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el compuesto crudo del título (200 mg). **LCMS:** m/z = 636,2 (M+1)⁺.

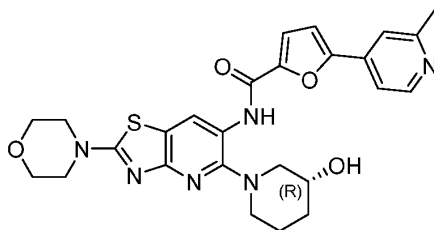
Etap 5: Preparación de (R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 77, la (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (200 mg, 0,314 mmoles) se desprotegió utilizando TBAF/THF (2/5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de una placa preparativa utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, 30,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,92 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,84-3,82 (m, 4H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,39-3,36(m, 1H), 3,34-3,31 (m, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 3H). **LCMS:** 97,74 %, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,12 %.

Ejemplo 95

(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



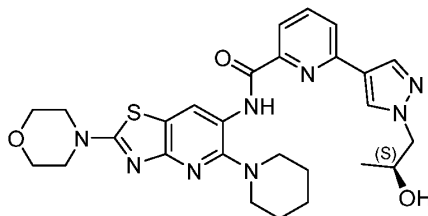
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 3 del ejemplo 95) (100 mg, 0,209 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (51 mg, 0,250 mmoles) utilizando HATU (120 mg, 0,315 mmoles) y DIPEA (108 mg, 0,840 mmoles) en DMF (5 mL) seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (1/2 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de una placa preparativa utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, 59,5 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,57-8,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45-7,44 (d, 1H), 7,37-7,35 (d, 1H), 7,00-6,99 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,71-3,69(m, 4H), 3,36-3,11 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 3H),

2,64 (s, 3H), 2,39 (s, 1H) 2,17-2,11 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H). **LCMS**: 93,43 %, m/z = 521,4 ($M+1$)⁺. **HPLC**: 95,34 %.

Ejemplo 96

(S)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

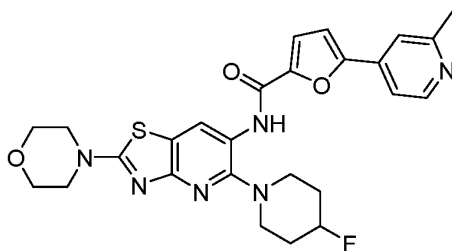


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (ejemplo 21) (200 mg, 0,380 mmoles) se sustituyó por (S)-2-metiloxirano (34 mg, 0,570 mmoles) utilizando carbonato de sodio (201 mg, 1,900 mmoles) en DMF (5 mL) a 100 °C durante 14 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de una placa preparativa utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, 24,5 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,59 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,97-7,96 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,06-4,04 (m, 3H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,02-2,89 (m, 4H), 1,78-1,73 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 3H). **LCMS**: 92,56 %, m/z = 549,3 ($M+1$)⁺. **HPLC**: 96,98 %.

Ejemplo 97

N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



Etapa 1: Preparación de 4-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 59, el 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (producto de la etapa 1 del ejemplo 85) (450 mg, 1,3846 mmoles) se fluoró utilizando DAST (0,3 mL, 2,353 mmoles) en DCM (10 mL) a -78 °C durante 30 min. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto crudo del título (360 mg). **LCMS**: m/z = 368,0 ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (360 mg, 0,9809 mmoles) se redujo con polvo de zinc (510 mg, 0,7847 mmoles) y cloruro de amonio (423 mg, 0,7847 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto crudo (240 mg). **LCMS**: m/z = 338,3 ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparación de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

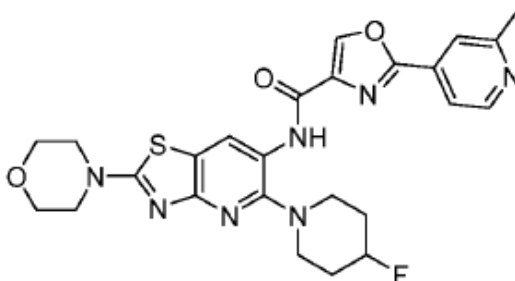
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,3560 mmoles) se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (86 mg, 0,4272 mmoles) utilizando HATU (202 mg, 0,5341 mmoles) y DIPEA (0,3 mL, 1,424 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (75 mg, 40 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,85 (s, 1H), 8,55-8,53 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,68 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,95-4,79 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,28-3,27 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,06-2,02 (m,

2H), 1,92-1,90 (m, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 523,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,39 %.

Ejemplo 98

N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

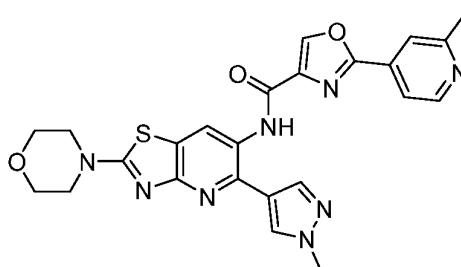


5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 de 98) (120 mg, 0,3560 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (87 mg, 0,4272 mmoles) utilizando HATU (202 mg, 0,5341 mmoles) y DIPEA (183 mg, 1,024 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (30 mg, 20 %).

10 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,72 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,91-8,89(m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 1H), 5,08-4,91 (m, 1H), 3,7-3,73 (m, 4H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H). **LCMS**: 99,32 %, m/z = 524,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,71 %.

Ejemplo 99

N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



15 **Etapa 1: Preparación de 4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,66 mmoles) se acopló con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (200 mg, 0,99 mmoles) utilizando yoduro de sodio (200 mg, 1,33 mmoles), carbonato de potasio (220 mg, 1,99 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0,066 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (0,5/0,2 mL) para obtener el compuesto del título (150 mg, %). **LCMS**: m/z = 346,9 (M+1)⁺.

20

Etapa 2: Preparación de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (150 mg, 0,43 mmoles) se redujo con polvo de zinc (220 mg, 3,4 mmoles) y cloruro de amonio (360 mg, 6,9 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) (2 mL) para obtener el producto crudo (100 mg). **LCMS**: m/z = 317,3 (M+1)⁺.

25

Etapa 3: Preparación de N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,316 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (77 mg, 0,38 mmoles) utilizando HATU (156 mg, 0,41 mmoles) y DIPEA (122 mg, 0,94 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, %).

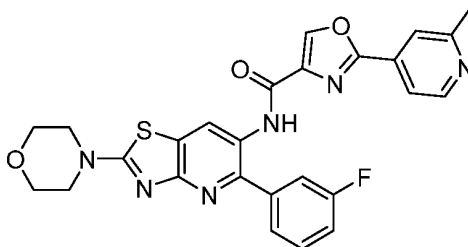
30

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,1 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82-3,76(m, 4H), 3,69-3,64 (m, 4H), 2,60 (s, 3H). **LCMS**: 97,70 %, m/z

= 503,2 (M+1)⁺. HPLC: 96,20 %.

Ejemplo 100

N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



5 Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-fluorofenil)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (250 mg, 0,83 mmoles) se acopló con ácido 3-fluorofenil borónico (173 mg, 1,25 mmoles) utilizando yoduro de sodio (375 mg, 2,5 mmoles), carbonato de potasio (517 mg, 3,7 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (61 mg, 0,1056 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (0,5/0,2 mL) para obtener el compuesto del título (200 mg, %). LCMS: m/z = 361,2 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(5-(3-fluorofenil)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (360 mg, 0,9809 mmoles) se redujo con polvo de zinc (510 mg, 0,7847 mmoles) y cloruro de amonio (423 mg, 0,7847 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto crudo (240 mg). LCMS: m/z = 330,9 (M+1)⁺.

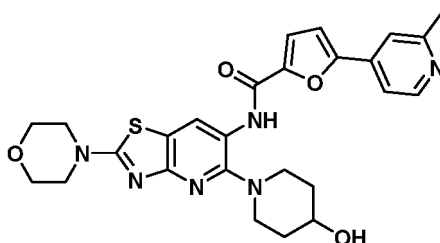
Etapa 3: Preparación de N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,36 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (89 mg, 0,43 mmoles) utilizando HATU (180 mg, 0,47 mmoles) y DIPEA (190 mg, 1,45 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (50 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,10 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71-7,70 (d, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,27-7,24 (t, 1H), 3,77-3,75 (m, 4H), 3,70-3,66 (m, 4H), 2,54 (s, 3H). LCMS: 97,4 %, m/z = 517,0 (M+1)⁺. HPLC: 98,80 %.

Ejemplo 101

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



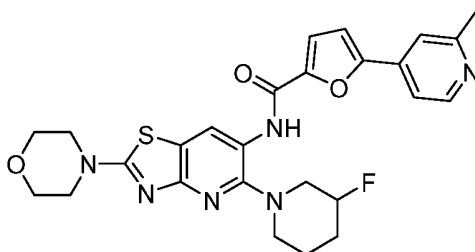
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 3 del ejemplo 85) (200 mg, 0,445 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (135 mg, 0,668 mmoles) utilizando HATU (253 mg, 0,668 mmoles) y DIPEA (230 mg, 1,780 mmoles) en DMF (5 mL) seguido por la desprotección utilizando metanol/HCl metanólico (1/5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (50 mg, 30,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,58-8,57 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,45 (d, 1H), 7,37-7,36 (d, 1H), 7,01-7,00 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 2H). LCMS: 99,89 %, m/z = 521,20

(M+1)⁺. **HPLC**: 97,27 %.

Ejemplo 102

N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

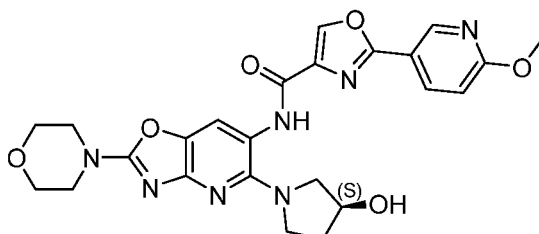


- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (S)-5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 4 del ejemplo 59) (200 mg, 0,593 mmoles) se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (180 mg, 0,890 mmoles) utilizando HATU (338 mg, 0,890 mmoles) y DIPEA (305 mg, 2,372 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 12,9 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,51 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,35-7,34 (d, 1H), 7,00-6,99 (d, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 4H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H). **LCMS**: 98,09 %, m/z = 523,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 99,18 %.

Ejemplo 103

- 15 **(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

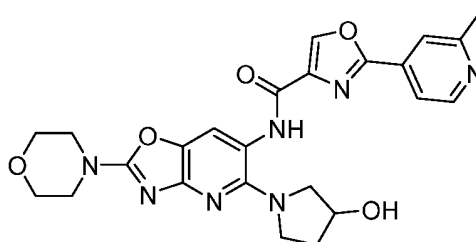


- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 39) (130 mg, 0,3090 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (80 mg, 0,3636 mmoles) utilizando EDCI.HCl (105 mg, 0,5454 mmoles), HOBt (52 mg, 0,3817 mmoles), DIPEA (188 mg, 1,454 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF 1 M en THF/THF (0,3/5 mL) para obtener el compuesto del título (59 mg, 33 %).

- 25 **RMN ¹H** (CDCl₃, 300MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,89-8,88 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23-8,19 (dd, 1H), 6,88-6,85 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,50-3,48 (m, 4H), 2,85 (s, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H). **LCMS**: 100 %, m/z = 508,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,32 %.

Ejemplo 104

N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapla 1: Preparación de 1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (250 mg, 0,880 mmoles) se sustituyó por pirrolidin-3-ol (108 mg, 0,880 mmoles) utilizando carbonato de potasio (183 mg, 1,320 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (210 mg, 72,41 %). **LCMS:** m/z = 335,8 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (150 mg, 0,447 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (102 mg, 0,6716 mmoles), imidazol (60 mg, 0,8955 mmoles) y DMAP (10 mg, 0,089 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 2 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (160 mg, 80 %). **LCMS:** m/z = 449,8 (M+1)⁺.

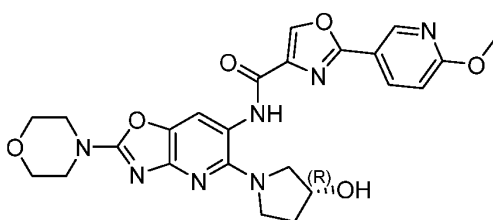
Etapla 3: Preparación de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (160 mg, 0,3555 mmoles) se redujo con polvo de zinc (0,1859 mg, 2,8444 mmoles) y cloruro de amonio (304 mg, 5,688 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto del título (90 mg, 60,44 %). **LCMS:** m/z = 420,5 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

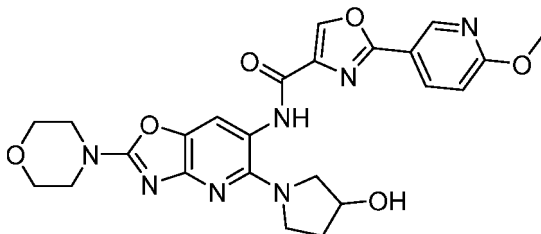
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (80 mg, 0,190 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (42 mg, 0,229 mmoles) utilizando EDCI.HCl (54 mg, 0,286 mmoles), HOBT (38 mg, 0,2863 mmoles), DIPEA (99 mg, 0,7637 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (0,173/5 mL) para obtener el compuesto del título (30 mg, 53,57 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74-7,70 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,75-3,74 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,80-2,78 (d, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,27-2,24 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 1H). **LCMS:** 100 %, m/z = 492,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,80 %.

Ejemplo 105**(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

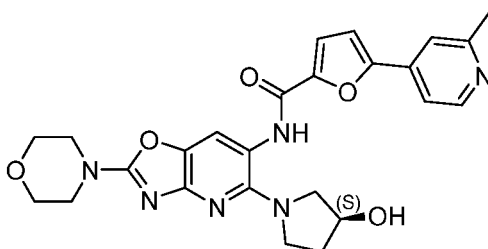
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa ejemplo 45, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 3 del ejemplo 41) (57 mg, 0,1357 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (35 mg, 0,1628 mmoles) utilizando EDCI.HCl (38 mg, 0,2035 mmoles), HOBT (27 mg, 0,2035 mmoles), DIPEA (70 mg, 0,542 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (0,144/5 mL) para obtener el compuesto del título (10 mg, 20,44 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,75-3,74 (m, 4H), 3,65-3,47 (m, 3H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 2H). **LCMS:** 94,67 %, m/z = 507,7 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,15 %.

Ejemplo 106**N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida**

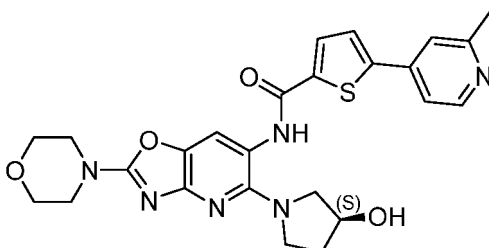
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 3 del ejemplo 105) (90 mg, 0,2142 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 7) (56 mg, 0,2571 mmoles) utilizando EDCI.HCl (62 mg, 0,3214 mmoles), HOBt (43 mg, 0,3214 mmoles), DIPEA (110 mg, 0,8571 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (0,144/5 mL) para obtener el compuesto del título (15 mg, 31,25 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 4H), 2,94-2,93 (d, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H). **LCMS**: 98,15 %, m/z = 507,7 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,95 %.

Ejemplo 107**(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 39) (109 mg, 0,261 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (53 mg, 0,261 mmoles) utilizando EDCI.HCl (75 mg, 0,3916 mmoles), HOBt (37 mg, 0,2741 mmoles), DIPEA (135 mg, 1,046 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (1/5 mL) para obtener el compuesto del título (26 mg, 41,2 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,49-8,47 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40-7,39 (d, 1H), 7,33-7,32 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,83-3,77 (m, 4H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H). **LCMS**: 100 %, m/z = 491,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,91 %.

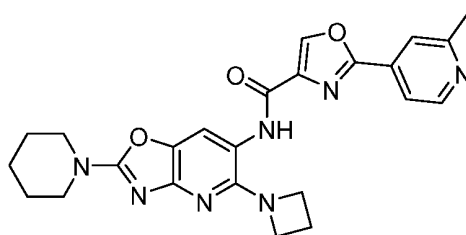
Ejemplo 108**(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol-[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 39) (109 mg, 0,261 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiófen-2-carboxílico (producto intermedio 17) (57 mg, 0,261 mmoles) utilizando EDCI.HCl (75 mg, 0,3916 mmoles), HOBt (37 mg, 0,2741 mmoles), DIPEA (135 mg, 1,046 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (1/5 mL) para obtener el compuesto del título (55 mg, 66 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,46-8,45 (d, 1H), 7,93-7,92 (d, 1H), 7,76-7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,56 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,72-3,68 (m, 6H), 3,51-3,50 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,93-1,92 (m, 1H). **LCMS**: 92,94 %, m/z = 507,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,09 %.

Ejemplo 109

N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapas 1: Preparación de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 3 del ejemplo 2) (3 g) se sustituyó utilizando piperidina (8 mL) y THF (30 mL) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 90 %).

LCMS: m/z = 238,1 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 20, la 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (4 g, 168 mmoles) se nitró utilizando nitrato de potasio (3,4 g, 337 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (20 mL) a TA durante 3 h para proporcionar el compuesto crudo del título (4 g). **LCMS**: m/z = 283,0 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (400 mg, 1,418 mmoles) se sustituyó por hidrócloruro de azetidina (161 mg, 1,7021 mmoles) utilizando carbonato de potasio (391 mg, 2,836 mmoles) y THF (5 mL) para proporcionar el producto crudo (300 mg). **LCMS**: m/z = 304,3 (M+1)⁺.

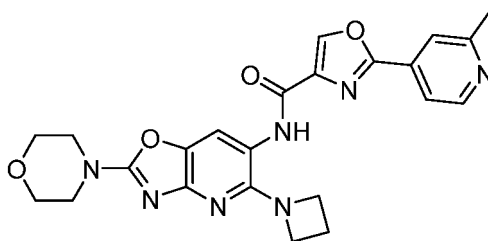
Etapas 4: Preparación de 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (300 mg, 0,990 mmoles) se redujo con polvo de zinc (514 mg, 7,92 mmoles) y cloruro de amonio (427 mg, 7,92 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto crudo (200 mg). **LCMS**: m/z = 274,1 (M+1)⁺.

Etapas 5: Preparación de N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,366 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (90 mg, 0,439 mmoles) utilizando HATU (208 mg, 0,549 mmoles) y DIPEA (0,3 mL, 1,465 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 36 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78-7,77 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,97-3,93 (t, 4H), 3,65-3,60 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,20-2,17 (t, 2H), 1,62 (s, 6H). **LCMS**: 97,60 %, m/z = 460,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,38 %.

Ejemplo 110**N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (200 mg, 0,701 mmoles) se sustituyó por azetidina (81 mg, 0,140 mmoles) y THF (5 mL) a TA durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 73,39 %). **LCMS**: m/z = 306,1 (M+1)⁺.

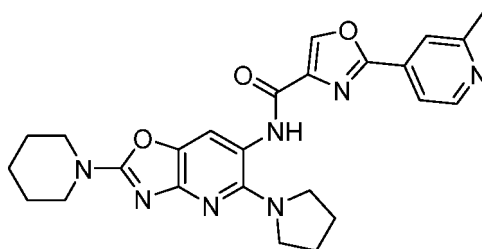
Etapas 2: Preparación de 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (160 mg, 0,5245 mmoles) se redujo con polvo de zinc (274 mg, 4,196 mmoles) y cloruro de amonio (448 mg, 8,393 mmoles) en THF/metanol/H₂O (8 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto del título (138 mg, 95,83 %). **LCMS**: m/z = 274,1 (M-1)⁺.

Etapas 3: Preparación de N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,5454 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (166 mg, 0,818 mmoles) utilizando EDCI.HCl (156 mg, 0,818 mmoles), HOBt (110 mg, 0,818 mmoles) y DIPEA (282 mg, 2,1818 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 8,0 %).

- 20 **RMN** ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 8,70-8,69 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 4,19-4,15 (t, 4H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,74-3,73 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,37-2,33 (t, 2H). **LCMS**: 83,88 %, m/z = 462,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,19 %.

Ejemplo 111**2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

- 25 **Etapas 1: Preparación de 6-nitro-2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina**
- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 2 del ejemplo 110) (400 mg, 1,418 mmoles) se sustituyó por pirrolidina (120 mg, 1,7021 mmoles) en THF (10 mL) para proporcionar el producto crudo (300 mg). **LCMS**: m/z = 318,2 (M+1)⁺.

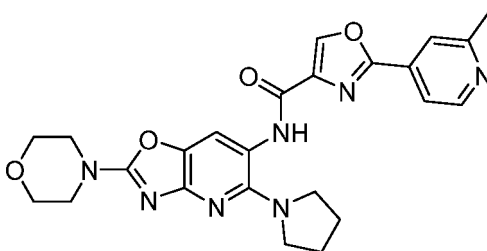
Etapas 2: Preparación de 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 35 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 6-nitro-2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (300 mg, 0,946 mmoles) se redujo con polvo de zinc (492 mg, 7,57 mmoles) y cloruro de amonio (409 mg, 7,57 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto crudo (200 mg). **LCMS**: m/z = 288,1 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparación de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,348 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (80 mg, 0,418 mmoles) utilizando HATU (198 mg, 0,522 mmoles) y DIPEA (0,3 mL, 1,393 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 86 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,80 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,61-3,60 (m, 4H), 3,39-3,34 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,83 (s, 4H), 1,62 (s, 6H). **LCMS**: 97,7 %, m/z = 474,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,05 %.

Ejemplo 112**10 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 2-morfolino-6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (200 mg, 0,701 mmoles) se sustituyó por pirrolidina (100 mg, 0,7403 mmoles) y THF (5 mL) a TA durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 71,11 %). **LCMS**: m/z = 320,1 (M+1)⁺.

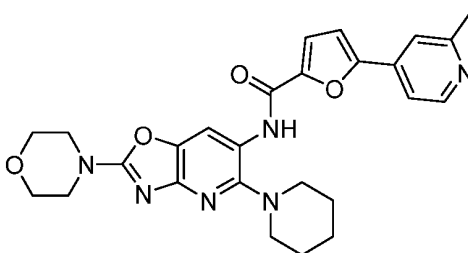
Etapas 2: Preparación de 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 2-morfolino-6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridina (160 mg, 0,5015 mmoles) se redujo con polvo de zinc (262 mg, 0,4012 mmoles) y cloruro de amonio (430 mg, 8,0250 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto del título (130 mg, 92,85 %).

Etapas 3: Preparación de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (148 mg, 0,5172 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (158 mg, 0,7758 mmoles) utilizando EDCI.HCl (148 mg, 0,7758 mmoles), HOBT (104 mg, 0,7758 mmoles) y DIPEA (267 mg, 2,0689 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 33,05 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69-8,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,73-3,72 (m, 4H), 3,69-3,68 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,84-1,81 (m, 4H). **LCMS**: 98,97 %, m/z = 476,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 99,34 %.

Ejemplo 113**5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida**

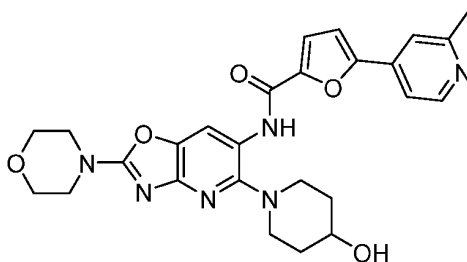
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 2-morfolino-5-

(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 2 del ejemplo 6) (70 mg, 0,3448 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) utilizando HATU (196 mg, 0,5172 mmoles), DIPEA (134 mg, 1,034 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (46 mg, 29,8 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,43 (d, 1H), 7,34-7,33 (d, 1H), 7,02-7,01 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,07-3,04 (t, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,69 (s, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 489,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,98 %.

Ejemplo 114

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



Etapla 1: Preparación de 1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (250 mg, 0,8802 mmoles) se sustituyó por piperidin-4-ol (178 mg, 1,760 mmoles) y THF (10 mL) a TA durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 97,71 %). **LCMS**: m/z = 350,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparación de 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (300 mg, 0,859 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (194 mg, 1,289 mmoles) e imidazol (117 mg, 1,719 mmoles) y DMAP (21 mg, 1,719 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (300 mg, 76 %). **LCMS**: m/z = 464,2 (M+1)⁺.

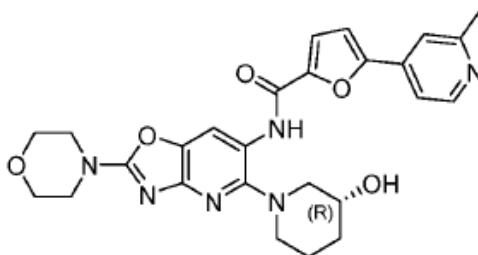
Etapla 3: Preparación de 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (300 mg, 0,6479 mmoles) se redujo con polvo de zinc (330 mg, 5,183 mmoles) y cloruro de amonio (554 mg, 10,367 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto del título (150 mg, 53,57 %). **LCMS**: m/z = 434,2 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparación de N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,346 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (84 mg, 0,415 mmoles) utilizando HATU (171 mg, 0,4503 mmoles) y DIPEA (178 mg, 1,385 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (63 mg/5 mL) para obtener el compuesto del título (40 mg, 50 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,62 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,48-7,45 (d, 2H), 4,80-4,79 (d, 1H), 3,73-3,63 (m, 8H), 3,20-3,17 (m, 3H), 2,86-2,81 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,67-1,65 (m, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 505,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,82 %.

Ejemplo 115**(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida****Etapas 1: Preparación de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (250 mg, 0,8802 mmoles) se sustituyó por (R)-piperidin-3-ol (121 mg, 1,88 mmoles) y THF (10 mL) a TA durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 74,91 %). **LCMS:** m/z = 350,1 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

- 10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el (R)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (230 mg, 0,659 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (149 mg, 0,9885 mmoles) e imidazol (89 mg, 1,318 mmoles) y DMAP (16 mg, 0,1318 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (300 mg, 99,5 %). **LCMS:** m/z = 464,2 (M+1)⁺.

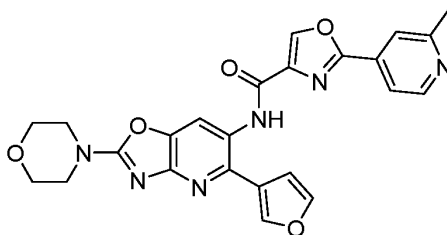
Etapas 3: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (300 mg, 0,6479 mmoles) se redujo con polvo de zinc (330 mg, 5,183 mmoles) y cloruro de amonio (554 mg, 10,367 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto del título (150 mg, 53,57 %). **LCMS:** m/z = 434,2 (M+1)⁺.

Etapas 4: Preparación de (R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,346 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 18) (84 mg, 0,415 mmoles) utilizando HATU (171 mg, 0,4503 mmoles) y DIPEA (178 mg, 1,385 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (63 mg/5 mL) para obtener el compuesto del título (32 mg, 30,18 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ +.85 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 4,92-4,91 (d, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,45-1,43 (m, 1H). **LCMS:** 98,47 %, m/z = 505,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,78 %.

Ejemplo 116**N-(5-(furan-3-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 5-(furan-3-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-

morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (300 mg, 1,0563 mmoles) se acopló con ácido furan-3-borónico (177 mg, 1,5845 mmoles) utilizando yoduro de sodio (237 mg, 1,5843 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (86 mg, 0,1056 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (5/1 mL) para obtener el compuesto crudo del título (170 mg). **LCMS:** m/z = 317,1 (M+1)⁺.

5 Etapa 2: Preparación de 5-(furan-3-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (170 mg, 0,5379 mmoles) se redujo con polvo de zinc (281 mg, 4,303 mmoles) y cloruro de amonio (460 mg, 8,607 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el producto del título (130 mg, 43,33 %).

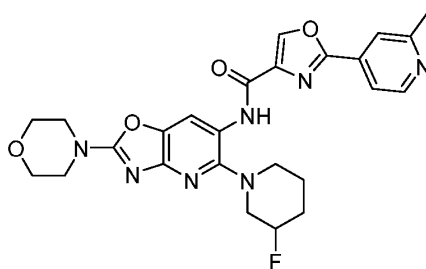
10 Etapa 3: Preparación de N-(5-(furan-3-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(furan-3-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,3496 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (106 mg, 0,5244 mmoles) utilizando HATU (172 mg, 0,4545 mmoles) y DIPEA (180 mg) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 42,42 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94-7,87 (d, 2H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 8H), 2,60 (s, 3H). **LCMS:** 100 %, m/z = 473,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,76 %.

Ejemplo 117

N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



20 Etapa 1: Preparación de 1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (300 mg, 1,056 mmoles) se sustituyó por piperidin-3-ol (211 mg, 2,110 mmoles) y THF (5 mL) a TA durante 14 h para proporcionar el compuesto del título (298 mg, 81 %). **LCMS:** m/z = 350,3 (M+1)⁺.

25 Etapa 2: Preparación de 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del Ejemplo 59, el 1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (270 mg, 0,7736 mmoles) se fluoró utilizando DAST (218 mg, 1,353 mmoles) en DCM (20 mL) a -78 °C durante 1 h para obtener el compuesto del título (240 mg, 88,4 %).

30 Etapa 3: Preparación de 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (230 mg, 0,6552 mmoles) se redujo con polvo de zinc (340 mg, 5,24 mmoles) y cloruro de amonio (555 mg, 10,48 mmoles) en THF/agua (20/5 mL) para obtener el compuesto del título (145 mg, 69 %).

35 Etapa 4: Preparación de N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

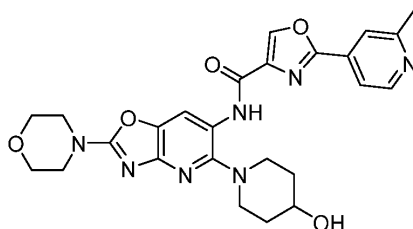
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,3738 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (95 mg, 0,4672 mmoles) utilizando HATU (213 mg, 0,5605 mmoles) y DIPEA (193 mg) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto crudo. Este se purificó entonces por medio de TLC preparativa utilizando metanol al 3,5 % en cloroformo para obtener el compuesto del título (81 mg, 34 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 5,10-4,90 (d, 1H), 3,73-3,70 (t, 4H), 3,62-3,61 (t, 4H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,20-

1,70 (m, 4H). **LCMS:** 100 %, m/z = 508,0 (M+1)⁺. **HPLC:** 99,27 %.

Ejemplo 118

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

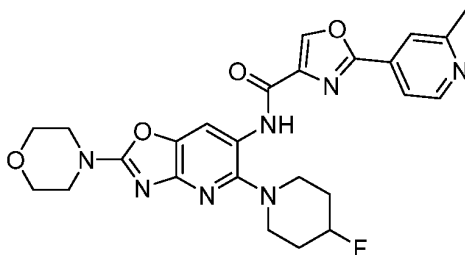


- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto de la etapa 3 del ejemplo 115) (140 mg, 0,3233 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (66 mg, 0,3233 mmoles) utilizando HATU (185 mg, 0,4868 mmoles) y DIPEA (167 mg, 1,295 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando metanol/MeO.HCl (5/5 mL) para obtener el compuesto del título (127 mg, 88 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,71-3,70 (m, 5H), 3,61-3,59 (d, 4H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,85-2,78 (t, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H). **LCMS:** 100 %, m/z = 506,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,00 %.

Ejemplo 119

- 15 **N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**



Etapas 1: Preparación de 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 59, el 1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (producto de la etapa 1 del ejemplo 115) (200 mg, 0,5730 mmoles) se fluoró utilizando DAST (161 mg, 1,002 mmoles) en DCM (20 mL) a -78 °C durante 1 h para obtener el compuesto del título (191 mg, 95 %). **LCMS:** m/z = 352,1 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparación de 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (190 mg, 0,5413 mmoles) se redujo con polvo de zinc (281 mg, 4,33 mmoles) y cloruro de amonio (460 mg, 8,66 mmoles) en THF/agua (20/5 mL) para obtener el producto del título (90 mg, 52 %).

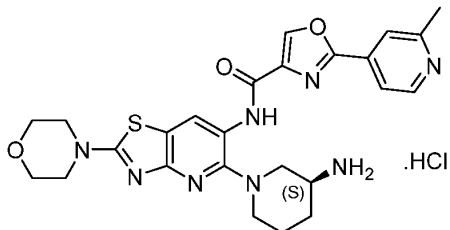
Etapas 3: Preparación de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (85 mg, 0,2647 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (67 mg, 0,328 mmoles) utilizando HATU (149 mg, 0,394 mmoles) y DIPEA (135 mg, 1,050 mmoles) en DMF (5 mL) para proporcionar el compuesto crudo. Este se purificó entonces por medio de TLC preparativa utilizando metanol al 3,5 % en cloroformo para obtener el compuesto del título (81 mg, 34 %).

- 35 **RMN ¹H** (CDCl₃, 300MHz): δ 10,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (dd, 1H), 5,00-4,70 (m, 1H), 3,84-3,81 (t, 4H), 3,76-3,73 (t, 4H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 4H). **LCMS:** 100 %, m/z = 508,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 90,17 %.

Ejemplo 120

hidrocloruro de (S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



5 **Etapla 1: Preparación de (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto dla etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,66 moles) se substituyó por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (199 mg, 0,99 mmoles) utilizando carbonato de potasio (276 mg, 1,99 mmoles) y THF (10 mL) para proporcionar el producto crudo el cual se tomó como tal para el siguiente etapa.

10 **Etapla 2: Preparación de (S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, el (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo crudo se redujo con polvo de zinc (338 mg, 5,1724 mmoles) y cloruro de amonio (553 mg, 10,344 mmoles) en THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para obtener el compuesto del título (180 mg, 64,48 %). **LCMS:** m/z = 435,4 (M+1)⁺.

15 **Etapla 3: Preparación de (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo**

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (450 mg, 0,464 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (296 mg, 1,4547 mmoles) utilizando HATU (479 mg, 1,2607 mmoles) y DIPEA (501 mg, 3,8793 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (400 mg, 66,66 %). **LCMS:** m/z = 621,4 (M+1)⁺.

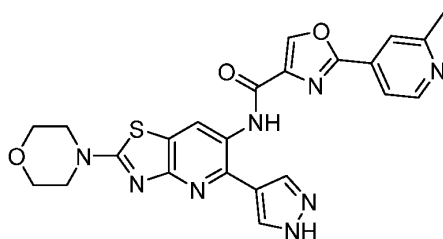
20 **Etapla 4: Preparación de hidrocloruro de (S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 0,6451 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para obtener el compuesto del título (100 mg, 94,33 %).

30 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,85-8,83 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, 1H), 3,75-3,73 (m, 5H), 3,42-3,39 (m, 4H), 3,16-3,04 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H). **LCMS:** 86,06 %, m/z = 521,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,61 %.

Ejemplo 121

2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



35

Etapla 1: Preparación de 4-(6-nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto dla etapa 4 del ejemplo 20) (250 mg, 0,833 mmoles) se acopló con 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (579 mg, 2,083 mmoles) utilizando yoduro de sodio (375 mg, 2,5 mmoles), carbonato de potasio (345 mg, 2,5 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (304 mg, 0,4166 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (5/1 mL) para obtener el compuesto del título (150 mg, 43,35 %). **LCMS:** m/z = 417,15 (M+1)⁺.

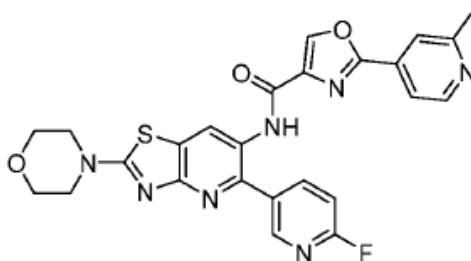
Etapla 2: Preparación de 2-morfolino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(6-nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (150 mg, 0,360 mmoles) se redujo con polvo de zinc (188 mg, 2,8846 mmoles) y cloruro de amonio (308 mg, 5,769 mmoles) en THF/agua (5/1 mL) para obtener el producto crudo (110 mg, 79,23 %). **LCMS:** m/z = 387,2 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 2-morfolino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-amina (130 mg, 0,336 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (103 mg, 0,505 mmoles) utilizando HATU (166 mg, 0,4378 mmoles) y DIPEA (174 mg, 1,347 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el producto acoplado seguido por la desprotección utilizando metanol/MeOH HCl (2/5 mL) para obtener el compuesto del título (75 mg, 67,56 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13,0 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20-8,00 (s amplio, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,78 (d, 1H), 3,76-3,64 (m, 8H), 2,60 (s, 3H). **LCMS:** 100 %, m/z = 489,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,64 %.

Ejemplo 122**N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapla 1: Preparación de 4-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto dla etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,666 mmoles) se acopló con ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (234 mg, 1,66 mmoles) utilizando yoduro de sodio (299 mg, 1,99 mmoles), carbonato de potasio (276 mg, 1,99 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (243 mg, 0,333 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (5/1 mL) para obtener el compuesto del título (152 mg, 63,33 %).

Etapla 2: Preparación de 5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (152 mg, 0,4210 mmoles) se redujo con polvo de zinc (220 mg, 3,368 mmoles) y cloruro de amonio (360 mg, 6,736 mmoles) en THF/agua (5/1 mL) para obtener el producto crudo (150 mg). **LCMS:** m/z = 331,9 (M+1)⁺.

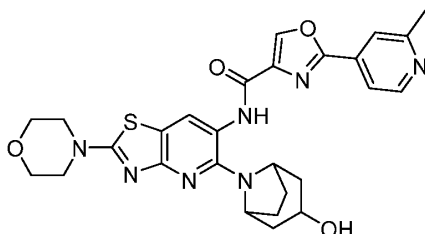
Etapla 3: Preparación de N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina cruda (150 mg, 0,4531 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (138 mg, 6,797 mmoles) utilizando HATU (223 mg, 0,589 mmoles) y DIPEA (234 mg, 1,812 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (110 mg, 47 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,4 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, 1H), 8,589-8,582 (d, 1H), 8,427 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74-7,73 (d, 1H), 3,76-3,75 (t, 4H), 3,67-3,66 (t, 4H), 2,58 (s, 3H). **LCMS**: 79,07%, m/z = 518,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,64 %.

Ejemplo 123

5 **N-(5-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**



Etap 1: Preparación de 8-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

10 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto dila etapa 4 del ejemplo 20) (300 mg, 1 mmol) se sustituyó por hidrocloreto de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (195 mg, 1,2 mmoles) utilizando carbonato de potasio (552 mg, 4 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (360 mg, 92,3 %). **LCMS**: m/z = 392,1 (M+1)⁺.

Etap 2: Preparación de 8-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

15 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, el 8-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (350 mg, 0,8951 mmoles) se redujo con polvo de zinc (468 mg, 7,161 mmoles) y cloruro de amonio (766 mg, 14,321 mmoles) en THF/agua (10/2 mL) para obtener el compuesto del título (280 mg, 86,68 %). **LCMS**: m/z = 362,1 (M+1)⁺.

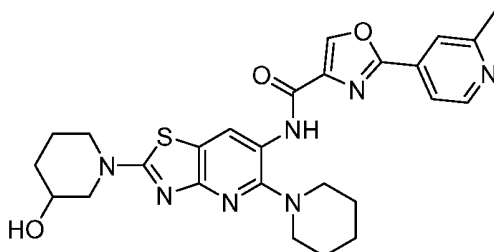
Etap 3: Preparación de N-(5-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el 8-(6-amino-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (100 mg, 0,2770 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (85 mg, 0,4155 mmoles) utilizando HATU (136 mg, 0,3601 mmoles) y DIPEA (143 mg, 1,108 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (120 mg, 79,47 %).

25 **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,52 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73-7,72 (s, 1H), 4,568-4,563 (d, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,74-3,72 (t, 4H), 3,58-3,55 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H), 1,94-1,93 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H). **LCMS**: 100 %, m/z = 548,5 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,67 %.

Ejemplo 124

N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



30

Etap 1: Preparación de 6-bromo-5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, la 3,5-dibromo-6-cloropiridin-2-amina (3 g, 10,489 mmoles) se cicló utilizando etil xantato de potasio (3 g, 18,881 mmoles) en DMF (50 mL) a 155 °C durante 3 h para proporcionar el producto del título (2,95 g, 100 %). **LCMS**: m/z = 280,8 (M-1)⁺.

35

Etapla 2: Preparación de 6-bromo-5-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 1, el 6-bromo-5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-tiol (3 g, 10,676 mmoles) se metiló utilizando carbonato de potasio (2,94 g, 21,352 mmoles) y yoduro de metilo (2,29 g, 16,014 mmoles) en acetato de etilo (100 mL) para proporcionar el compuesto del título (3,16 g, 100 %). **LCMS:** m/z = 296,7 (M+1)⁺.

Etapla 3: Preparación de 2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-clorotiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 6-bromo-5-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-b]piridina (500 mg, 1,689 mmoles) se sustituyó por hidrocloreuro de 3-(benciloxi)piperidina (322 mg, 1,689 mmoles) utilizando carbonato de potasio (932 mg, 6,756 mmoles) y THF (5 mL) a 85 °C durante 14 h para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por medio del uso de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 y el compuesto se eluyó utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 37,8 %). **LCMS:** m/z = 438,2 (M)⁺.

Etapla 4: Preparación de 2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 6, la 2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-clorotiazol[4,5-b]piridina (280 mg, 0,639 mmoles) se sustituyó utilizando piperidina (1 mL) en THF (1 mL) a 125 °C durante 14 h para obtener el producto crudo (280 mg). **LCMS:** m/z = 489,1 (M+2)⁺.

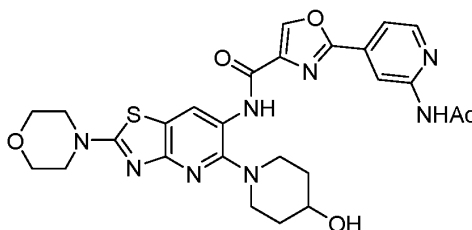
Etapla 5: Preparación de N-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

A la solución de 2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (50 mg, 0,102 mmoles), 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (31 mg, 0,154 mmoles) (producto intermedio 23) y fosfato de potasio (65 mg, 0,306 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó yoduro de cobre (2 mg, 0,01 mmoles) y trans-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (5 mg, 0,030 mmoles) y se calentó a 110 °C durante 14 h. El solvente se retiró por destilación y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (40 mg, 64,5 %). **LCMS:** m/z = 610,3 (M+1)⁺.

Etapla 6: Preparación de N-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (200 mg, 0,328 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (5 mL) y tolueno (1 mL) a 110 °C durante 14 h para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (50 mg, 29,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,25 (s, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,14-3,10 (t, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,92-1,58 (m, 11H). **LCMS:** 96,10 %, m/z = 520,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,47 %.

Ejemplo 125**2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

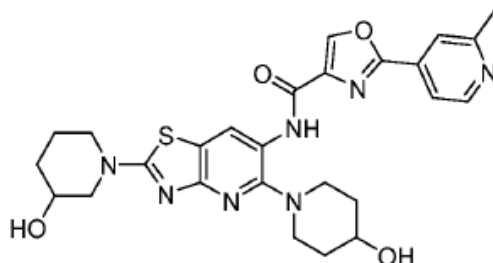
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 3 del ejemplo 85) (155 mg, 0,3452 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 20) (106 mg, 0,4315 mmoles) utilizando HATU (197 mg, 0,5188 mmoles) y DIPEA (179 mg, 1,3835 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto crudo seguido por la desprotección utilizando TBAF/THF (1/10 mL) para obtener el compuesto del título (42 mg, 46 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,10 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,42-7,41 (d, 1H), 7,33-7,32 (d, 1H), 7,07-7,06 (d, 1H), 3,18 (s, 4H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,09-3,01 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H),

2,00-1,87 (m, 4H). **LCMS:** 96,40 %, m/z = 564,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,95 %.

Ejemplo 126

N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



5

Etapa 1: Preparación de 1-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 3 del ejemplo 125) (200 mg, 0,456 mmoles) se sustituyó por 4-hidroxipiperidina (56 mg, 0,547 mmoles) utilizando carbonato de potasio (126 mg, 0,912 mmoles) y DMF (5 mL) a 150 °C durante 5 h para proporcionar el producto crudo (250 mg). **LCMS:** m/z = 505,3 (M+2)⁺.

10

Etapa 2: Preparación de 2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (250 mg, 0,496 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (149 mg, 0,992 mmoles), imidazol (50 mg, 0,744 mmoles) y DMAP (60 mg, 0,496 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 2 h para obtener el producto crudo (306 mg).

15

Etapa 3: Preparación de N-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 125, la 2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (306 mg, 0,495 mmoles) se acopló con 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,595 mmoles) (producto intermedio 23) utilizando fosfato de potasio (314 mg, 1,485 mmoles), yoduro de cobre (10 mg, 0,049 mmoles) y trans-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21 mg, 0,148 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) a 110 °C durante 14 h y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (300 mg, 84,2 %).

20

25

Etapa 4: Preparación de N-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (150 mg, 0,202 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (1/1 mL) para obtener el compuesto crudo (120 mg). **LCMS:** m/z = 626,4 (M+1)⁺.

30

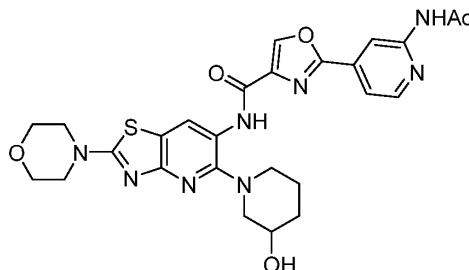
Etapa 5: Preparación de N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(2-(3-(benciloxi)piperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,191 mmoles) se desprotegió utilizando TFA (5 mL) y tolueno (1 mL) a 110 °C durante 1 h para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 39,2 %).

35

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,76(s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 5,09-5,08 (d, 1H), 4,90-4,89 (d, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 3H), 3,21-3,11 (m, 4H), 2,89-2,86 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,53-1,23 (m, 2H). **LCMS:** 81,88 %, m/z = 536,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,31 %.

40

Ejemplo 127**2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida****5 Etapa 1: Preparación de 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol**

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 43, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (500 mg, 1,66 moles) se sustituyó utilizando piperidin-3-ol (202 mg, 1,99 mmoles) utilizando carbonato de potasio (691 mg, 4,99 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 2 h para obtener el compuesto del título (500 mg, 83,33%). **LCMS:** m/z = 366,2 (M+1)⁺.

10 Etapa 2: Preparación de 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(2-morfolino-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (300 mg, 0,8219 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (185 mg, 1,232 mmoles) e imidazol (111 mg, 1,643 mmoles) y DMAP (20 mg, 0,1643 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 0,5 h para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (350 mg, 89,74 %). **LCMS:** m/z = 480,2 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparación de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (400 mg, 0,8333 mmoles) se redujo con polvo de zinc (435 mg, 6,66 mmoles) y cloruro de amonio (713 mg, 13,3 mmoles) en THF/agua (10/2 mL) para obtener el compuesto del título (290 mg, 77,33%). **LCMS:** m/z = 451,0 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparación de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,222 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 20) (82 mg, 0,332 mmoles) utilizando HATU (108 mg, 0,288 mmoles) y DIPEA (115 mg, 0,888 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto crudo del título (132 mg, 88 %). **LCMS:** m/z = 679,5 (M+1)⁺.

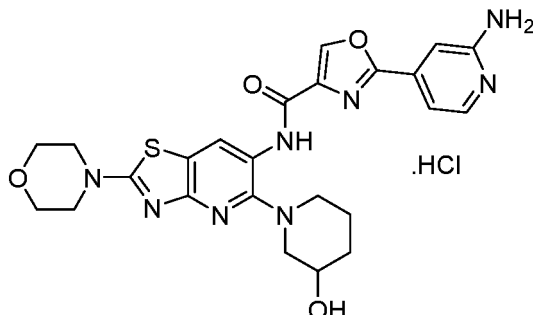
30 Etapa 5: Preparación de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida (132 mg, 0,1946 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (3 mL) para obtener el compuesto del título (20 mg, 18,34 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,81 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, 1H), 7,66-7,65 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,58 (s, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,14-3,11 (d, 1H), 2,72-2,60 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,40-1,20 (m, 1H). **LCMS:** 49,65 %, m/z = 565,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,43 %.

Ejemplo 128

hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



5 Etapa 1: Preparación de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 3 del ejemplo 128) (100 mg, 0,222 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 21) (68 mg, 0,333 mmoles) utilizando HATU (109 mg, 0,288 mmoles) y DIPEA (114 mg, 0,888 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (120 mg, 85,71 %). **LCMS:** m/z = 637,4 (M+1)⁺.

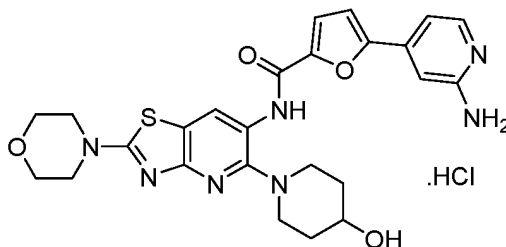
Etapa 2: Preparación de hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,188 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico/metanol (5/2 mL) para obtener el compuesto del título (20 mg, 37,73 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,27 (d, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 6H). **LCMS:** 93,20 %, m/z = 523,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,01 %.

Ejemplo 129

hidrocloruro de 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida

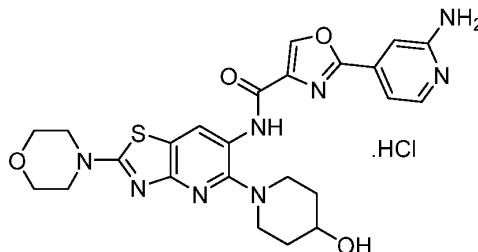


Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 3 del ejemplo 85) (155 mg, 0,3452 mmoles), se acopló con ácido 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-carboxílico (producto intermedio 22) (106 mg, 0,4315 mmoles) utilizando HATU (197 mg, 0,5188 mmoles) y DIPEA (179 mg, 1,3835 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (50 mg, 55 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ 8,58 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 3,88-3,78 (m, 12H), 2,04-1,81 (m, 5H). **LCMS:** 99,14 %, m/z = 522,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,06 %.

Ejemplo 130

hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

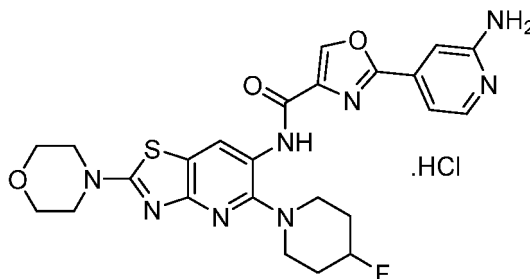


- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 3 del ejemplo 85) (100 mg, 0,222 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 21) (50 mg, 0,244 mmoles) utilizando HATU (126 mg, 0,333 mmoles) y DIPEA (114 mg, 0,888 mmoles) en DMF (3 mL) para obtener el compuesto crudo seguido por la desprotección utilizando HCl metanólico/MeOH (2/1 mL) para obtener el compuesto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (27 mg, 31 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,868-8,864 (d, 1H), 8,05-8,03 (d, 1H), 7,687-7,684 (d, 1H), 7,53-7,50 (dd, 1H), 3,87-3,84 (t, 4H), 3,73 (s, 4H), 3,54-3,33 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H). **LCMS**: 99,56 %, m/z = 523,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,24 %.

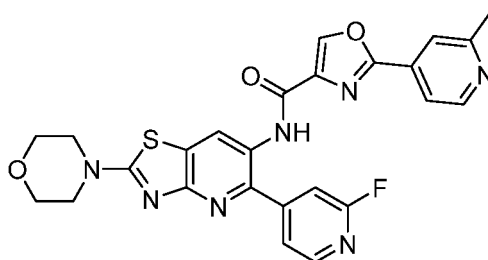
Ejemplo 131

hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en el ejemplo 45, la 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina (producto dla etapa 2 del ejemplo 98) (70 mg, 0,2 mmoles) se acopló con ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (producto intermedio 20) (62 mg, 0,24 mmoles) utilizando HATU (100 mg, 0,27 mmoles) y DIPEA (110 mg, 0,83 mmoles) en DMF (0,3 mL) para proporcionar el producto crudo seguido por la desprotección utilizando HCl/MeOH (0,5/2 mL) para obtener el compuesto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa y se trató con metanol/éter HCl (0,5/0,5 mL) para obtener el compuesto del título (30 mg).

RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, 1H), 7,64-7,63 (d, 1H), 7,50-7,06 (dd, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,73-3,70 (t, 4H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,24-3,23 (m, 5H), 2,30-2,20 (m, 4H). **LCMS**: 58,28 %, m/z = 525,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,31 %.

Ejemplo 132**N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 4-(5-cloro-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (producto de la etapa 4 del ejemplo 20) (200 mg, 0,666 mmoles) se acopló con ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (223 mg, 1 mmol) utilizando yoduro de sodio (200 mg, 1,3 mmoles), carbonato de potasio (276 mg, 2 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0,067 mmoles) en 1,2-dimetoxietano/agua (1/0,2 mL) para obtener el compuesto del título (100 mg).

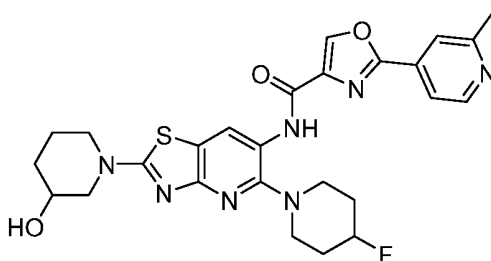
10 Etapas 2: Preparación de 5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-6-nitrotiazol[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (90 mg, 0,25 mmoles) se redujo con polvo de zinc (130 mg, 1,99 mmoles) y cloruro de amonio (212 mg, 3,98 mmoles) en THF/agua (2/1 mL) para obtener el producto del título (70 mg). **LCMS:** m/z = 332,3 (M+1)⁺.

15 Etapas 3: Preparación de N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

- Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-amina cruda (70 mg, 0,21 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (52 mg, 0,25 mmoles) utilizando HATU (104 mg, 0,27 mmoles) y DIPEA (110 mg, 0,84 mmoles) en DMF (0,3 mL) para obtener el compuesto del título (100 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,40 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 2,56 (s, 3H). **LCMS:** 100 %, m/z = 518,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,41 %.

Ejemplo 133**25 N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapas 1: Preparación de 1-(6-bromo-5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-ol**

- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 6, la 6-bromo-5-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 2 del ejemplo 125) (1 g, 3,370 mmoles) se sustituyó utilizando 3-hidroxipiperidina (510 mg, 5,06 mmoles) en THF (10 mL) a 100 °C durante 5 h para obtener el producto crudo (280 mg). El producto crudo se purificó por medio del uso de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 y el compuesto se eluyó utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 94 %).

35

Etapla 2: Preparación de 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 41, el 1-(6-bromo-5-clorotiazol[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-ol (1 g, 2,865 mmoles) se protegió utilizando cloruro de TBDMS (863 mg, 5,73 mmoles), imidazol (292 mg, 4,297 mmoles) y DMAP (350 mg, 2,865 mmoles) en DMF (5 mL) a TA durante 1 h para obtener el compuesto del título (1,3 g, 100 %). **LCMS:** m/z = 464,2 (M+2)⁺.

Etapla 3: Preparación de 1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazol[4,5-b]piridina (500 mg, 1,082 mmoles) se substituyó por 4-hidroxipiperidina (162 mg, 1,623 mmoles) utilizando carbonato de potasio (298 mg, 2,164 mmoles) y DMF (1 mL) a 160 °C durante 14 h para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por medio del uso de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 y el compuesto se eluyó utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 35 %). **LCMS:** m/z = 527,2 (M+2)⁺.

Etapla 4: Preparación de 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 59, el 1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (200 mg, 0,378 mmoles) se fluoró utilizando DAST (0,2 mL) en DCM (5 mL) a -20 °C durante 1 h. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (120 mg). **LCMS:** m/z = 529,3 (M)⁺.

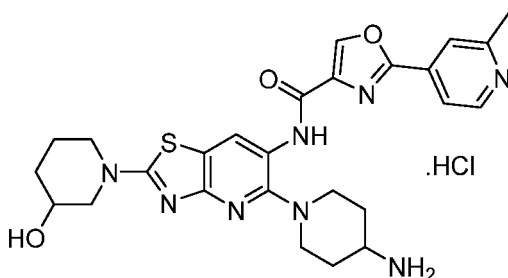
Etapla 5: Preparación de N-(2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 125, la 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridina (120 mg, 0,226 mmoles) se acopló con 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (60 mg, 0,294 mmoles) (producto intermedio 23) utilizando fosfato de potasio (143 mg, 0,678 mmoles), yoduro de cobre (4 mg, 0,022 mmoles) y trans-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (10 mg, 0,067 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) a 110 °C durante 14 h y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto crudo (100 mg). **LCMS:** m/z = 652,4 (M+1)⁺.

Etapla 6: Preparación de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la N-(2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,153 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) y metanol (1 mL) a TA durante 0,5 h para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (24 mg, 29,2 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 9,83 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, 1H), 5,00-4,75 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 4H), 2,00-1,99 (m, 3H), 1,69-1,64 (m, 2H). **LCMS:** 93,92 %, m/z = 538,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,18 %.

Ejemplo 134**hidrocloruro de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

Etapla 1: Preparación de (1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazol[4,5-b]piridina (producto dla etapa 2 del ejemplo 134) (500 mg, 1,082 mmoles) se sustituyó por piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (324 mg, 1,623 mmoles) utilizando carbonato de potasio (298 mg, 2,164 mmoles) y DMF (1 mL) a 150 °C durante 14 h para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por medio del uso de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 y el compuesto se eluyó utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 14,7 %). **LCMS:** m/z = 628,4 (M+2)⁺.

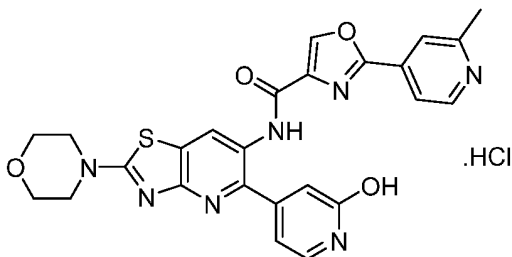
Etapla 2: Preparación de (1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)tiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 125, el (1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,159 mmoles) se acopló con 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (42 mg, 0,207 mmoles) (producto intermedio 23) utilizando fosfato de potasio (101 mg, 0,477 mmoles), yoduro de cobre (3 mg, 0,015 mmoles) y trans-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (7 mg, 0,047 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) a 110 °C durante 14 h y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto crudo (100 mg).

Etapla 3: Preparación de hidrocloreto de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las condiciones de reacción similares a aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)tiazol[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,153 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) y metanol (1 mL) a TA durante 0,5 h para proporcionar el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (20 mg, 28,1 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ 8,96-8,92 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,60-8,58 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 5H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,17-3,09 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 7H), 2,35-2,20 (m, 2H). **LCMS:** 98,18 %, m/z = 535,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,08 %.

Ejemplo 135**hidrocloreto de N-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**

La solución de N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (ejemplo 133) (100 mg, 0,19 mmoles) en HCl metanólico (10 mL) se agitó a TA durante 1 h y el solvente se retiró por destilación. El producto crudo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa y se trató con HCl metanólico para obtener el compuesto del título (50 mg).

RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ 8,91-8,88 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48-8,46 (d, 1H), 7,83-7,80 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, 1H), 3,88 (s, 8H), 2,91 (s, 3H). **LCMS:** 100 %, m/z = 516,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,02 %.

Ensayo Bioquímico de IRAK-4

Los compuestos se ensayaron para determinar su potencial para inhibir la enzima IRAK-4 en un ensayo de TR-FRET utilizando la cinasa IRAK-4 recombinante de Millipore, EEUU. El tampón de ensayo fue Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, MnCl₂ 3 mM y Tween20 al 0,01%. Se utilizaron 5 ng de cinasa IRAK-4 para el ensayo. Después de la incubación previa de la enzima con el compuesto de ensayo durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó una mezcla de sustrato que contenía Histona Biotinilada H3 100 nM (Millipore, EEUU) y ATP 20 μM (Sigma, EEUU) y la reacción se incubó durante 30 minutos. Después de la incubación, la reacción se detuvo por medio de la adición de una mezcla de detención que contenía EDTA 40 mM, 1 nM del

anticuerpo Europio-Anti-Fosfo-Histona H3 (Ser10) (Perkin Elmer, EEUU) y Alofococianina-Estreptavidina 20 nM SureLight (Perkin Elmer, EEUU). La emisión de fluorescencia a 615 nm y 665 nm se midió a una excitación de 340 nm y el porcentaje de inhibición se estimó a partir de la relación de las intensidades de fluorescencia $[(F665/F615)*10.000]$. Los compuestos se cribaron inicialmente en concentraciones 1 μ M y 10 μ M y los compuestos potentes (>50 % de inhibición a 1 μ M) se tomaron para los estudios de respuesta a la dosis. Los valores CI_{50} se estimaron por medio del ajuste de los datos de respuesta a la dosis con la respuesta de dosis sigmoide (pendiente variable), programa de ajuste de curva utilizando el software GraphPad Prism versión 6.01.

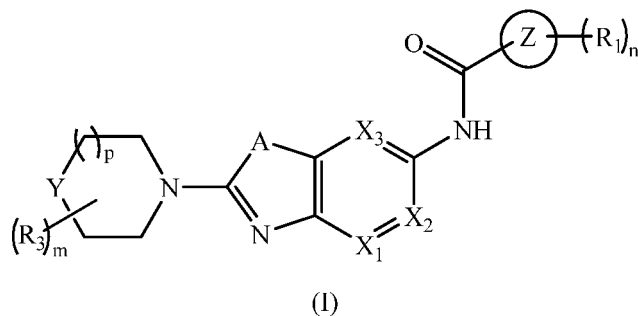
Los compuestos de la presente invención se cribaron en el ensayo mencionado anteriormente y los resultados (CI_{50}) se resumen en la tabla 1. Los valores CI_{50} de los compuestos de los ejemplos se exponen a continuación en donde "A" se refiere a un valor CI_{50} menor de o igual a 50 nM, "B" se refiere a rangos de valores CI_{50} de 50,01 nM a 100 nM y "C" se refiere a un valor CI_{50} mayor de 100 nM.

Tabla 1: Valores CI_{50} para la actividad de IRAK4 de los compuestos seleccionados.

Grupo	No. de Ejemplo
A	3, 5, 7-8, 10-14, 16, 20-27, 29, 32-41, 43-45, 47, 50-67, 69-78, 80, 82-102, 104, 110-111, 113-131 y 133-134.
B	4, 6, 9, 42, 68 y 79
C	17, 28, 30-31, 46, 48, 81, 103, 105-109 y 112

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en donde,

X_1 y X_3 son independientemente CH o N; X_2 es CR_2 o N; con la condición de que uno y no más de uno de X_1 , X_2 o X_3 sea N;

A es O o S;

Y es $-CH_2-$ u O;

10 el anillo Z es arilo o heterociclilo;

R_1 , en cada aparición, es independientemente halo o heterociclilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es alquilo, alcoxi, aminoalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o $-NR_aR_b$;

R_2 es hidrógeno, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o $-NR_aR_b$; en donde el sustituyente es alquilo, amino, halo o hidroxilo;

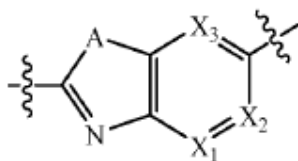
15 R_3 , en cada aparición, es alquilo o hidroxilo;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, acilo o heterociclilo;

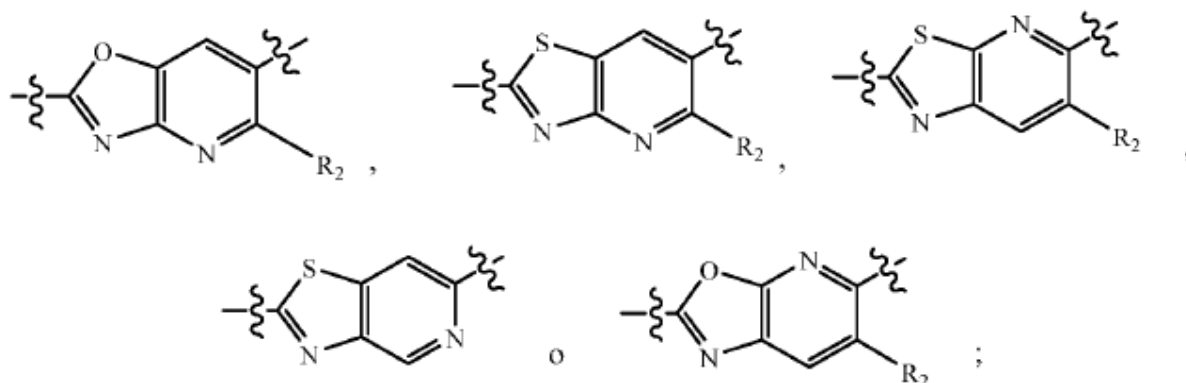
"m" y "n" son independientemente 0, 1 o 2;

"p" es 0 o 1.

20 2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo



es

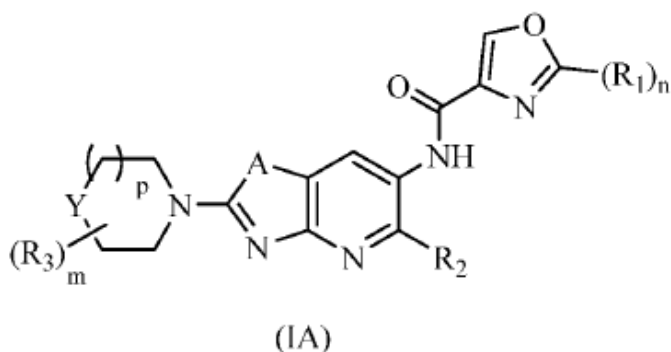


en donde R₂ es como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el anillo Z es arilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros.

- 5 4. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde el anillo Z es un grupo arilo o heterociclilo seleccionado de fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1H-tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, azetidinilo, oxetanilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxanilo, dioxidotiomorfolinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo o azabiciclo[3.2.1]octanilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o -NR_aR_b; y R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo o acilo.
- 10

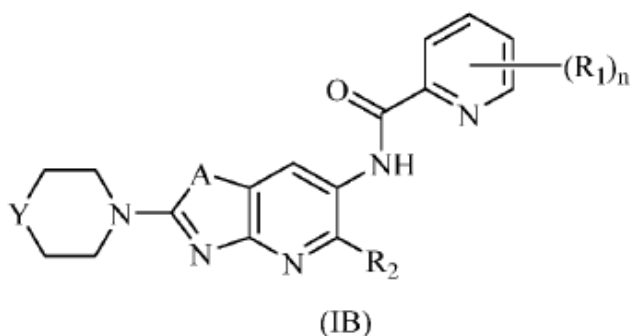
5. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, es un compuesto de la fórmula (IA):



- 15 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde A, Y, R₁, R₂, R₃, "m", "p" y "n" son los mismos que aquellos definidos en la reivindicación 1.

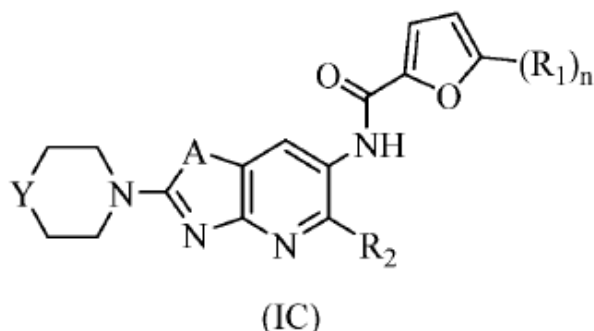
6. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 es un compuesto de la fórmula (IB):



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde A, Y, R₁, R₂ y "n" son los mismos que aquellos definidos en la reivindicación 1.

7. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, es un compuesto de la fórmula (IC)



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en donde A, Y, R₁, R₂ y "n" son los mismos que aquellos definidos en la reivindicación 1.

8. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 6, en donde R₂ es hidrógeno.

9. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6 o 7, en donde R₂ es heterociclilo sustituido opcionalmente seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azetidinilo, pirazolilo, furanilo o azabicyclo[3.2.1]octanilo; en donde el sustituyente es hidroxilo, halo, alquilo o amino.

10. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6 o 7, en donde R₂ es cicloalquilo.

11. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R₁ es heterociclilo sustituido opcionalmente; en donde el sustituyente es alquilo, alcoxi, aminoalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo o -NR_aR_b; R_a y R_b son independientemente hidrógeno o acilo.

12. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 11, en donde R₁ es piridilo, pirazolilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

13. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 o 6, en donde R₁ es halo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

No. de Ejemplo	Nombre IUPAC
1.	6'-amino-N-(2-morfolinoxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
2.	hidrocloruro de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolinoxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
3.	hidrocloruro de N-(5-ciclopropil-2-morfolinoxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
4.	hidrocloruro de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
5.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
6.	N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
7.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
8.	6-cloro-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
9.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;

No. de Ejemplo	Nombre IUPAC
10.	2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
11.	(S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-ilamino)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
12.	6'-amino-N-(2-morfolinooxazol[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
13.	6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
14.	6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
15.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
16.	6'-amino-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
17.	N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
18.	3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
19.	2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
20.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
21.	N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
22.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
23.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
24.	N-(2,5-dimorfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
25.	N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
26.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
27.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
28.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
29.	2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
30.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
31.	2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
32.	2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
33.	2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
34.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
35.	2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
36.	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
37.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
38.	(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

No. de Ejemplo	Nombre IUPAC
39.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
40.	(R)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
41.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
42.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
43.	(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
44.	(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
45.	(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
46.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
47.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
48.	hidrocloruro de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
49.	hidrocloruro de N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
50.	hidrocloruro de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
51.	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
52.	hidrocloruro de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
53.	N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
54.	2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
55.	2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
56.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
57.	2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
58.	2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
59.	(S)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
60.	2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
61.	2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-

No. de Ejemplo	Nombre IUPAC
	carboxamida;
62.	(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
63.	(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
64.	(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
65.	(S)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
66.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
67.	(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
68.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
69.	N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
70.	(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
71.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
72.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
73.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
74.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
75.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;
76.	N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
77.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
78.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
79.	(S)-N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
80.	N-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
81.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida;
82.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
83.	(S)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
84.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-

No. de Ejemplo	Nombre IUPAC
	4-carboxamida
85.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
86.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
87.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
88.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
89.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
90.	5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
91.	N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
92.	hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
93.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
94.	(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
95.	(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
96.	(S)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida
97.	N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida
98.	hidrocloruro de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida
99.	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
100.	N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
101.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
102.	N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
103.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinoxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
104.	N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinoxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
105.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinoxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
106.	N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinoxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-

No. de Ejemplo	Nombre IUPAC
	il)oxazol-4-carboxamida;
107.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
108.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida;
109.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
110.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
111.	5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
112.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
113.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
114.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
115.	(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
116.	N-(5-(furan-3-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
117.	N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
118.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
119.	N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
120.	(S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
121.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
122.	N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
123.	N-(5-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
124.	N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
125.	2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
126.	N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
127.	2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
128.	hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-

No. de Ejemplo	Nombre IUPAC
	b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
129.	hidrocloruro de 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)furan-3-carboxamida;
130.	hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
131.	hidrocloruro de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
132.	N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
133.	N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
134.	hidrocloruro de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e
135.	hidrocloruro de N-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-morfolinotiazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 15. Una composición farmacéutica, que comprende por lo menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad o afección mediado por IRAK4.
- 10 18. Un compuesto para uso según la reivindicación 17, en donde el trastorno o enfermedad o afección mediado por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastorno inflamatorio, enfermedad autoinmune, trastorno metabólico, trastorno hereditario, enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, afección asociada con la muerte celular, trastorno óseo destructivo, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática y trastorno cardiovascular.
- 15 19. Un compuesto para uso según la reivindicación 18, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un tumor sólido, tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, estómago, vagina, ovarios, tumores gástricos, mama, vejiga, colon, próstata, páncreas, pulmones, cuello uterino, testículos, piel, huesos o tiroides; sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, un tumor de cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, neoplasia, adenoma, adenocarcinoma,
- 20 20. Un compuesto para uso según la reivindicación 18, en donde el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis primaveral, rinitis alérgica, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celiaca idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple,
- 30 21. Un compuesto para uso según la reivindicación 18, en donde el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis primaveral, rinitis alérgica, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celiaca idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, fibrosis pulmonar intersticial, artritis
- 35 22. Un compuesto para uso según la reivindicación 18, en donde el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis primaveral, rinitis alérgica, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celiaca idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, fibrosis pulmonar intersticial, artritis

psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (por ejemplo, que incluye síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, enfermedad renal de leptospirosis, glaucoma, enfermedad retinal, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, atrofia muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retardo de crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxis, fibrosis, gastritis, gastroenteritis, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular en conjunción con esclerosis sistémica, miositis de cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo de injerto crónico, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, colitis ulcerativa, vasculitis, vulvitis, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitíligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis bullosa adquirida, gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, Síndrome Periódico Asociado con la Criopirina (CAPS) y osteoartritis.