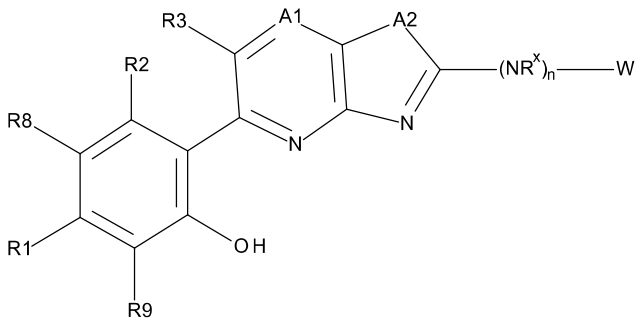
COMPUESTOS HETEROARILO BICÍCLICOS FUSIONADOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE NLRP3

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero, y en particular, a compuestos que modulan la inhibición de NLRP3.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula Ic



Ic

en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O–, –NH–, –NCH_3– o –S–;

R^1 es H, halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, alcoxi, cicloalquilo o alquilsulfonilo;

R^9 es H, alquilo, halo o ciano;

o R^1 y R^9 forman un cicloalquilo o heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un único heteroátomo O;

R^2 es H, halo, alquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y R^3 es H, halo o alquilo, en el que al menos uno de R^2 y R^3 no es H;

R^8 es H o halo;

R^{10} se selecciona de H, alquilo, acetilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialquilalquilo, ciano, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y NR'R'', en el que R' y R''

se seleccionan independientemente de H y alquilo, o R' y R'' y el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo que contiene N de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con -OH o un anillo lactama de 5 miembros;

n puede ser 0 o 1;

R^X es H, alquilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo;

W se selecciona de

un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, halo, alquilo, alcoxialquilo, alquilamino, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, ciano, haloalquilo, alquiléster, alquilsulfona, cicloalquilo, heterociclo que comprende un único heteroátomo O, cicloalquilo sustituido con -OH, cicloalquilo-CH_2- sustituido con -OH, un heteroarilo de 6 miembros sustituido con alcoxi y un heteroarilo de 5 miembros con 2 heteroátomos N,

un heterociclo de 4 a 6 miembros-CH_2- que comprende hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con alquilo,

un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, alquilamino y dialquilamino,

un cicloalquilo de 4 miembros-CH_2- opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y alquilo, y

un heteroarilo de 5 miembros-CH_2- que comprende 2 heteroátomos N;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El inflamasoma proteína 3 que contiene dominios de pirina (NLRP3), de la familia de receptores tipo NOD (NLR) es un componente del proceso inflamatorio y su actividad aberrante es patogénica en trastornos hereditarios tales como los síndromes periódicos

asociados a criopirina (CAPS) y enfermedades complejas tales como la esclerosis múltiple, diabetes de tipo 2, enfermedad de Alzheimer y ateroesclerosis.

NLRP3 es una molécula de señalización intracelular que detecta muchos factores derivados de patógenos, ambientales y derivados del huésped. Después de la activación, NLRP3 se une a la proteína similar a mancha asociada a apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasa (ASC). ASC luego se polimerisa para formar un gran agregado conocido como una mancha de ASC. A su vez, ASC polimerizado interactúa con la proteasa cisteína caspasa-1 para formar un complejo denominado el inflamasoma. Esto da como resultado la activación de caspasa-1, que escinde las formas precursoras de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18 (denominadas pro-IL-1β y pro-IL-18, respectivamente) para de este modo activar estas citocinas. La caspasa-1 también media un tipo de muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. La mancha de ASC puede, además, reclutar y activar la caspasa-8, que puede procesar la pro-IL-1β y pro-IL-18 y desencadenar la muerte celular apoptótica.

La caspasa-1 escinde la pro-IL-1β y la pro-IL-18 a sus formas activas, que se secretan de la célula. La caspasa-1 activa, además, escinde la gasdermina-D para desencadenar la piroptosis. A través de su control de la vía de muerte celular piroptótica, la caspasa-1 media, además, la liberación de moléculas alarminas tales como IL-33 y la proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1). La caspasa-1, además, escinde IL-1R2 intracelular lo que da como resultado su degradación y permite la liberación de IL-1α. En las células humanas, la caspasa-1 puede, además, controlar el procesamiento y la secreción de IL-37. Una cantidad de otros sustratos de la caspasa-1 tales como los componentes del citoesqueleto y la vía de la glicólisis pueden contribuir a la inflamación dependiente de caspasa-1.

Las manchas de ASC dependientes de NLRP3 se liberan en el medio extracelular donde pueden activar la caspasa-1, inducir el procesamiento de los sustratos de caspasa-1 y propagar la inflamación.

Las citocinas activas derivadas de la activación del inflamasoma NLRP3 son conductores importantes de la inflamación e interactúan con otras vías de citocinas para conformar la respuesta inmunitaria a la infección y a la lesión. Por ejemplo, la señalización de IL-1β induce la secreción de la citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF. IL-1β e IL-18 sinergizan con IL-23 para inducir la producción de IL-17 por los linfocitos CD4 Th17 de memoria y por los linfocitos γ δ T en ausencia del acoplamiento del receptor de linfocitos T. IL-18 e

IL-12, además, sinergizan para inducir la producción de IFN-γ a partir de linfocitos T y células NK, con lo que inducen una respuesta de Th1.

Las enfermedades hereditarias del CAPS, el síndrome de Muckle-Wells (MWS), el síndrome familiar autoinflamatorio inducido por frío (FCAS) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (NOMID) tienen como causa mutaciones con ganancia de funciones en NLRP3, por lo tanto se define NLRP3 como un componente crítico del proceso inflamatorio. NLRP3 se implicó, además, en la patogénesis de una cantidad de enfermedades complejas, que incluyen notablemente trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo 2, ateroesclerosis, obesidad y gota.

Surgió una función para NLRP3 en enfermedades del sistema nervioso central y se demostró, además, que NLRP3 influye en las enfermedades pulmonares. También se ha sugerido que NLRP3 tiene una función en una serie de afecciones del sistema nervioso central, incluyendo la enfermedad de Parkinson (PD), la enfermedad de Alzheimer (AD), la demencia, la enfermedad de Huntington, la malaria cerebral, la lesión cerebral derivada de la meningitis pneumocóccica (Walsh y col, Nature Reviews, 15: 84-97, 2014, y Dempsey y col, Brain. Behav. Immun. 201761: 306-316). También se ha demostrado que NLRP3 desempeña una función en una serie de enfermedades pulmonares, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), el asma (incluyendo el asma resistente a esteroides), la asbestosis y la silicosis (De Nardo y col, Am. J. Pathol., 184: 42-54, 2014 y Kim y col, Am J Respir Crit Care Med. 2017 196(3): 283-97). Además, NLRP3 tiene una función en el desarrollo de las enfermedades hepáticas, la nefropatía y el envejecimiento. Muchas de estas asociaciones se definieron mediante el uso de ratones *Nlrp3*$^{-/-}$, pero, además, existe una nueva percepción acerca de la activación específica de NLRP3 en estas enfermedades. En la diabetes mellitus de tipo 2 (T2D), la deposición del polipéptido amiloide de los islotes en el páncreas activa la señalización de NLRP3 e IL-1β, lo que da como resultado la muerte celular e inflamación.

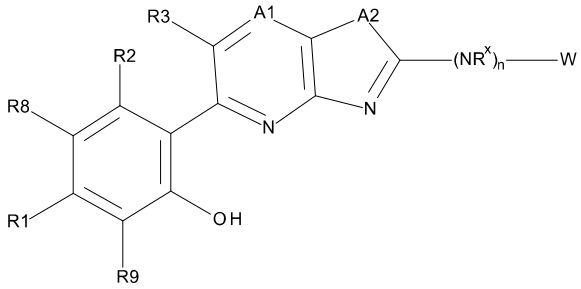
Se ha demostrado que varias moléculas pequeñas inhiben el inflamasoma NLRP3. La gliburrida inhibe la producción de IL-1β en concentraciones micromolares en respuesta a la activación de NLRP3, pero no NLRC4 ni NLRP1. Otros inhibidores de NLRP3 débiles caracterizados previamente incluyen partenolida, 3,4-metilendioxi-β-nitroestireno y dimetilsulfóxido (DMSO), aunque estos agentes tienen potencia limitada y no son específicos.

Los tratamientos actuales para enfermedades relacionadas a NLRP3 incluyen agentes biológicos que se dirigen a IL-1. Estos son el antagonista del receptor de IL-1 recombinante anakinra, el anticuerpo contra IL-1β neutralizante canakinumab y el receptor señuelo de IL-1 soluble rilonacept. Se ha demostrado que estos enfoques son exitosos en el tratamiento de CAPS, y estos agentes biológicos se han utilizado en ensayos clínicos para otras enfermedades asociadas a IL-1β.

Existe una necesidad de proporcionar compuestos con propiedades farmacológicas y/o fisiológicas y/o fisicoquímicas mejoradas y/o aquellos que proporcionan una alternativa útil a compuestos conocidos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula Ic



Ic

en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O–, –NH–, –NCH_3– o –S–;

R^1 es H, halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, alcoxi, cicloalquilo o alquilsulfonilo;

R^9 es H, alquilo, halo o ciano;

o R^1 y R^9 forman un cicloalquilo o heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un único heteroátomo O;

R^2 es H, halo, alquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y R^3 es H, halo o alquilo, en el que al menos uno de R^2 y R^3 no es H;

R^8 es H o halo;

R^{10} se selecciona de H, alquilo, acetilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialquilalquilo, ciano, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y NR'R'', en el que R' y R'' se seleccionan independientemente de H y alquilo, o R' y R'' y el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo que contiene N de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con -OH o un anillo lactama de 5 miembros;

n puede ser 0 o 1;

R^X es H, alquilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo;

W se selecciona de

un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, halo, alquilo, alcoxialquilo, alquilamino, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, ciano, haloalquilo, alquiléster, alquilsulfona, cicloalquilo, heterociclo que comprende un único heteroátomo O, cicloalquilo sustituido con -OH, cicloalquilo-CH_2- sustituido con -OH, un heteroarilo de 6 miembros sustituido con alcoxi y un heteroarilo de 5 miembros con 2 heteroátomos N,

un heterociclo de 4 a 6 miembros-CH_2- que comprende hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con alquilo,

un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, alquilamino y dialquilamino,

un cicloalquilo de 4 miembros-CH_2- opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y alquilo, y

un heteroarilo de 5 miembros-CH_2- que comprende 2 heteroátomos N;

y sales farmacéuticamente aceptables.

El término "acetilo" indica un grupo -C(=O)CH_3.

El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 6 átomos de carbono. En algunos modos de realización, si no se describe de otro modo, el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C_{1-6}) o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C_{1-4}). Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo,

isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo y etilo.

El término "alcoxi" indica un grupo de fórmula -O-R', en el que R' es un grupo alquilo C_{1-6}. Los ejemplos de grupos alcoxi C_{1-6} incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y ter-butoxi. Los grupos alcoxi particulares incluyen metoxi y etoxi.

El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Ejemplos particulares de alcoxialquilo son metoximetilo y metoxietilo.

El término "amino" indica un grupo $-NH_2$.

El término "alquilamino" indica un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino se ha reemplazado por un grupo alquilo. Un ejemplo particular es el metilamino.

El término "alquilaminoalquilo" indica un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilaminoalquilo incluyen metilaminometilo y metilaminoetilo.

El término "dialquilamino" indica un grupo amino en el que dos de los átomos de hidrógeno del grupo amino se han reemplazado por dos grupos alquilo. Un ejemplo particular es el dimetilamino.

El término "dialquilaminoalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo dialquilamino. Ejemplos de dialquilaminoalquilo incluyen (dimetilamino)metilo y (dimetilamino)etilo. Un ejemplo particular es el (dimetilamino)metilo.

El término "aminoalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo amino. Ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo y aminoetilo.

El término "éster" indica un grupo carboxilo que une dos restos enlazados a átomos de carbono. Ejemplos incluyen metoxicarbonilo.

El término "alquiléster" indica un grupo éster en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo éster se ha reemplazado por un grupo alquilo. Ejemplos particulares son 2-metoxi-2-oxo-etilo y 3-metoxi-3-oxo-propilo.

El término "sulfonilo" indica un grupo -$S(O)_2$-.

El término “alquilsulfonilo” indica un grupo de fórmula -S(O)2-R’, en el que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos particulares de grupos alquilsulfonilos particulares incluyen grupos de fórmula -S(O)2-R’, en los que R’ es metilo.

El término "cicloalquilo" indica un hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, no aromático. En algunos modos de realización, a menos que se describa de otro modo, el cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono, de 3 a 6 átomos de carbono o de 3 a 5 átomos de carbono. En algunos modos de realización, el cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, octahidropentalenilo, espiro[3.3] heptanilo y similares. Ejemplos particulares incluyen ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Otros ejemplos particulares incluyen ciclopropilo y ciclohexilo.

El término “ciano” indica un grupo –C≡N.

Los términos "halógeno", "haluro" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son flúor y cloro.

El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} se ha reemplazado por los mismos átomos de halógeno o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. Los ejemplos particulares son difluorometilo, difluoropropilo y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C_{1-6} se ha reemplazado por los mismos átomos de halógeno o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi son difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi y trifluoroetoxi. Los ejemplos particulares son diflurometoxi y trifluorometoxi.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación, indica un sistema de anillos mono- o bicíclicos heterocíclicos aromáticos monovalentes de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el resto de los átomos del anillo son carbono. Los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo,

isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y benzotiofenilo. Un ejemplo particular de un grupo heteroarilo es imidazol

El término "anillo heterociclo" o "heterociclo" indica un sistema de anillos mono- o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados monovalentes de 4 a 10 átomos del anillo, o de 4 a 9 átomos del anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S, en donde el resto de los átomos del anillo son carbono. Los ejemplos de anillos heterociclo saturados monocíclicos son azetidinilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. Ejemplos de anillos heterociclo saturados policíclicos son azaespiroheptanilo, diazaespiroheptanilo, azaespirooctanilo, diazoespirooctanilo, diazaespirononanilo, oxaazaespirooctanilo y oxadiazaespirononanilo. Ejemplos particulares de anillos heterociclo de 4 miembros son azetidinilo y oxetanilo. Ejemplos particulares de anillos heterociclo de 5 miembros son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo. Ejemplos particulares de anillos heterociclo de 6 miembros son piperidilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y piperazinilo. Un ejemplo particular de un anillo heterociclo de 7 miembros es azepanilo. Ejemplos particulares de anillos heterociclo de 8 miembros son azabiciclo[2.2.2]octan-4-ilo y hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-ilo. Ejemplos particulares de anillos heterociclo de 9 miembros son octahidroindolizinilo, octahidropirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, diazaespirononan7-ilo y hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-ilo. Ejemplos particulares de anillos heterociclo de 10 miembros son octahidro-1,7-naftiridin-1-ilo y hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-ilo.

La expresión "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetiletilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Ejemplos particulares son hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroximetiletilo.

El término "anillo lactama" indica una amida cíclica. Ejemplo particular es 2-oxopirrolidin-1-ilo.

El término "oxo" indica un átomo de oxígeno divalente =O.

El término "pirrolidinilalquilo" indica un grupo alquilo, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo pirrolidinilo. Ejemplo de pirrolidinilalquilo es pirrolidinilmetilo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo inconvenientes. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar por la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula I también puede estar presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas en particular de los compuestos de fórmula I son las sales que se forman con ácido fórmico y las sales que se forman con ácido clorhídrico que proporcionan una sal de clorhidrato, diclorhidrato o triclorhidrato.

La abreviatura uM significa micromolar y es equivalente al símbolo µM.

La abreviatura ul significa microlitro y es equivalente al símbolo µl.

La abreviatura ug significa microgramo y es equivalente al símbolo µg.

Los compuestos de fórmula Ic pueden contener varios centros asimétricos y se pueden presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la convención Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

Además, un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que A^2 es –O- o –NH-.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que A^2 es –O-.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que

R^1 es H, halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, alcoxi, cicloalquilo o alquilsulfonilo;

R^9 es H, alquilo, halo o ciano;

o R^1 y R^9 forman un heterociclo de 5 miembros que comprende un único heteroátomo O.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que

R^1 es halo, alquilo, haloalquilo o ciano;

R^9 es H;

o R^1 y R^9 forman un heterociclo de 5 miembros que comprende un único heteroátomo O.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que R^1 es halo o ciano y R^9 es H.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que R^2 es alquilo o alcoxialquilo y R^3 es H.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que R^8 es H.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que R^{10} se selecciona de H, alquilo, acetilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialquilalquilo, ciano, alcoxi, y NR'R'', en la que R' y R'' y el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo que contiene N de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido con –OH, o un anillo lactama de 5 miembros.

Otro modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que R^{10} se selecciona de H, ciano y alcoxi.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que R^{10} es H.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que R^X es H, alcoxialquilo o hidroxialquilo.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que R^X es H.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que W se selecciona de

un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, halo, alquilo, alcoxialquilo, alquilamino, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, un cicloalquilo de 4 miembros, un heterociclo de 4 miembros que comprende 1 heteroátomo de O, un cicloalquilo de 4 miembros sustituido con -OH y un cicloalquilo de 4 miembros-CH_2- sustituido con –OH,

un heterociclo de 4 a 6 miembros-CH_2- que comprende hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con alquilo,

un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con -OH, alquilamino o dialquilamino,

un cicloalquilo de 4 miembros-CH_2- opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y alquilo, y

un heteroarilo de 5 miembros-CH_2- que comprende 2 heteroátomos N.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en el que W se selecciona de

un heterociclo de 6 a 9 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, halo, alquilo e hidroxialquilo,

un heterociclo de 6 miembros-CH_2- que comprende un único heteroátomo N, sustituido por alquilo, y

un cicloalquilo de 5 miembros sustituido con dialquilamino.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que W es un heterociclo de 6 miembros que comprende un único heteroátomo N, sustituido opcionalmente con alquilo u oxo, o tanto alquilo como -OH;

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O– o –NH–;

R^1 es H, halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, alcoxi, cicloalquilo o alquilsulfonilo*;*

R^9 es H, alquilo, halo o ciano;

o R^1 y R^9 forman un heterociclo de 5 miembros que comprende un único heteroátomo O;

R^2 es H, halo, alquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y R^3 es H, halo o alquilo, en el que al menos uno de R^2 y R^3 no es H;

R^8 es H o halo;

R^{10} se selecciona de H, alquilo, acetilalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialquilalquilo, ciano, alcoxi, y NR'R'', en el que R' y R'' y el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo que contiene N de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido con -OH, o un anillo lactama de 5 miembros;

n puede ser 0 o 1;

R^X es H, alcoxialquilo o hidroxialquilo;

W se selecciona de

un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, halo, alquilo, alcoxialquilo, alquilamino, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, un cicloalquilo de 4 miembros, un heterociclo de 4 miembros que comprende un único heteroátomo O, un cicloalquilo de 4 miembros sustituido con -OH y un cicloalquilo de 4 miembros-CH_2- sustituido con –OH,

un heterociclo de 4 a 6 miembros-CH_2- que comprende hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con alquilo,

un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con -OH, alquilamino o dialquilamino,

un cicloalquilo de 4 miembros-CH_2- opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y alquilo, y

un heteroarilo de 5 miembros-CH_2- que comprende 2 heteroátomos N;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O–;

R^1 es halo, alquilo, haloalquilo o ciano;

R^9 es H;

o R^1 y R^9 forman un heterociclo de 5 miembros que comprende un único heteroátomo O;

R^2 es alquilo o alcoxialquilo y R^3 es H;

R^8 es H;

R^{10} se selecciona de H, ciano y alcoxi;

n puede ser 0 o 1;

R^X es H;

W se selecciona de

un heterociclo de 6 a 9 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en el que el número máximo de heteroátomos O es 1, sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, halo, alquilo e hidroxialquilo,

un heterociclo de 6 miembros-CH_2- que comprende un único heteroátomo N, sustituido por alquilo, y

un cicloalquilo de 5 miembros sustituido con dialquilamino;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O–;

R^1 es halo o ciano;

R^9 es H;

R^2 es alquilo o alcoxialquilo y R^3 es H;

R^8 es H;

R^{10} es H;

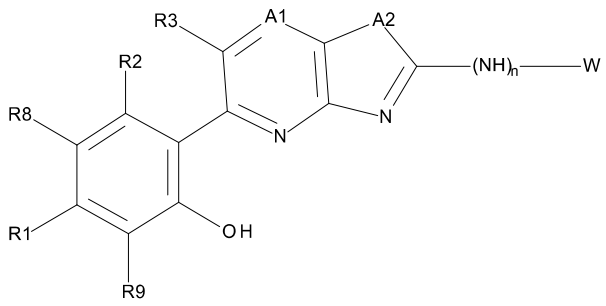
n puede ser 0 o 1;

R^X es H;

W es un heterociclo de 6 miembros que comprende un único heteroátomo N, sustituido opcionalmente con alquilo u oxo, o tanto alquilo como -OH;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib, en el que el compuesto de fórmula Ib es un compuesto de fórmula Ic



Ib.

Los compuestos de fórmula Ib pueden contener diversos centros asimétricos y se pueden presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tal como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Además, un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente

aceptable de los mismos, más en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O–, –NH–, –NCH_3– o –S–;

R^1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, alcoxi o cicloalquilo;

R^9 es H o halógeno;

o R^1 y R^9 forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende un único heteroátomo O;

R^2 es H, halógeno, alquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, y R^3 es H, halógeno o alquilo, en el que al menos uno de R^2 y R^3 no es H;

R^8 es H o halo;

R^{10} se selecciona de

i. H,

ii. alquilo,

iii. hidroxialquilo,

iv. ciano,

v. halógeno

v. haloalquilo,

vi. alcoxi,

vii. haloalcoxi,

viii. un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende 1 o 2 átomos de N opcionalmente sustituido con halo o metilo, o

ix. NR'R'', en la que R' y R'' se seleccionan independientemente de H o alquilo, o R' y R'' y el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterociclo que contiene N de 4 a 6 miembros o un anillo lactama de 5 miembros;

n puede ser 0 o 1;

W es a heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: oxo, -OH, alquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, amino, aminoalquilo, ciano, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido con amino, halógeno, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, éster, haloalquilo, hidroxialquilo, sulfonilo o pirrolidinilalquilo, o

W es a cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de –OH, alquilo, alquilamino, amino, dialquilamino, halógeno, haloalquilo y N-metilcarbamato de terc-butilo;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O– o –NH;

R^1 es halógeno, haloalquilo, ciano, alcoxi o cicloalquilo;

R^9 es H o halógeno;

o R^1 y R^9 forman un anillo heterociclo de 5 miembros que comprende un único heteroátomo O;

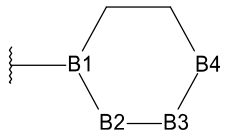
R^2 es H, alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, y R^3 es H, o alquilo, en la que al menos uno de R^2 y R^3 es no es H;

R^8 es H;

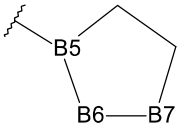
R^{10} se selecciona de H o metilo;

n puede ser 0 o 1;

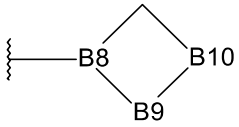
W se selecciona de sistemas de anillo:



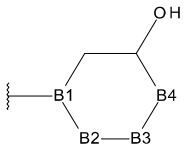
(A),



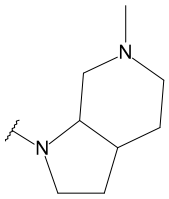
(B),



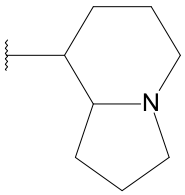
(C);



(D),



(E), o



(F)

en la que,

B^1 es –N- o –CH-;

B^2 es -CHR^4- o –NCH_3;

B^3 es –CHR^5-, -O- o –NR^6-

B^4 es –O-, -CH_2-, -NH-, -C(=O)-;

B^5 es –CH-;

B^6 es –NH-;

B^7 es –CH_2-;

B^8 es –N-;

B^9 es –CH_2-;

B^{10} es -CHR^7-;

R^4 es H o dialquilminoalquilo;

R^5 es H, -OH, alquilamino o hidroxialquilo;

R^6 es H o alquilo;

R^7 es –OH;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 2 sustituyentes que no son hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo (C), sistema de anillo (E), o B^1 es –N-, entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O– o –NH;

R^1 es halógeno, haloalquilo, ciano o alcoxi;

R^9 es H o halógeno;

o R^1 y R^9 forman un anillo heterociclo de 5 miembros que comprende un único heteroátomo O;

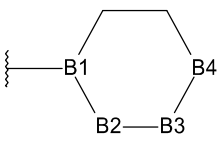
R^2 es H, alquilo, ciano, haloalquilo o alcoxialquilo, y R^3 es H, o alquilo, en la que al menos uno de R^2 y R^3 no es H;

R^8 es H;

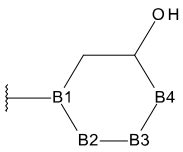
R^{10} se selecciona de H o metilo;

n puede ser 0 o 1;

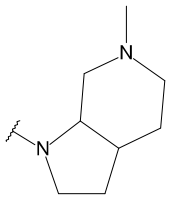
W se selecciona de sistemas de anillo:



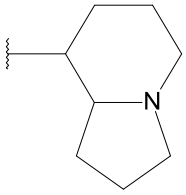
(A),



(D),



(E), o



(F)

en la que,

B^1 es –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –NR^6-

B^4 es -CH_2- o -C(=O)-;

R^4 es H;

R^6 es H o alquilo;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 2 sustituyentes que no son hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo (E) entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O–;

R^1 es halógeno, haloalquilo, ciano o alcoxi;

R^9 es H o halógeno;

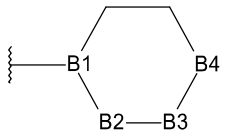
R^2 es alquilo, ciano o alcoxialquilo, y R^3 es H;

R^8 es H;

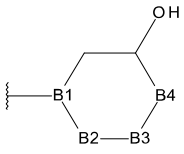
R^{10} es H;

n puede ser 0 o 1;

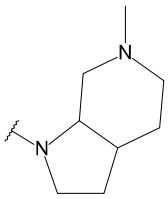
W se selecciona de sistemas de anillo:



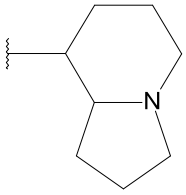
(A),



(D),



(E), o



(F)

en la que,

B^1 es –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –NR^6-

B^4 es -CH_2- o -C(=O)-;

R^4 es H;

R^6 es H o alquilo;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 2 sustituyentes que no son hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo (E) entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o -CR^{10}-;

A^2 es –O–;

R^1es halógeno, haloalquilo o ciano;

R^9 es H;

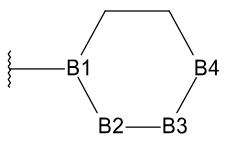
R^2 es alquilo y R^3 es H;

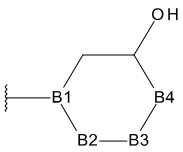
R^8 es H;

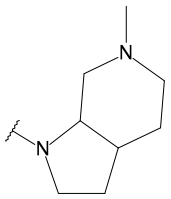
R^{10} es H;

n puede ser 0 o 1;

W se selecciona de sistemas de anillo:



(A),


(D), o


(E),

en la que,

B^1 es –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –NR^6-

B^4 es -CH_2-;

R^4 es H;

R^6 es alquilo;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 2 sustituyentes que no son hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo (E) entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es $-CR^{10}-$;

A^2 es –O–;

R^1 es halógeno o ciano;

R^9 es H;

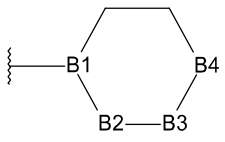
R^2 es alquilo y R^3 es H;

R^8 es H;

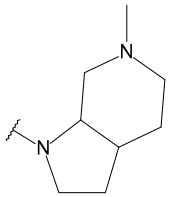
R^{10} es H;

n puede ser 0 o 1;

W se selecciona de sistemas de anillo:



(A), o



(E),

en la que,

B^1 es –CH-;

B^2 es $-CHR^4-$;

B^3 es $-NR^6-$

B^4 es $-CH_2-$;

R^4 es H;

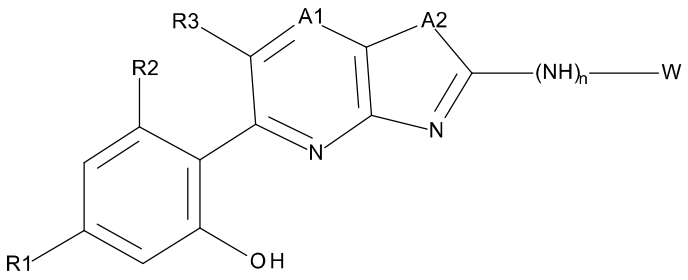
R^6 es alquilo;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 1 sustituyente que no es hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo (E) entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ib



I

Los compuestos de fórmula I pueden contener diversos centros asimétricos y se pueden presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Además, un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

A^1 es –N– o –CH–;

A^2 es –O–, –NH–, $–NCH_3–$ o –S–;

R^1 es halógeno, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

R^2 es H, halógeno o alquilo y R^3 es H, halógeno o alquilo, en la que al menos uno de R^2 y R^3 no es H;

n puede ser 0 o 1;

W es un anillo heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: oxo, -OH, alquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, amino, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con halógeno, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo y pirrolidinilalquilo, o

W es un cicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de –OH, alquilo, alquilamino, amino, dialquilamino, halógeno, haloalquilo y N-metilcarbamato de terc-butilo;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

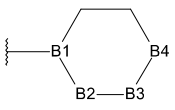
A^1 es –N– o –CH–;

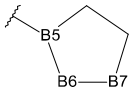
A^2 es –O–, –NH–, $–NCH_3–$ o –S–;

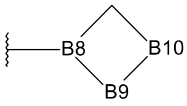
R^1 es halógeno, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

R^2 es H, halógeno o alquilo y R^3 es H, halógeno o alquilo, en la que al menos uno de R^2 y R^3 no es H;

n puede ser 0 o 1;

W es sistema de anillo 

(A), 

(B), o 

(C);

B^1 es –N- o –CH-;

B^2 es $-CHR^4-$ o $–NCH_3$;

B^3 es $–CHR^5-$, -O- o $–NR^6-$

B^4 es –O-, $-CH_2-$, -NH-, -C(=O)-;

B^5 es –CH-;

B^6 es –NH-;

B^7 es $–CH_2-$;

B^8 es –N-;

B^9 es $–CH_2-$;

B^{10} es $-CHR^7-$;

R^4 es H, dialquilaminoalquilo o hidroxialquilo;

R^5 es H, -OH, alquilamino, dialquilaminoalquilo o hidroxialquilo;

R^6 es H o alquilo;

R^7 es –OH;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 2 sustituyentes que no son hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo C o B^1 es –N-, entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

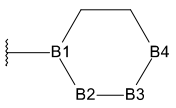
A^1 es –CH–;

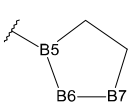
A^2 es –O– o –NH–;

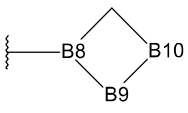
R^1 es haloalquilo o halógeno;

R^2 es alquilo y R^3 es H;

n puede ser 0 o 1;

W es sistema de anillo 

(A), 

(B) o 

(C);

B^1 es –N- o –CH-;

B^2 es $-CHR^4-$ o $–NCH_3$;

B^3 es –CHR^5-, -O- o –NR^6-

B^4 es –O-, -CH_2-, -NH-, -C(=O)-;

B^5 es –CH-;

B^6 es –NH-;

B^7 es –CH_2-;

B^8 es –N-;

B^9 es –CH_2-;

B^{10} es -CHR^7-;

R^4 es H o dialquilaminoalquilo;

R^5 es H, -OH, alquilamino o hidroxialquilo;

R^6 es H o alquilo;

R^7 es –OH;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 2 sustituyentes que no son hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo C o B^1 es –N-, entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

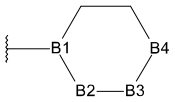
A^1 es –CH–;

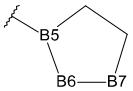
A^2 es –O– o –NH–;

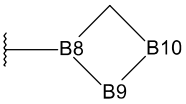
R^1 es haloalquilo o halógeno;

R^2 es alquilo y R^3 es H;

n puede ser 0 o 1;

W es sistema de anillo 

(A), 

(B) o 

(C);

B^1 es –N- o –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –CHR^5- o –NR^6-

B^4 es –O-, -CH_2-, -NH-, -C(=O)-;

B^5 es –CH-;

B^6 es –NH-;

B^7 es –CH_2-;

B^8 es –N-;

B^9 es –CH_2-;

B^{10} es -CHR^7-;

R^4 es H o dialquilaminoalquilo;

R^5 es H, -OH, alquilamino o hidroxialquilo;

R^6 es H o alquilo;

R^7 es –OH;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 1 sustituyente que no es hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo C o B^1 es –N-, entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

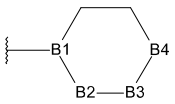
A^1 es –CH–;

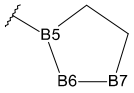
A^2 es –O– o –NH–;

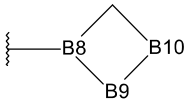
R^1 es haloalquilo;

R^2 es alquilo y R^3 es H;

n puede ser 0 o 1;

W es sistema de anillo 

(A), 

(B), o 

(C);

B^1 es –N- o –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –CHR^5- o –NR^6-

B^4 es –O-, -CH_2-, -NH-, -C(=O)-;

B^5 es –CH-;

B^6 es –NH-;

B^7 es –CH_2-;

B^8 es –N-;

B^9 es –CH_2-;

B^{10} es -CHR^7-;

R^4 es H o dialquilaminoalquilo;

R^5 es H, -OH, alquilamino o hidroxialquilo;

R^6 es H o alquilo;

R^7 es –OH;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 1 sustituyente que no es hidrógeno;

en la que si W es sistema de anillo C o B^1 es –N-, entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

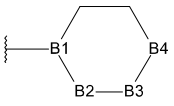
A^1 es –CH–;

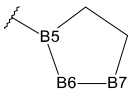
A^2 es –O– o –NH–;

R^1 es haloalquilo;

R^2 es alquilo y R^3 es H;

n puede ser 0 o 1;

W es sistema de anillo 

(A) o 

(B);

B^1 es –N- o –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –CHR^5- o –NR^6-

B^4 es –O-, -CH_2-, -NH-, -C(=O)-;

B^5 es –CH-;

B^6 es –NH-;

B^7 es –CH_2-;

R^4 es H o dialquilaminoalquilo;

R^5 es H, -OH, alquilamino o hidroxialquilo;

R^6 es H o alquilo;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 1 sustituyente que no es hidrógeno;

en la que si B^1 es –N-, entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

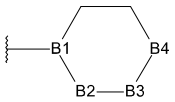
A^1 es –CH–;

A^2 es –O– o –NH-;

R^1 es haloalquilo;

R^2 es alquilo y R^3 es H;

n puede ser 0 o 1;

W es sistema de anillo 

(A);

B^1 es –N- o –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –CHR^5- o –NR^6-

B^4 es –O- o -CH_2-;

R^4 es H o dialquilaminoalquilo;

R^5 es H;

R^6 es alquilo;

en la que W puede tener sólo un máximo de 2 heteroátomos y 1 sustituyente que no es hidrógeno;

en la que si B^1 es –N-, entonces n es 0;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento, en la que

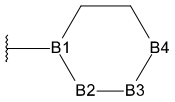
A^1 es –CH–;

A^2 es –O–;

R^1 es haloalquilo;

R^2 es alquilo y R^3 es H;

n es 1;

W es sistema de anillo 

(A);

B^1 es –CH-;

B^2 es -CHR^4-;

B^3 es –NR^6-

B^4 es -CH_2-;

R^4 es H;

R^6 es alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula Ib como se describe en el presente documento se seleccionan de

2-[2-[(3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol o 2-[2-[(3aR,7aS)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(3aR,7aS)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol o 2-[2-[(3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-

hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-3-metil-2-[2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-[[rac-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

2-[2-[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol o 2-[2-[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol;

2-[2-[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol o 2-[2-[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,4a,5,7,8,8a-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

2-[2-(2-azabiciclo[2.1.1]hexan-1-ilmetilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;diclorhidrato;

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-propil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-ciclobutil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol;

(3S,5R)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol;

5-fluoro-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

(3S,5R)-1-etil-5-[[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-3-ol;

2-[2-[[(3R)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

2-[2-[[(1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclopropil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-hidroxi-4-[2-[[(3R,5S)-5-hidroxi-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-metil-benzonitrilo;

cis-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

trans-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

5-cloro-2-[2-[(1-etilazetidin-3-il)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

1-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)-2-[[rac-(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]pirrolidin-2-ona;

2-[2-[[(3R)-1-(3-hidroxiciclobutil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

3-metil-2-[2-[rel-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[2-[(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

N-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-6-il)-5-cloro-oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;

3-metil-2-[2-[[(2S)-1-metilazetidin-2-il]metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol o 3-metil-2-[2-[[(2R)-1-metilazetidin-2-il]metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[[(2R)-1-metilazetidin-2-il]metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol o 3-metil-2-[2-[[(2S)-1-metilazetidin-2-il]metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[(1-metilazetidin-2-il)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

5-cloro-2-[2-(1H-imidazol-5-ilmetilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

(3RS,5R)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol;ácido fórmico;

3,6-dimetil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

(3R,5R)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol;ácido fórmico;

4-[2-[[(3R,5R)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[(3aS,7aR)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[(3aR,7aS)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[(3aR,7aS)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[(3aS,7aR)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona;

(5S)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona o (5R)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona;

(5R)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona o (5S)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-(3,3-difluoropropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-[(3-hidroxiciclobutil)metil]-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

5-cloro-2-[2-(1H-imidazol-2-ilmetilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

2-[2-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-(1-etil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[rac trans-6-etil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]-oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;

3-hidroxi-5-metil-4-[2-(7-metil-2,3,4,4a,5,6,8,8a-octahidro-1,7-naftiridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;

2-hidroxi-4-metil-3-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-cloro-3-metil-2-[2-[(1-metil-3-piperidil)metil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

4-[(3R)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]butanoato de metilo;

3-hidroxi-4-[2-[[(3R)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-metil-benzonitrilo;

3-[(3R)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]propanoato de metilo;

5-cloro-2-[2-[[6-(hidroximetil)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-cloro-2-[2-[(4-isopropilmorfolin-2-il)metil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido fórmico;

3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-metilsulfonil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-cloro-2-[2-[2-metoxietil-[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido fórmico;

2-[2-[[(3R)-1-etilazepan-3-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

5-cloro-2-[2-[(3-hidroxiciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-3-(hidroximetil)-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-(3-hidroxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-[[rac-(3R)-1-(2-hidroxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

5-cloro-2-[2-[2-hidroxietil-[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3S,4R)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R,4S)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

(3S,5R)-5-[[5-[4-cloro-2-hidroxi-6-(metoximetil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol;

1-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]azetidin-3-ol;

1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]etanona;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-(metilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[7-(1-hidroxietil)-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-cloro-4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-hidroxi-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-(metoximetil)benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-cloro-2-[2-[[(1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometoxi)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(2S)-2-hidroxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[7-(dimetilamino)-2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-7-carbonitrilo;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-[[rac trans-2-hidroxiciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol o 5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-[[rac cis-2-hidroxiciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-[[rac trans-2-hidroxiciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol o 5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-[[rac cis-2-hidroxiciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-benzonitrilo;

3-metil-2-[2-[(2-metil-2-azabiciclo[2.2.2]octan-4-il)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

5-(difluorometil)-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

5-(difluorometil)-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-(difluorometil)-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3,5-dimetil-fenol;

3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-4-ol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-fluoro-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-cloro-2-[6-cloro-2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

3,5-dimetil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

3-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-fluoro-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-(difluorometoxi)-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[2-[(1-etilpirrolidin-3-il)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3,5-dicloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

(3S,5R)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol;

3-metil-2-[2-[4-(metilamino)tetrahidropiran-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[2-(1-etil-3-piperidil)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

4-[2-[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También ejemplos particulares de compuestos de fórmula Ic como se describe en el presente documento se seleccionan de

(rac)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-2-[2-[3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(3R o 3S)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(3S o 3R)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol;

(3R o 3S)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol;

(3S o 3R)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol;

3-metil-2-(2-morfolinooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-[2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-iloxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[[3-(metilamino)ciclohexil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-il-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-5-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il) piperidin-2-ona;

(rac)-3-metil-2-[2-[3-(metilamino)-1-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil) fenol;

(rac)-3-metil-2-[2-(tetrahidropiran-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]azetidin-3-ol;

2-[2-[(3-hidroxiciclohexil)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-3-metil-2-(2-(1-metilpiperidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-3-metil-2-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluoro-metil)fenol;

(rac)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R o 3S)-1-etil-3-piperidil]amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3S o 3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También ejemplos particulares de compuestos de fórmula Ic como se describe en el presente documento se seleccionan de

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

2-[2-[(3aS,7aR o 3aR,7aS)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol;

2-[2-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-6-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-6-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-4-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-4-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-benzonitrilo;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(metoximetil)fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(metoximetil)fenol;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;

4-[2-[(3aS,7aR o 3aR,7aS)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

3-(difluorometil)-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[7-metil-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[7-metil-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

5-metoxi-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

5-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-6-metil-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol;

5-ciclopropil-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos preferentes de compuestos de fórmula Ib como se describe en el presente documento se seleccionan de

2-[2-[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol o 2-[2-[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol;

5-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol;

(3S,5R)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol;

3-hidroxi-4-[2-[[(3R,5S)-5-hidroxi-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-metil-benzonitrilo;

3-metil-2-[2-[rel-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

(3R,5R)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol;ácido fórmico;

4-[2-[[(3R,5R)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[(3aS,7aR)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[(3aR,7aS)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

(5R)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona o (5S)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona;

5-cloro-3-metil-2-[2-[(1-metil-3-piperidil)metil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

3-hidroxi-4-[2-[[(3R)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-metil-benzonitrilo;

5-cloro-2-[2-[[(3S,4R)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

(3S,5R)-5-[[5-[4-cloro-2-hidroxi-6-(metoximetil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

4-[2-[[(1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-(metoximetil)benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-7-carbonitrilo;

5-(difluorometil)-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

5-(difluorometil)-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3,5-dimetil-fenol;

4-[2-[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de mayor preferencia de compuestos de fórmula Ic como se describe en el presente documento se seleccionan de

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

2-[2-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;

4-[2-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de máxima preferencia de compuestos de fórmula Ic como se describe en el presente documento se seleccionan de

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;sal de ácido fórmico;

(5R)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona o (5S)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-(metoximetil)benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de máxima preferencia de compuestos de fórmula Ic como se describe en el presente documento se seleccionan de

4-[2-[[(3R,5R)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

(5R)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona o (5S)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-(metoximetil)benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos preferentes de compuestos de fórmula Ib como se describe en el presente documento se seleccionan de

(rac)-5-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il) piperidin-2-ona;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;

5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

2-[2-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-6-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-6-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-4-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-4-fluoro-3-metil-fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-benzonitrilo;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(metoximetil)fenol;

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(metoximetil)fenol;

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;

4-[2-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;

2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

5-metoxi-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de máxima preferencia de compuestos de fórmula Ib como se describe en el presente documento se seleccionan de

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

4-[2-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento se seleccionan de

(rac)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-2-[2-[3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(3R o 3S)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(3S o 3R)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol;

(3R o 3S)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol;

(3S o 3R)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol;

3-metil-2-(2-morfolinooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-[2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-iloxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-iloxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol sal de ácido fórmico;

3-metil-2-[2-[[3-(metilamino)ciclohexil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-il-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-il-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético;

(rac)-5-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il) piperidin-2-ona;

(rac)-3-metil-2-[2-[3-(metilamino)-1-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil) fenol;

(rac)-3-metil-2-[2-(tetrahidropiran-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]azetidin-3-ol;

2-[2-[(3-hidroxiciclohexil)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-3-metil-2-(2-(1-metilpiperidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-3-metil-2-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluoro-metil)fenol;

(rac)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R o 3S)-1-etil-3-piperidil]amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3S o 3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos preferentes de compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento se seleccionan de

(rac)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[(3S o 3R)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

(3S o 3R)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol;

3-metil-2-(2-morfolinooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-[2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-iloxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-piperazin-1-iloxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol sal de ácido fórmico;

3-metil-2-[2-[[3-(metilamino)ciclohexil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-5-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il) piperidin-2-ona;

(rac)-3-metil-2-[2-[3-(metilamino)-1-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil) fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

(rac)-3-metil-2-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluoro-metil)fenol;

2-[2-[[(3S o 3R)-1-etil-3-piperidil]amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de mayor preferencia de compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento se seleccionan de

2-[2-[(3S o 3R)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-(2-morfolinooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de máxima preferencia de compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento se seleccionan de

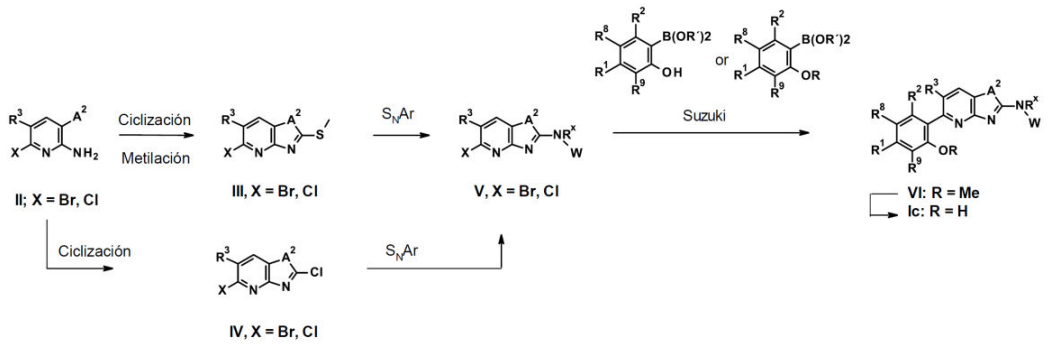
2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;

3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

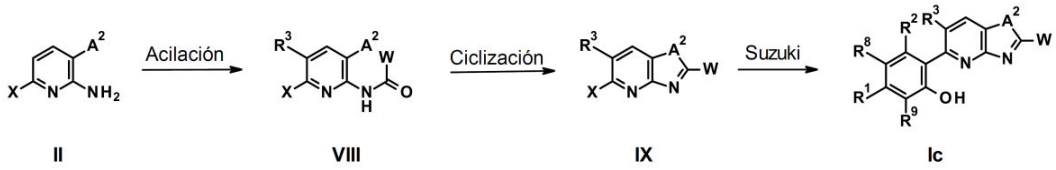
Los procesos para la elaboración de compuestos de fórmula Ic como se describe en el presente documento son un objetivo de la invención.

Los presentes compuestos de fórmula Ic y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procesos descritos a continuación cuyo esquema 1 a continuación comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula Ic en la que R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^X, A^1, W y n son como se describe en el presente documento, A^2 = O o NH y R = H.



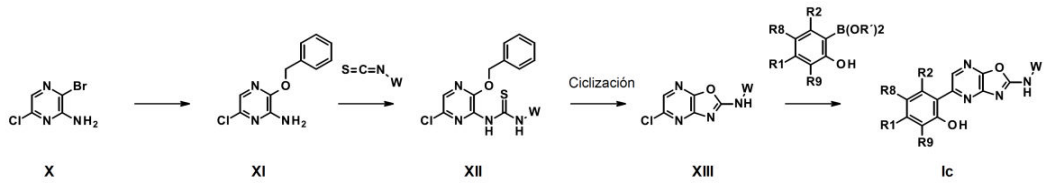
Esquema 1: Procedimiento general para la síntesis de compuestos **Ic** con A^2 = O o NH

Un esquema alternativo para preparar compuestos de fórmula Ic y sus sales farmacéuticamente aceptables se muestra en el esquema 2 a continuación que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula Ic en la que R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^X, A^1, A^2 y W son como se describe en el presente documento, y n es 0.



Esquema 2: Procedimiento general para la síntesis de compuestos indicados en **Ic**; n = 0

Un esquema alternativo para preparar compuestos de fórmula Ic y sus sales farmacéuticamente aceptables se muestra en el esquema 3 a continuación que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula Ic en la que R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^X, n, y W son como se describe en el presente documento, A^1 es N y A^2 es O.



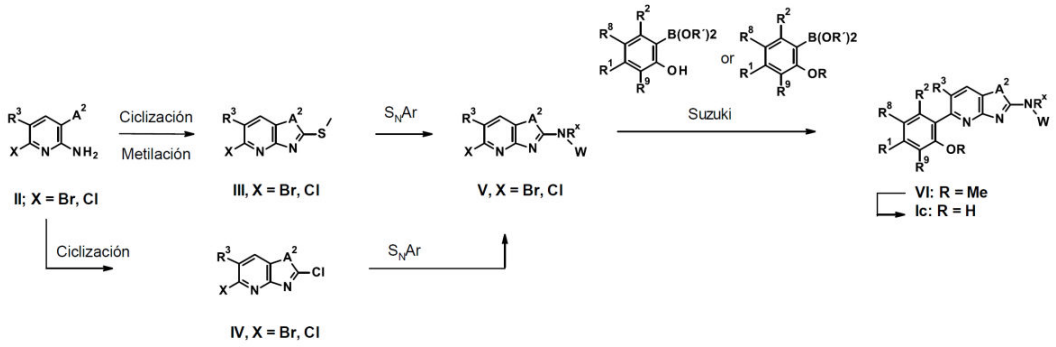
Esquema 3: Procedimiento general para la síntesis de compuestos indicados en **Ic** con A^1 = N; A^2 = O

Esquemas de síntesis generales

Los compuestos de fórmula **Ic** de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con las variantes de proceso descritas a continuación y con los siguientes esquemas **1**, **1a**, **1b**, **2**, **3**, **3a**, **3b** y **4**. Además, es evidente para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones descritas puede modificarse en diversos órdenes. Estas transformaciones pueden incluir, por ejemplo, la protección/escisión de grupos protectores, acoplamientos catalizados por Pd, aminaciones reductoras y/o sustituciones nucleófilas. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en el dominio público.

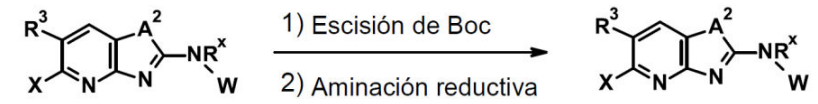
Como se representa en el esquema **1a**, los bloques de construcción disponibles comercialmente de fórmula **II**, en la que X es un átomo de halógeno tal como bromo, cloro o yodo, más preferentemente cloro o bromo, pueden someterse a una ciclización usando comúnmente 1,1'-carbonildiimidazol(CDI) o reactivos similares como 1,1'-tiocarbonildiimidazol o disulfuro de carbono, seguido de la adición de yoduro de metilo en presencia de una base inorgánica convencional (tal como el carbonato de potasio) o por medio de la reacción con un agente de cloración tal como $POCl_3$ para preparar compuestos de fórmula general **III** o **IV**, respectivamente. A continuación, estos pueden someterse a una sustitución aromática nucleófila para preparar compuestos de fórmula **V**. La sustitución aromática nucleófila se lleva a cabo con una amina adecuada, por ejemplo, NR^x-W, pero sin limitarse a, en la que W y R^x tienen el significado dado en las

reivindicaciones de la presente invención, donde n es 1 o 0, en presencia de bases orgánicas como *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trimetilamina que son comunes y conocidas por el experto en la técnica y/o disponibles comercialmente. Normalmente, se utilizó el calentamiento y el 1,4-dioxano como disolvente, pero también se utilizaron disolventes tales como el dimetilsulfóxido (DMSO), la *N,N*-dimetilformamida (DMF) o la *N*-metil-2-pirrolidina (NMP) en determinados casos donde puede ser necesaria una temperatura más alta. De forma alternativa, la reacción puede realizarse también bajo irradiación de microondas. El lado izquierdo se añade al compuesto de fórmula general **V** para formar el compuesto de fórmula **VI** usando reacciones de tipo catalizadas por paladio tal como el acoplamiento cruzado de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio y un ácido borónico o un éster de pinacol borónico de acuerdo con condiciones estándar bien conocidas por el experto en la técnica, lo que conduce a compuestos finales de fórmula general **Ic** (en dependencia de la sustitución del ácido borónico o del éster). En el caso de un grupo protector de éter metílico, en una etapa final, éste se escinde normalmente con tribromuro de boro (BBr_3) en diclorometano lo que da lugar a los compuestos de fórmula general **Ic**. Los ejemplos específicos se describen en más detalle para cada compuesto ejemplificado a continuación.



Esquema 1: Procedimiento general para la síntesis de compuestos **Ic** con A^2 = O o NH

La síntesis de los compuestos de fórmula **Ic** de la presente invención se sintetizan de acuerdo con la síntesis general representada en el **Esquema 1**, en el que R' puede ser OH o $–C(CH_3)_2$- y R es un grupo protector conocido por el experto en la técnica tal como Me, SEM, bencilo o cualquier otro grupo protector adecuado para fenoles (para ejemplos, véase en Protective Groups in organic Synthesis, T. W. Greene y P.G.M)

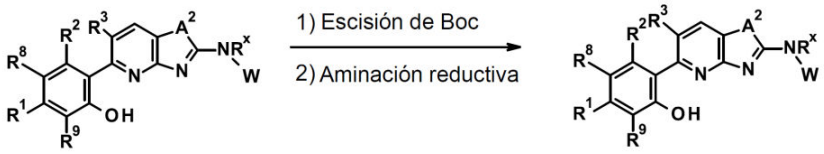


Va, X = Br, Cl
Va, N-W o W que contiene Boc

V, X = Br, Cl

Esquema 1a: Modificación de "N-W" o "W" por ejemplo, en caso de un grupo protector Boc con A^2 = O o NH

Además, en los casos donde la amina NR^x-W o W contiene, por ejemplo, un grupo protector *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) **Va**, se llevó a cabo una etapa de desprotección adicional, bien en una fase inicial como se describe en el **Esquema 1a** usando TFA (ácido trifluoroacético) o HCl en dioxano, o bien en una fase posterior después de la introducción del arilo del lado izquierdo (**Esquema 1a o 1b, VII**). Después, las aminas respectivas se sometieron a aminaciones reductoras que son ampliamente conocidas por el experto en la técnica, usando un aldehído o una cetona en presencia de un agente reductor tal como los borohidruros, más específicamente, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido acético) o de un tampón tal como el acetato de sodio para proporcionar o bien derivados de fórmula general **V** o bien compuestos finales **Ic**.



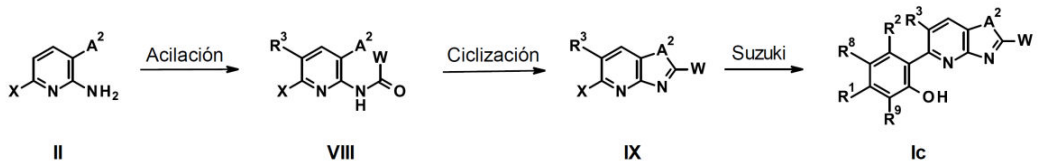
VII

Ic

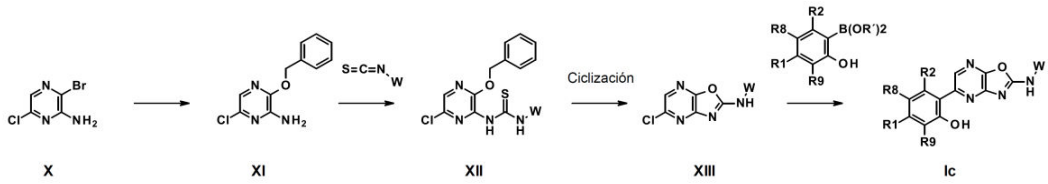
Esquema 1b. Derivación de NR^x-W y W.

En el caso de n = 0, los bloques de construcción disponibles comercialmente de fórmula **II** en la que X es un átomo de halógeno tal como bromo, cloro o yodo, más preferentemente cloro o bromo, pueden someterse a una acilación primero en condiciones estándar de acoplamiento de amidas tales como EDCI y HOBt, o HATU, o cloruro de acilo seguido de una ciclación usando condiciones ácidas con, por ejemplo, ácido polifosfórico, reactivo de Eaton o por medio de la reacción de Mitsunobu, usando DIAD y trifenilfosfina en THF o dietiléter, proporcionando el intermedio de fórmula general **IX**. Por último, la reacción de

Suzuki, como se ha mencionado anteriormente, proporciona compuestos de fórmula general **Ic**.

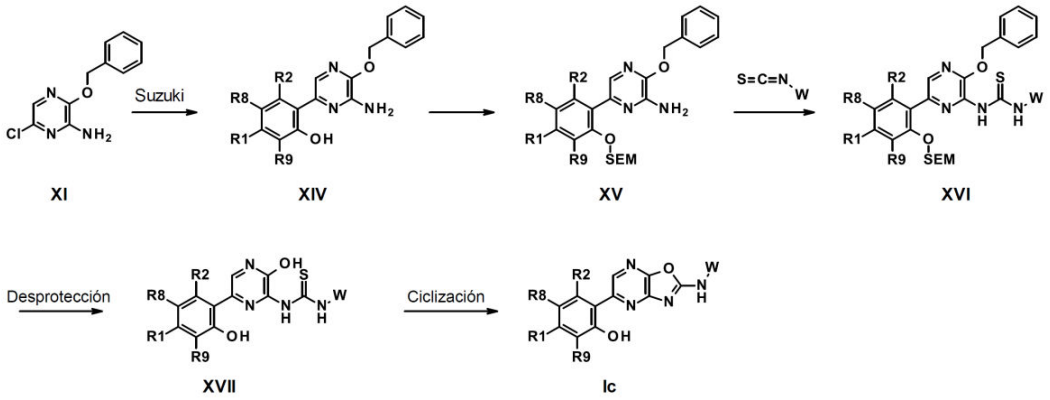


Esquema 2: Procedimiento general para la síntesis de compuestos indicados en **Ic**; n = 0



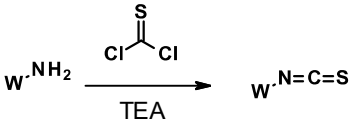
Esquema 3: Procedimiento general para la síntesis de compuestos indicados en **Ic** con A^1 = N; A^2 = O

En el caso de A^1 = N, el bloque de construcción disponible comercialmente de fórmula **X**, en la que también pueden intercambiarse el cloro y el bromo, puede someterse a una reacción con alcohol bencílico en presencia de una base fuerte, tal como el hidruro de sodio, proporcionando al compuesto de fórmula general **XI**. Disolventes adecuados son, por ejemplo, THF. En la siguiente etapa, la reacción con el isotiocianato correspondiente y una base, por ejemplo, hidruro de sodio, da el compuesto de fórmula general **XII**. La ciclización hasta el intermediario **XIII** puede llevarse a cabo mediante la adición de reactivos como, por ejemplo, tetrabutilazonio; yoduro y peróxido de hidrógeno. En la etapa final, un acoplamiento cruzado de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio y un ácido borónico o un éster borónico de pinacol de acuerdo con condiciones estándar bien conocidas por el experto en la técnica, da lugar a compuestos finales de fórmula general **Ic.**



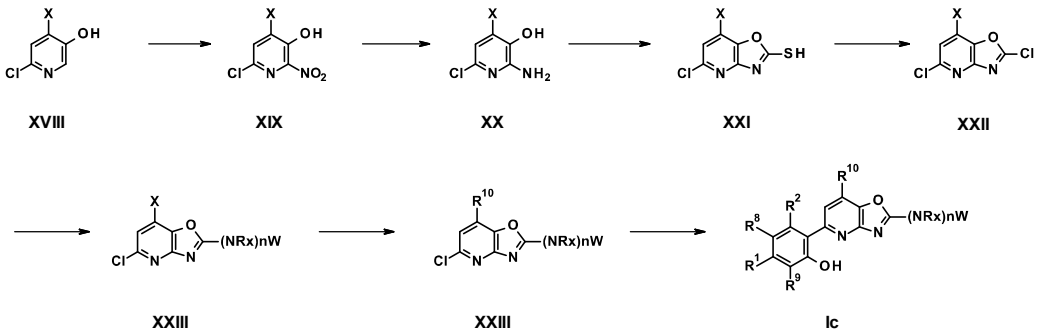
Esquema 3a. Esquema de síntesis general para **Ic**, con A^1 = N

Los compuestos de fórmula general **Ic**, en los que A^1 = N también pueden obtenerse de acuerdo con la secuencia indicada anteriormente. Comenzando a partir de un precursor similar **XI**, el acoplamiento cruzado de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio y un ácido borónico o un éster borónico de pinacol de acuerdo con condiciones estándar da el intermediario **XIV**. Después de la protección del fenol con, por ejemplo, MEB usando procedimientos estándar conocidos por el experto en la técnica, el compuesto **XV** se sometió a reacción con isotiocianato en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, proporcionando el intermediario **XVI**. La escisión posterior del grupo protector (SEM) en condiciones ácidas estándar (por ejemplo, TFA) dio acceso a **XVII**. En una última etapa, la ciclización se llevó a cabo como se explica anteriormente.



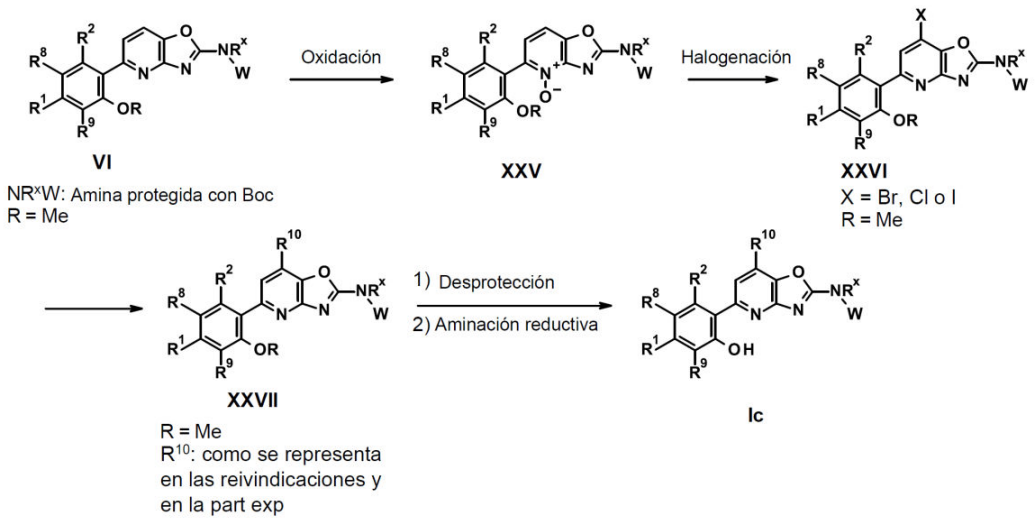
Esquema 3b. Síntesis de isotiocianatos

Los isocianatos descritos pueden prepararse haciendo reaccionar una amina primaria de fórmula general como se representa en el **esquema 3b** con tiofosgeno bajo enfriamiento por hielo. Disolventes adecuados para la reacción son, por ejemplo, DCM o DCE.



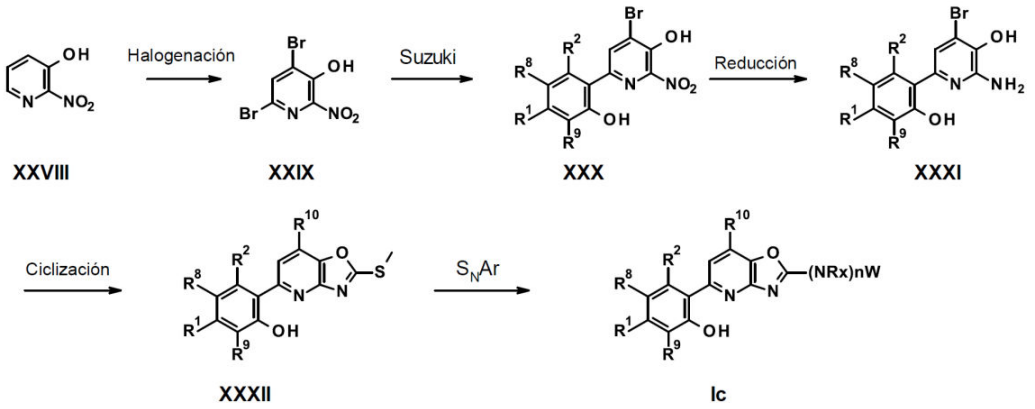
Esquema 4: Procedimiento general para los compuestos indicados en **Ic** con $A^1 = CR^{10}$, $R^{10} \neq H$.

Comenzando a partir del bloque de construcción comercial **XVIII**, la nitración se llevó a cabo en presencia de ácidos fuertes como, por ejemplo, ácido nítrico fumante, conocido por el experto en la técnica, donde X es yodo o bromo, preferentemente yodo. La reducción usando cloruro de estaño (II) o cloruro de hierro (III) en, por ejemplo, metanol, permitió obtener la anilina **XX**. La ciclización posterior se logró mediante la adición de TCDI y el calentamiento. El intermediario clave **XXII** se obtuvo después de la reacción con un agente de cloración tal como el cloruro de oxalilo o POCl3 en, por ejemplo, DMF a temperaturas elevadas. El compuesto se sometió a sustitución aromática nucleófila, usando una amina adecuada NH-W o W que contenía una amina secundaria o NR^x-W, en la que W y R^x tienen el significado dado para la fórmula general **Ic** en presencia de bases orgánicas como *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trimetilamina que son comunes y conocidas por el experto en la técnica y/o disponibles comercialmente. Por lo general, se usó 1,4-dioxano como disolvente, pero también son adecuados disolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o *N*-metil-2-pirrolidina (NMP). Se introdujeron con diferentes metodologías diferentes sustituyentes como se indica en la reivindicación para R^{10} y se ejemplifica a continuación, usando reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, por ejemplo, la reacción de Buchwald en presencia de una amida, carbonato o amina con ligandos respectivos conocidos por el experto en la técnica, o el acoplamiento de Stille usando reactivos de organoestaño y otras reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas. En una última etapa, se llevó a cabo la reacción de Suzuki para instalar el lado izquierdo como se representa en la fórmula general **Ic**.



Esquema 4a: Vía general alternativa para los compuestos indicados en **Ic** con $A^1 = CR^{10}$, $R^{10} \neq H$.

Un enfoque alternativo a las modificaciones como la descrita para R^{10} se indica en el **Esquema 4a**, comenzando a partir del intermediario **VI.** La oxidación del nitrógeno de la piridina se logró en presencia de metiltrioxorenio(vii) en presencia de peróxido de hidrógeno. La introducción posterior de X = Cl o Br se obtuvo mediante la adición de reactivos de halogenación adecuados tales como, por ejemplo, cloruro de oxalilo en, por ejemplo, DMF. La introducción de R^{10} se logró como se explica anteriormente usando reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd o sustitución aromática nucleófila. Por último, la escisión del grupo protegido por Boc en condiciones ácidas y la aminación reductora como se explica anteriormente dieron lugar a los compuestos finales **Ic**.



Esquema 4b: Vía general alternativa para los compuestos indicados en **Ic** con $A^1 = CR^{10}$, $R^{10} \neq H$.

Comenzando a partir del bloque de construcción comercial **XXVIII**, la halogenación se llevó a cabo en presencia de *N*-bromosuccinimida (NBS) o bromo en un disolvente tal como DMF, conocido por el experto en la técnica (**XXIX**). La posterior reacción de Suzuki con el correspondiente ácido borónico o éster borónico y la reducción del nitro grupo usando, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o hierro o cloruro de hierro (III) en un disolvente adecuado, tal como el metanol, da el intermedio **XXXI**. Finalmente, la ciclización usando TCDI seguida de metilación con, por ejemplo, yoduro de metilo descrita en detalle anteriormente y la subsiguiente sustitución aromática nucleófila dan compuestos de fórmula general IC con $R^{10} \neq H$.

Otro modo de realización de la invención proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un procedimiento para usar los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, el compuesto de fórmula Ib se puede formular al mezclar a temperatura ambiente al pH adecuado y en el grado de pureza deseado con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso y la concentración particulares del compuesto, pero varía preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de fórmula Ib es estéril. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, como una composición amorfa o sólida, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera consecuente con las buenas prácticas médicas. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el cronograma de administración y otros factores conocidos por los profesionales de la salud.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, que incluye administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal,

vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener compuestos convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes volumétricos y agentes activos adicionales.

Una formulación típica se prepara al mezclar un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., y col, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., y col, Remington: The Science y Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación agradable del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas. Lactosa, almidón de maíz o los derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., se pueden usar, por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los compuestos de fórmula Ib y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas. Lactosa, almidón de maíz o los derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., se pueden usar, por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas. Lactosa, almidón de maíz o los derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., se pueden usar, por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, ciclodextrinas, manitol o muchos otros vehículos y excipientes conocidos en el estado de la técnica.

Asimismo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en cantidades iguales, sería apropiado. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener 0,001 % a 15 % en peso de medicamento y la dosis necesaria, que puede ser entre 0,1 y 25 mg puede administrarse mediante una dosis única por día o por semana, o mediante dosis múltiples (2 a 4) por día, o por medio de múltiples dosis por semana. Sin embargo, cabe destacar que los límites mínimos o máximos estipulados en el presente documento pueden excederse cuando se indica.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la enfermedad, trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección, en el que el trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la enfermedad, trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de

una enfermedad, trastorno o afección, en el que el trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la enfermedad, trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección, en el que el trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Como se usa en la presente, la expresión "inhibición de NLRP3" se refiere a la reducción completa o parcial en el nivel de actividad de NLRP3 e incluye, por ejemplo, la inhibición de NLRP3 activo y/o la inhibición de activación de NLRP3.

Existe evidencia de una función de IL-1 e IL-18 inducidas por NLRP3 en las respuestas inflamatorias que se producen en relación con, o como un resultado de, una multitud de trastornos diferentes (Menu y col*,* Clinical and Experimental Immunology, 166: 1-15, 2011; Strowig y col, Nature, 481: 278-286, 2012).

En un modo de realización, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de:

(i) inflamación;

(ii) una enfermedad autoinmunitaria;

(iii) cáncer;

(iv) una infección;

(v) una enfermedad del sistema nervioso central;

(vi) una enfermedad metabólica;

(vii) una enfermedad cardiovascular;

(viii) una enfermedad respiratoria;

(ix) una enfermedad hepática;

(x) una enfermedad renal;

(xi) una enfermedad ocular;

(xii) una enfermedad de la piel;

(xiii) una afección linfática;

(xiv) un trastorno psicológico;

(xv) enfermedad de injerto contra el huésped;

(xvi) alodinia;

(xvii) una afección asociada a diabetes; y

(xviii) cualquier enfermedad donde se determinó que un individuo porta una línea germinal o mutación no silenciosa somática en NLRP3

En otro modo de realización, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de:

(i) cáncer;

(ii) una infección;

(iii) una enfermedad del sistema nervioso central;

(iv) una enfermedad cardiovascular;

(v) una enfermedad hepática;

(vi) una enfermedad ocular; o

(vii) una enfermedad de la piel.

En un modo de realización de la invención típico adicional, la enfermedad, trastorno o afección es inflamación. Los ejemplos de inflamación que se pueden tratar o prevenir incluyen respuestas inflamatorias que tienen lugar en relación con, o como un resultado de:

(i) una afección de la piel tal como hipersensibilidad por contacto, penfigoide ampolloso, quemadura de sol, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis seborreica, liquen plano, esclerodermia, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, eritemas o alopecia;

(ii) una afección de las articulaciones tal como osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still con inicio en la adultez, policondritis recidivante, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, gota, o una espondiloartropatía seronegativa (por ejemplo, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter);

(iii) una afección muscular tal como polimiositis o miastenia grave;

(iv) una afección del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), colitis, úlcera gástrica, enfermedad celíaca, proctitis, pancreatitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, síndrome antifosfolipídico o una alergia relacionada a alimentos que puede tener efectos lejanos a los intestinos (por ejemplo, migraña, rinitis o eczema);

(v) una afección del sistema respiratorio tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (que incluye asma eosinófila, bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, y particularmente asma crónica o inveterada, tal como asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, rinitis (que incluye rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca, rinitis medicamentosa, rinitis membranosa, rinitis estacional, por ejemplo, fiebre del heno, y rinitis vasomotora), sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), sarcoidosis, pulmón de granjero, silicosis, asbestosis, inflamación inducida por ceniza volcánica, síndrome de dificultad respiratoria adulta, neumonitis por hipersensibilidad o neumonía intersticial idiopática;

(vi) una afección vascular tal como ateroesclerosis, enfermedad de Behcet, vasculitis o granulomatosis de Wegener;

(vii) una afección autoinmunitaria tal como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Graves;

(viii) una afección ocular tal como uveítis, conjuntivitis alérgica o conjuntivitis vernal;

(ix) una afección nerviosa tal como esclerosis múltiple o encefalomielitis;

(x) una infección o afección relacionada a infección, tal como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección bacteriana grave o crónica, infección parasitaria aguda o crónica, infección viral aguda o crónica, infección fúngica aguda o crónica, meningitis, hepatitis (A, B o C, u otra hepatitis viral), peritonitis, neumonía, epiglotitis, malaria, fiebre hemorrágica del dengue, leishmaniasis, miositis estreptocócica, tuberculosis por micobacterias (que incluye tuberculosis por micobacterias y coinfección con VIH), mycobacterium avium intracellulare, neumonía por pneumocystis carinii, orquitis/epididimitis, legionella, enfermedad de Lyme, gripe A, infección por virus de Epstein-Barr, encefalitis/meningitis aséptica viral o enfermedad pélvica inflamatoria;

(xi) una afección renal tal como glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, glomerulopatía asociada a obesidad, insuficiencia renal aguda, lesión renal aguda, uremia, síndrome nefrótico, fibrosis renal que incluye nefropatía cristalina crónica o hipertensión renal;

(xii) una afección linfática tal como enfermedad de Castleman;

(xiii) una afección de, o que involucra a, el sistema inmunitario, tal como síndrome de hiper-IgE, lepra lepromatosa, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o enfermedad de injerto contra huésped;

(xiv) una afección hepática tal como hepatitis activa crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis inducida por alcohol, enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), enfermedad del hígado graso alcohólica (AFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH), cirrosis biliar primaria, hepatitis fulminante, fibrosis hepática o insuficiencia hepática;

(xv) un cáncer, que incluye aquellos cánceres enumerados anteriormente;

(xvi) una quemadura, herida, traumatismo, hemorragia o apoplejía;

(xvii) exposición a radiaciones;

(xviii) una enfermedad metabólica tal como diabetes tipo 2 (T2D), ateroesclerosis, obesidad, gota o pseudogota; y/o

(xix) dolor tal como hiperalgesia inflamatoria, dolor pélvico, alodinia, dolor neuropático o dolor óseo inducido por cáncer.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de:

(i) inflamación;

(ii) una enfermedad autoinmunitaria;

(iii) cáncer;

(iv) una infección;

(v) una enfermedad del sistema nervioso central;

(vi) una enfermedad metabólica;

(vii) una enfermedad cardiovascular;

(viii) una enfermedad respiratoria;

(ix) una enfermedad hepática;

(x) una enfermedad renal;

(xi) una enfermedad ocular;

(xii) una enfermedad de la piel;

(xiii) una afección linfática;

(xiv) un trastorno psicológico;

(xv) enfermedad de injerto contra el huésped;

(xvi) alodinia;

(xvii) una afección asociada a diabetes; y

(xviii) cualquier enfermedad donde se determinó que un individuo porta una línea germinal o mutación no silenciosa somática en NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o

prevención de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la enfermedad, trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para la preparación de un

medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC, cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir NLRP3, cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula Ic como se describe en el presente documento, cuando se elaboran de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos.

Un modo de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la enfermedad, trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir NLRP3, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de fórmula Ib como se describe en el presente documento, cuando se elaboran de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos.

Un modo de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la enfermedad, trastorno o afección es sensible a la inhibición de NLRP3.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC.

Un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de asma o EPOC, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib como se describe en el presente documento.

Un modo de realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir NLRP3, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula I como se describe en el presente documento, cuando se elaboran de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos.

Un modo de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Procedimientos de ensayo

NLRP3 y piroptosis

Se sabe que la activación de NLRP3 genera piroptosis celular, y está característica cumple una parte importante en la manifestación de enfermedad clínica (Yan-gang Liu y col, Cell Death & Disease, 2017, 8(2), e2579; Alexander Wree y col, Hepatology, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin y col, Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki y col, Journal of Inflammation Research, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, Neuroimmunology Neuroinflammation, 2014, 1(2), 60-65; Mattia Cocco y col, Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh y col, Cell Death & Disease, 2013, 4, e644). Por lo tanto, se anticipa que inhibidores de NLRP3 bloquearán la piroptosis, así como la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1β) de la célula.

Células THP-1: Cultivo y preparación

Se cultivaron células THP-1 (ATCC núm. TIB-202) en RPMI que contenía L-glutamina (Gibco núm. 11835) complementado con piruvato de sodio 1 mM (Sigma núm. S8636) y penicilina (100 unidades/ml) / estreptomicina (0,1 mg/ml) (Sigma núm. P4333) en suero fetal bovino (FBS) al 10 % (Sigma núm. F0804). Las células se pasaron de manera rutinaria y se cultivaron hasta confluencia (~10^6 células/ml). El día del experimento, los linfocitos THP-1 se recolectaron y se volvieron a suspender en medio RPMI (sin FBS). A continuación, las células se contaron, y se controló la viabilidad (>90 %) mediante azul de tripano (Sigma núm. T8154). Se realizaron diluciones adecuadas para proporcionar una concentración de 625 000 células/ml. A esta solución celular diluida se le añadió LPS (Sigma núm. L4524) para proporcionar 1 µg/ml de concentración de ensayo final (FAC). Se dividieron en alícuotas 40 µl de la preparación final en cada cavidad de una placa de 96 pocillos. La placa preparada de esta forma se usó para el cribado de compuestos.

Ensayo de piroptosis de linfocitos THP-1

Se siguió el siguiente procedimiento de ensayo etapa por etapa para el cribado de compuestos.

1. Sembrar linfocitos THP-1 (25 000 células/pocillo) que contenían 1,0 µg/ml de LPS en 40 µl de medio RPMI (sin FBS) en placas de cultivo celular de 96 pocillos de fondo transparente y paredes negras recubiertas con poli-D-lisina (VWR # 734-0317)

2. Añadir 5 µl de compuesto (dilución semilogarítmica de 8 puntos, con dosis superior 10 µM) o vehículo (DMSO 0,1 % de FAC) a los pocillos adecuados

3. Incubar durante 3 horas a 37 °C, 5 % de CO_2

4. Añadir 5 µl de nigericina (Sigma núm. N7143) (FAC 5 µM) a todos los pocillos

5. Incubar durante 1 h a 37 °C, 5 % de CO_2

6. Al final del período de incubación, girar las placas a 300 x g durante 3 min y quitar el sobrenadante

7. A continuación, añadir 50 µl de resazurina (Sigma núm. R7017) (FAC resazurina 100 µM en medio de RPMI sin FBS) e incubar las placas otras 1-2 horas a 37 °C y 5 % de CO_2

8. Las placas se leyeron en un lector Envision a 560 nm de excitación y 590 nm de emisión

9. Los datos de IC_{50} se ajustaron a una ecuación de regresión no lineal (4 parámetros de inhibidor logarítmico en comparación con pendiente de respuesta variable)

Los resultados del ensayo de piroptosis se resumen en la Tabla 1 a continuación como IC_{50} de THP.

Ensayo de liberación de IL-1β de sangre entera humana

Para la administración sistémica, la capacidad de inhibir NLRP3 cuando los compuestos están presentes en el torrente sanguíneo es de gran importancia. Por este motivo, la actividad inhibidora de NLRP3 de varios compuestos en sangre entera humana se investigó de acuerdo con el siguiente protocolo.

La sangre entera humana en tubos de Li-heparina se obtuvo de donantes sanos de un panel de donantes voluntarios.

1. Colocar 80 µl de sangre entera que contiene 1 µg/ml de LPS en una placa de cultivo celular de fondo transparente de 96 pocillos (Corning núm. 3585)

2. Añadir 10 µl de compuesto (dilución semilogarítmica de 8 puntos con dosis superior 10 µM) o vehículo (DMSO 0,1 % de FAC) a los pocillos adecuados

3. Incubar durante 3 horas a 37 °C, 5 % de CO_2

4. Añadir 10 µl de nigericina (Sigma núm. N7143) (FAC 10 µM) a todos los pocillos

5. Incubar durante 1 h a 37 °C, 5 % de CO_2

6. Al final del período de incubación, girar las placas a 300 x g durante 5 min para peletizar las células, quitar 20 µl de sobrenadante y añadirlos a placas de fondo en forma de V de 96 pocillos para el análisis de IL-1β (nota: estas placas que contienen los sobrenadantes se pueden almacenar a -80 °C para su posterior análisis otro día)

7. IL-1β se midió de acuerdo con el protocolo del fabricante (Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 Kit AL220F-5000)

8. Los datos de IC_{50} se ajustaron a una ecuación de regresión no lineal (4 parámetros de inhibidor logarítmico en comparación con pendiente de respuesta variable)

Tabla 1: Actividad inhibidora de NLRP3

Ejemplo núm.	Piroptosis de THP-1 Ensayo IC_{50} (nM)
1	1,9
2	17,4
2A	128,6
2B	16,9
3	75,4
3A	75,0
3B	28,6
4	29,4
5	31,9
6	86,6
7	82,1
8	302,0
9	15,3
10	107,4
11	216,6
12	214,7
13	441,6
14	1,0
15	0,7
16	330,0
17	183,0
18A	4,1
18B	392,4
19	0,4
20	1,2

Ejemplo núm.	Piroptosis de THP-1 Ensayo IC_{50} (nM)
20A	148,5
20B	0,5
21	0,6
22	5,4
23	4,2
24	1,7
25	1,6
26	2,8
27A	578
27B	2,7
28	4,6
29	5,1
30	4,5
31	4,0
32	3,0
33	5,8
34	18,9
35	27,3
36	32,0
37B	1,1
37A	216,2
38	85,3
39	1,9
40	27,4
41	0,6

Ejemplo núm.	Piroptosis de THP-1 Ensayo IC_{50} (nM)
42	5,1
43	30,5
44	0,7
45	0,9
46	1,0
47	1,2
48	1,2
49	1,6
50	1,7
51	1,8
52	2,3
53	2,6
54	10,1
55	17,8
56	18,9
57	50,3
58	95,9
59	30,1
60	17,9
61	39,4
62	84,8
63	57,5
64	4,9
64B	13,9
64A	1,7

Ejemplo núm.	Piroptosis de THP-1 Ensayo IC_{50} (nM)
65	20,3
66B	256,2
66A	397,5
66	148,6
67	290,0
68	62,4
69	2,7
70	3,8
71	1,1
72A	1,0
72B	309,7
73	30,0
73B	78,7
73A	18,7
74	9,2
75	20,8
76	143,0
77	134,7
78	58,3
79	94,9
80	109,9
81	72,3
82	128,2
83	5,1
84	0,8
85	15,4
86	0,6
87	75,6
88	6,0
89	536,1
90	22,6

Ejemplo núm.	Piroptosis de THP-1 Ensayo IC_{50} (nM)
91	4,9
92	26,9
93	2,1
94	11,9
95	11,2
96	56,1
97	93,9
98	11,1
99A	1,9
99B	380 - >1000
100	18,4
101	6,0
102	6,5
103	4,6
104	1,9
105	8,9
106	22,0
107	8,8
108	16,8
109	1,4
110	5,8
111	2,2
112	6,6
113	0,5
114	1,1
115	48,5
116	6,9
117	5,2
118A	50,8
118B	30,6
119	23,0

Ejemplo núm.	Piroptosis de THP-1 Ensayo IC_{50} (nM)
120	107,7
121	2,7
122	1,0
123	0,7
124	53,8
125	3,0
126	3,9
127	20,6
128	1,8
129	1,7
130	1,9
131	9,6
132	0,7
133	80,3
134	1,9
135	505,0
136	1,0
137	4,8
138	233,6
139B	59,9
139A	3,7

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitativo.

En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros, los enantiómeros o diastereoisómeros puros se pueden obtener mediante los procedimientos descritos en el presente documento o mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Para algunos ejemplos, por ejemplo 99a y 99b, la estereoconfiguración absoluta no se determinó sino que se atribuyó en base a la actividad biológica (determinada, por ejemplo, en el ensayo THP).

Procedimientos experimentales

Abreviaturas:

Ac	acuoso
DCM	Diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
hr(s), h(s)	hora(s)
HOBt	hidroxibenzotriazol
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(ii)	Xphos Pd G3
TA, ta, t.a.	Temperatura ambiente
tBME, MTBE	Éter metil *terc*-butílico
HPLC preparativa	cromatografía de líquidos preparativa de alta resolución
TFA	ácido trifluoroacético
T_3P	anhídrido propilfosfónico
MeCN	acetonitrilo
Sat	saturado

Procedimientos analíticos

Los espectros de NMR se ejecutaron en espectrómetros Bruker a 400 MHz con ICON-NMR, en control de programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique de otro modo, y se referenciaron con respecto a la resonancia del disolvente.

Procedimientos LC-MS:

Con SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD y Agilent 1200\G6110A, Agilent 1200 LC y Agilent 6110 MSD. Fase móvil: A: NH3·H2O al 0,025 % en agua (v/v); B: Acetonitrilo. Columna: Kinetex EVO C18 de 2,1 X 30 mm, 5 um.

Sistemas

UPLC Acquity Waters

- Bomba binaria
- Muestreador automático Waters 2777C (alias CTC Pal HT)
- Gestores de columnas (4 columnas)

- Detector de matriz de fotodiodos (PDA)

- Espectrómetro de masas de un cuadrupolo (SQD1 respectivamente SQD2)

Eluyentes

Canal A: Agua Ácido fórmico al 0,1 %

Canal B: Acetonitrilo Ácido fórmico al 0,07 %

Columnas incorporadas (@ 50 °C):

Columna 1: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, Resolución rápida HT, 2,1 x 30 mm, 1,8 µm, Part. núm. 959731-902

Columna 2: (sólo para MS1+5+7): UPLC Acquity Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm, Part. núm. 186002350

Columna 3: ninguna

Columna 4: ninguna (Inyección de flujo)

Procedimientos:

Gradiente_Rápido (2 min, Columna 1, intervalo de masa m/z 150-900)

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% A	% B
Inicial	0,8	97	3
0,2	1,0	97	3
1,7	1,0	3	97
2,0	1,0	3	97
2,1	1,0	97	3

Procedimiento de purificación (etapa B)

Se llevó a cabo una cromatografía en columna de fase inversa automática mediante el uso de un sistema Gilson GX-281 accionado por un módulo de bomba Gilson-322, unidad de detección de fotómetro Gilson-156 UV y recolector de fracciones Gilson-281.

Waters Xbridge: 150*25 mm*5 um

pH (agua(NH_3HCO_2 10 mM)-ACN) 7 – 8

Tamaño de partícula promedio: 5 µm

La columna se acondicionó antes de su uso con MeCN al 100 % (2 min) y a continuación, se llevó a MeCN al 1 % (en 0,8 min). Caudal = 25 ml/min.

Ejecuciones de separación:

Tiempo (min)	A: Agua (NH_3H_2O 10 mM)	B MeCN
0	82 %	18 %
1,0	82 %	18 %
10,0	52 %	48 %
10,2	0 %	100 %
12,0	0 %	100 %
12,2	95 %	5 %
13,0	95 %	5 %

Longitud de onda de detección: 220 y 254 nm. Antes de cada nueva ejecución, el cartucho se limpió usando el procedimiento de acondicionamiento.

Procedimientos generales:

GP1: Sustitución aromática nucleófila

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (0,5 mmol/ml) se le añadió la amina correspondiente (1,16 eq) seguida de la adición de trietilamina (1,14 eq). La solución se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se extrajo con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con, por ejemplo, una solución saturada ac. de NaHCO3. Las capas orgánicas combinadas se secaron, por ejemplo, en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío y finalmente se purificaron por medio de cromatografía en columna o HPLC.

GP2: Suzuki

2a: con dppf

Una mezcla de 5-cloro-N-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (1,0 eq), y el correspondiente ácido borónico o éster de boronato (1,4 - 1,7 eq), carbonato de potasio (4,8 eq) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (0,15 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (0,1067 mmol/ml) y agua (0,1067 mmol/ml, v/v 2/1) y la mezcla se purgó con argón y se agitó a 95 °C para que se

consumiera el material de partida (principalmente 8-16 h). Después de enfriar a t.a., la mezcla se extrajo con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con, por ejemplo, una solución semisaturada ac. de NH4Cl. Las capas orgánicas combinadas se secaron, por ejemplo, en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío y finalmente se purificaron por medio de cromatografía en columna o HPLC.

2b. Con Xphos

Una mezcla de 5-cloro-N-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (1,00 eq), y el correspondiente ácido borónico o éster de boronato (1,4 - 1,7 eq), carbonato de cesio (3. 0 eq) y XPhos Pd G3 (0,1 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano y agua (v/v 4/1) y la mezcla se purgó con argón y se agitó a 90 °C hasta el consumo del material de partida. Tras enfriar a t.a., la mezcla se extrajo con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con, por ejemplo, salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron, por ejemplo, en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío y finalmente se purificaron por medio de cromatografía en columna o HPLC.

GP3: desprotección de boc con TFA

El éster terc-butílico del ácido carboxílico correspondiente (1,0 eq) se trató con TFA (9,0 eq) en diclorometano y la reacción se agitó a t.a. hasta que se consumió el material de partida. A continuación, el disolvente se retiró bajo presión reducida.

GP4: aminación reductiva

A una suspensión de la amina primaria o secundaria correspondiente (base libre; sal de HCl o TFA) (1,0 eq) en DCM seco (0,0702 mmol/ml) se le añadió acetaldehído (2,5 eq) seguido de acetato de sodio (2,5 eq) bajo refrigeración en baño de hielo. A continuación, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,8 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se retiró el baño de hielo y se agitó durante 3-5 horas a 23 °C. A continuación, la mezcla de reacción se basificó cuidadosamente con, por ejemplo, una solución ac. de NaHCO3 bajo refrigeración por hielo, y después se extrajo con un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en, por ejemplo, sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío y, finalmente, se purificaron por medio de cromatografía en columna o HPLC.

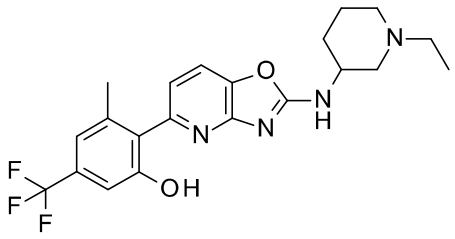
En determinados casos se utilizó como disolvente una mezcla de DCM/MeOH.

EJEMPLOS

Todos los ejemplos e intermediarios se prepararon en una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique de otro modo.

Ejemplo 1:

(*rac*)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: (*rac*)-5-cloro-*N*-(1-etil-3-piperidil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0,379 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (0,80 ml) se le añadió (*rac*)-(1-etil-3-piperidil)amina (CAS # 6789-94-2, 0,061 ml, 0,427 mmol, 1,13 eq) seguido de trietilamina (0,060 ml, 0,430 mmol, 1,14 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (96 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS: *m*/*z* 281,3 [M+H]+, ESI pos.

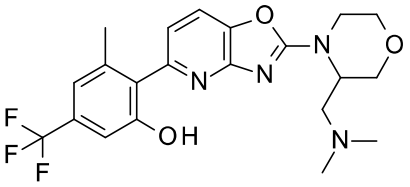
Etapa 2: (*rac*)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

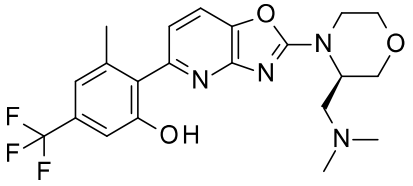
Una mezcla de (*rac*)-5-cloro-*N*-(1-etil-3-piperidil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina *(Ejemplo 1, etapa 1)* (92 mg, 0,311 mmol, 1,0 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 136 mg, 0,450 mmol, 1,45 eq), XPfhos Pd G3 (27 mg, 0,032 mmol, 0,102 eq) y carbonato de cesio (305 mg, 0,936 mmol, 3,01 eq) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,30 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante

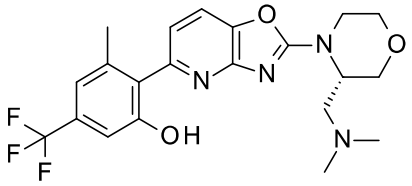
16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 100 % (diclorometano:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en diclorometano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (82 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: *m*/*z* 421,3 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 2, 2A y 2B:

(*rac*)-2-[2-[3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol y los enantiómeros respectivos 2A y 2B







Etapa 1: (*rac*)-1-[4-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)morfolin-3-il]-*N*,*N*-dimetil-metanamina

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0,379 mmol, 1,0 eq) en (*rac*)-*N*-metil-2-pirrolidinona (0,720 ml) se le añadió dimetil(morfolino-3-ilmetil)amina (CAS # 128454-20-6, 61 mg, 0,423 mmol, 1,12 eq) seguido de trietilamina (0,060 ml, 0,430 mmol, 1,14 eq). La solución marrón se agitó a 150 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron cuatro veces con agua y una con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (85

mg, 72 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. LCMS: *m*/*z* 297,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-2-[2-[3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

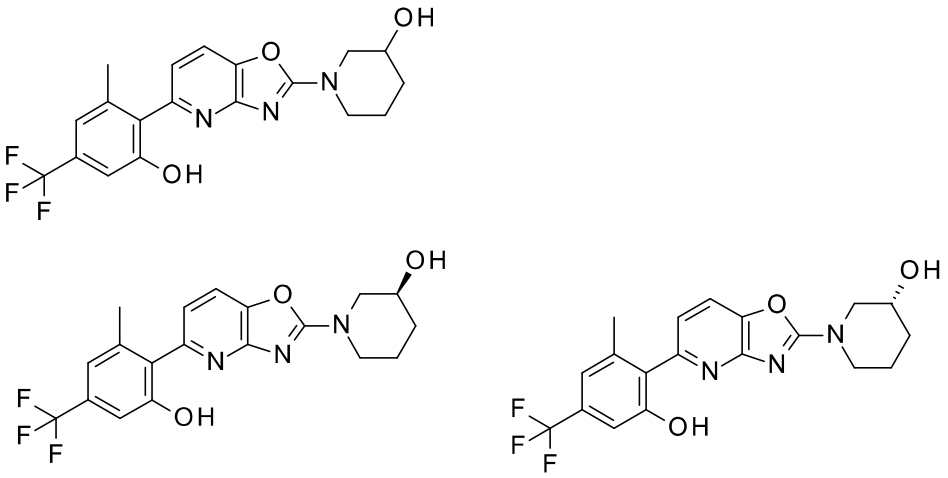
Una mezcla de (*rac*)-1-[4-(5-cloroxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)morfolino-3-il]-*N,N*-dimetilmetanamina *(Ejemplo 2, etapa 1)* (79 mg, 0,253 mmol, 1 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 111 mg, 0,367 mmol, 1,45 eq), carbonato de cesio (237 mg, 0,727 mmol, 2,88 eq) y XPhos Pd G3 (21 mg, 0,025 mmol, 0,098 eq) en 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,250 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron para dar el compuesto del título (93 mg, 80 % de rendimiento) como una espuma amarilla clara. LCMS: *m*/*z* 437,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 2-[2-[(3*R* o 3*S*)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol y 2-[2-[(3*S* o 3*R*)-3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

El racemato (*rac*)-2-[2-[3-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (*Ejemplo 2, etapa 2*) (60 mg, 0,131 mmol, 1 eq) se separó por SFC quiral (columna: Chiralpak IC, eluyente B: 15 % de metanol + 0,2 % de dietilamina) para dar los dos enantiómeros **ejemplo 2A** (primera elución, Rt = 1,51 min) (23 mg, 38 % de rendimiento) como una espuma marrón claro; *m*/*z* 437,3 [M+H]+, ESI pos y **ejemplo 2B** (segunda elución, Rt = 1,74 min) (27 mg, 45 % de rendimiento) como una espuma marrón claro. LCMS: *m*/*z* 437,3 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplos 3, 3A y 3B:

(*rac*)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]piperidin-3-ol y enantiómeros respectivos 3A y 3B



Etapa 1: (*rac*)-1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-3-ol

Una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 100 mg, 0,473 mmol, 1,0 eq), piperidin-3-ol (CAS #6859-99-0, 53 mg, 0,524 mmol, 1,11 eq) y trietilamina (0,073 ml, 0,524 mmol, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 70 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (117 mg, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: *m*/*z* 254,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-1-[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]piperidin-3-ol

Una mezcla de (*rac*)-1-(5-cloroxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-3-ol *(Ejemplo 3, etapa 1)* (117 mg, 0,438 mmol, 1,0 eq), 2-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS # 2557358-25-3, 194 mg, 0,614 mmol, 1. 4 eq), carbonato de potasio (305 mg, 2,21 mmol, 5,04 eq) y el complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (44 mg, 0,054 mmol, 0,123 eq) en 1,4-dioxano (2,8 ml) y agua (1,4 ml) se purgó con argón y se agitó a 110 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de

sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (194 mg, 98 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido ceroso marrón claro. LCMS: *m*/*z* 408,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: (*rac*)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]piperidin-3-ol

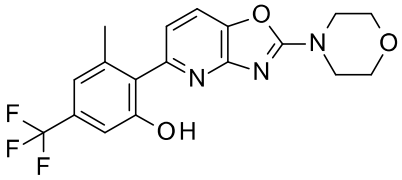
A una solución de (*rac*)-1-[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]piperidin-3-ol (*Ejemplo 3, etapa 2*) (194 mg, 0,429 mmol, 1,0 eq, 90 % de pureza) en diclorometano (0,800 ml) se le añadió tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano) (3,98 g, 1,5 ml, 1,5 mmol, 3,5 eq) gota a gota a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió metanol (~3 ml) gota a gota. Se agitó a 0 °C durante ~15 min. A continuación, la mezcla se añadió a una solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título **3** (134 mg, 76 % de rendimiento) como una espuma blanquecina. LCMS: *m*/*z* 394,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 4: (3*R o 3S*)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]piperidin-3-ol y (3*S o 3R*)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-3-ol

Racemato (*rac*)-1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]piperidin-3-ol *(Ejemplo 3, etapa 3)* (100 mg, 0,254 mmol) se separó por SFC quiral (columna: OJ-H, 5 µm, 250 x 20 mm), eluyente B: 15 % de metanol) para obtener los dos enantiómeros **ejemplo 3A** (primera elución, Rt = 3,65 min) (44 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; *m*/*z* 394,3 [M+H]+, ESI pos y **ejemplo 3B** (segunda elución, Rt = 3,96 min) después de trituración con una mezcla de acetato de etilo/heptano = 1:1 (23 mg, 21 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS: *m*/*z* 394,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 4:

3-metil-2-(2-morfolinooxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: 5-cloro-2-morfolino-oxazolo[4,5-*b*]piridina

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 100 mg, 0,473 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadió morfolina (CAS # 110-91-8, 0,046 ml, 0,528 mmol, 1,12 eq) seguido de trietilamina (0,074 ml, 0,531 mmol, 1,12 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 80 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (97 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite blanquecino. LCMS: *m*/*z* 240,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-morfolino-oxazolo[4,5-*b*]piridina

Una mezcla de 5-cloro-2-morfolino-oxazolo[4,5-*b*]piridina (*Ejemplo 4, etapa 1*) (94 mg, 0,373 mmol, 1,0 eq), 2-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS # 2557358-25-3, 165 mg, 0,522 mmol, 1,4 eq), carbonato de potasio (260 mg, 1,88 mmol, 5,05 eq) y el complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano(37 mg, 0,045 mmol, 0,122 eq) en 1,4-dioxano (2,4 ml) y agua (1,2 ml) se purgó con argón y se agitó a 110 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 70 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (112 mg, 65 % de

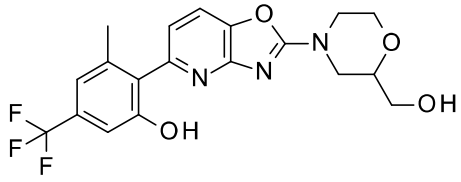
rendimiento, 85 % de pureza) como una espuma amarilla clara. LCMS: *m*/*z* 394,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 3-metil-2-(2-morfolinooxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de 5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-morfolino-oxazolo[4,5-*b*]piridina *(Ejemplo 4, etapa 2)* (112 mg, 0,242 mmol, 1,0 eq, 85 % de pureza) en diclorometano (0,460 ml) se le añadió tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano) (2,28 g, 0,860 ml, 0,860 mmol, 3,55 eq) gota a gota a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió metanol (~3 ml) gota a gota. Se agitó a 0 °C durante ~15 min. A continuación, la mezcla se añadió a una solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (48 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: *m*/*z* 380,2 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 5:

(*rac*)-[2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: (*rac*)-[4-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)morfolin-2-il]metanol

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0,379 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (0,80 ml) se le añadió (*rac*)-morfolin-2-ilmetanol (CAS # 103003-01-6, 50 mg, 0,427 mmol, 1,13 eq) seguido de trietilamina (0,060 ml, 0,430 mmol, 1,14 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE

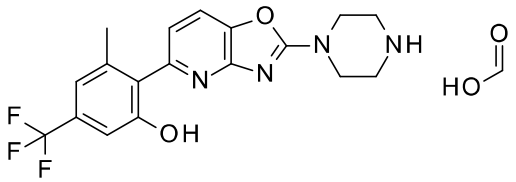
HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (90 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: *m*/*z* 270,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-[2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Una mezcla de (*rac*)-[4-(5-cloroxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)morfolin-2-il]metanol (*Ejemplo 5, etapa 1*) (87 mg, 0,306 mmol, 1 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 134 mg, 0,444 mmol, 1,45 eq), XPhos Pd G3 (26 mg, 0,031 mmol, 0,100 eq) y carbonato de cesio (300 mg, 0,921 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,30 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 50 % (diclorometano:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en diclorometano) para dar el compuesto del título (99 mg, 75 % de rendimiento) como una espuma blanquecina. LCMS: *m*/*z* 410,3 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 6:

3-metil-2-(2-piperazin-1-iloxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol sal ácido fórmico



Etapa 1: 5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-piperazin-1-il-oxazolo[4,5-*b*]piridina

Una mezcla de 5-cloro-2-piperazin-1-il-oxazolo[4,5-b]piridina (CAS #2504954-78-1, documento WO2020207941A1) (119,4 mg, 0,500 mmol, 1 eq), 2-[2-metoxi-6-metil-4-

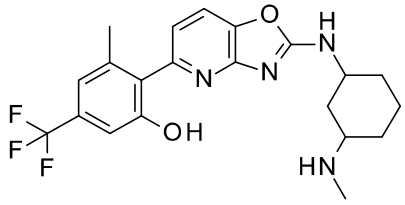
(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS # 2557358-25-3, 268 mg, 0,848 mmol, 1,7 eq), carbonato de potasio (330 mg, 2,39 mmol, 4,78 eq) y el complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii)diclorometano (42,7 mg, 0,058 mmol, 0,116 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con argón y se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo (sólido marrón oscuro, 304,5 mg) se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 15 % de MeOH en diclorometano) para dar el compuesto del título (158,1 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z 393,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 3-metil-2-(2-piperazin-1-iloxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol; sal ácido fórmico

A una solución de la mencionada 5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-piperazin-1-il-oxazolo[4,5-*b*]piridina (*Ejemplo 6, etapa 1*) (123,1 mg, 0,314 mmol, 1,0 eq, 95 % de pureza) en diclorometano (1,6 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano) (1,1 ml, 1,10 mmol, 3,5 eq) a -75 °C (baño con hielo seco y acetona). Se agitó a esa temperatura durante 1 h y se dejó calentar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -75 °C y se le añadió metanol (~20 ml) gota a gota. La solución roja se agitó durante ~5 min. A continuación, la mezcla se añadió a una solución saturada ac. de $NaHCO_3$ (hasta que el pH se ajustó a 7) y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (columna: YMC-Triart C_{18}, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm; eluyente acetonitrilo/ agua + HCOOH al 0,1 %) para dar el compuesto del título como una sal fórmica (50,6 mg, 50 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un sólido incoloro. LCMS: *m*/*z* 377,3 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 7:

3-metil-2-[2-[[3-(metilamino)ciclohexil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: *N*-[3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]ciclohexil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 88 mg, 0,439 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (0,90 ml) se le añadió *N*-(3-aminociclohexil)-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo (CAS # 1783996-31-5, 100 mg, 0,438 mmol, 0,99 eq) seguido de trietilamina (67,3 µl, 0,438 mmol, 1,1 eq). La solución amarilla clara se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (115 mg, 55 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un aceite amarillo claro. LCMS m/z 381,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: *N*-[3-[[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]ciclohexil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla del mencionado *N*-[3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]ciclohexil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 7*, etapa 1) (115 mg, 0,242 mmol, 1 eq), 2-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS # 2557358-25-3, 129,8 mg, 0,411 mmol, 1,7 eq), carbonato de potasio (159,5 mg, 1,15 mmol, 4,78 eq) y el complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) en diclorometano (22,8 mg, 0,028 mmol, 0,116 eq) en 1,4-dioxano (1,4 ml) y agua (0,7 ml) se purgó con argón y se agitó a 110 °C durante 24 h (para completar la reacción se añadieron 0,5 eq de catalizador y de base; además, la mezcla de reacción se almacenó en el frigorífico durante 3 d antes de completar la reacción). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo (aceite marrón oscuro) se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía

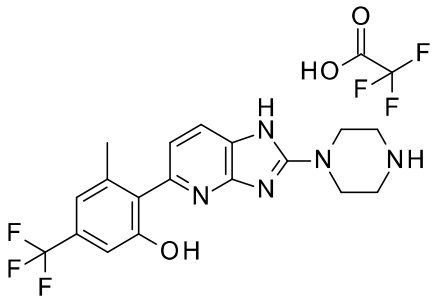
ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 15 % de MeOH en diclorometano) para dar el compuesto del título (78,9 mg, 52 % de rendimiento, 85 % de pureza) como un sólido verde. LCMS: m/z 535,5 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 3-metil-2-[2-[[3-(metilamino)ciclohexil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de *N*-[3-[[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]ciclohexil]-*N*-metil-carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 7, etapa 2*) (78,9 mg, 0,148 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano) (664,2 µl, 0,664 mmol, 4,5 eq) a 0 °C (baño con hielo seco y acetona). Se agitó a esa temperatura durante 1 h y se dejó calentar a ta durante un día. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron unas gotas de metanol. La solución amarilla clara se agitó durante ~5 min. A continuación, la mezcla se añadió a una solución saturada ac. de $NaHCO_3$ (hasta que el pH fue básico) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (columna: YMC-Triart C_{18}, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm; eluyente acetonitrilo/ agua + trietilamina al 0,1 %) para dar el compuesto del título más probablemente con una mezcla diastereomérica cis/trans = 2:1 (30 mg, 30 % de rendimiento, 85 % de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS: *m*/*z* 421,1853 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 8:

3-metil-2-(2-piperazin-1-il-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa1: 5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ol

A una mezcla de 6-bromopiridin-2,3-diamina (1,0 g, 5,32 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió diimidazol carbonilo (974,36 mg, 6,91 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de N_2 a 25 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío. El producto crudo se trituró con MTBE (10 ml*3). El sólido se recogió para dar el compuesto del título (770 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido negro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,57 (br. s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H).

Etapa 2: 5-bromo-2-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Una mezcla del mencionado 5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ol *(Ejemplo 8, etapa 1)* (300,0 mg, 1,4 mmol, 1 eq) y $POCl_3$ (4298,3 mg, 28,03 mmol, 20 eq) en tolueno (2 ml) se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (400 mg, 18 % de rendimiento, sal HCl) como un sólido marrón. LCMS: m/z 233,8 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 4-(5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla del mencionado 5-bromo-2-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; clorhidrato *(Ejemplo 8, etapa 2)* (400,0 mg, 0,250 mmol, 1,0 eq), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (231,59 mg, 1,24 mmol, 5 eq) in *N*-metilpirrolidona (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (274,6 mg, 1,99 mmol, 8,0 eq) en atmósfera de N_2 a 25 °C. A continuación, se agitó la mezcla a 90 °C durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (condición TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (40 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z 384,0 $[M+2H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 4-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*c-butilo

A una mezcla del mencionado 4-(5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*c-butilo *(Ejemplo 8, etapa 3)* (40,0 mg, 0,100 mmol, 1,0 eq), ácido (2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil) fenil)borónico (34,5 mg, 0,160 mmol, 1,5 eq), Na_2CO_3 (33,3 mg, 0,310 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (2 ml)/agua (1 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (7,66 mg, 0,010 mmol, 0,100 eq) en atmósfera de N_2 a 25 °C. A continuación, se agitó la mezcla durante 2 h a 95 °C. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión

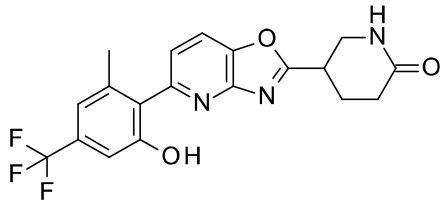
reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice usando éter de petróleo / acetato de etilo = 1/1 para dar el compuesto del título (20 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 478,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 5: 3-metil-2-(2-piperazin-1-il-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5 (trifluorometil)fenol; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una mezcla del mencionado 4-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*c-butilo *(Ejemplo 8, etapa 4)* (20,0 mg, 0,030 mmol, 1 eq), TFA (94,2 mg, 1,02 mmol, 30 eq) en diclorometano (1 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C_{18} 75*30 mm*3 um, agua (TFA) - acetonitrilo, 12 %~42 %, 7 min) para dar el compuesto del título (4,69 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. m/z 378,0 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 9:

***(rac)*-5-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il) piperidin-2-ona**



Etapa 1: *(rac)*-5-(5-bromooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona

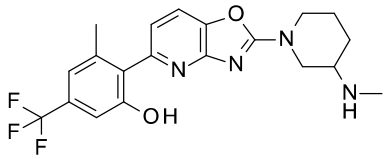
La solución de 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (CAS # 934758-27-7, 150,0 mg, 0,790 mmol, 1,0 eq) y (*rac*)-ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico (CAS # 22540-50-7, 113,6 mg, 0,790 mmol, 1,0 eq) en ácido polifosfórico (1,0 ml) se agitó a 135 °C durante 12 h. La mezcla de reacción anterior se diluyó con agua fría (50 ml) y se trató con carbonato de sodio saturado para ajustar el pH a aproximadamente 10, después se extrajo con acetato de etilo (20 ml*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condición TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (50 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 296,0 $[M+2H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: *(rac)*-5-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il) piperidin-2-ona

A una solución de (*rac*)-5-(5-bromooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona (*Ejemplo 9, etapa 1*) (40,0 mg, 0,140 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,40 ml) se le añadió ácido (2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico (59,4 mg, 0,270 mmol, 2,0 eq), Na_2CO_3 (42,9 mg, 0,410 mmol, 3,0 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (19,8 mg, 0,030 mmol, 0,20 eq). La mezcla de reacción anterior se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción anterior se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 µm; condiciones agua (hidróxido de amonio v/v) - acetonitrilo; Inicio B 18 Final B 48; Tiempo de gradiente (min): 9; 100 %B Tiempo de espera (min): 2; Caudal (ml/min): 25) para dar el compuesto del título (2,04 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 392,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 10:

***(rac)*-3-metil-2-[2-[3-(metilamino)-1-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil) fenol**



Etapa 1: *(rac)*-*N*-[1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3-piperidil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 90 mg, 0,449 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (0,90 ml) se le añadió éster terc-butílico del (*rac*)-ácido-*N*-metil-*N*-(3-piperidil)carbámico (CAS # 172478-01-2, 95 µl, 0,449 mmol, 1 eq) seguido de trietilamina (69 µl, 0,493 mmol, 1,1 eq). La solución marrón clara se agitó a 90 °C durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente 0 - 5 % de metanol en

diclorometano) para dar el compuesto del título (139,2 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 367,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: *(rac)-N*-[1-[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]-3-piperidil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo

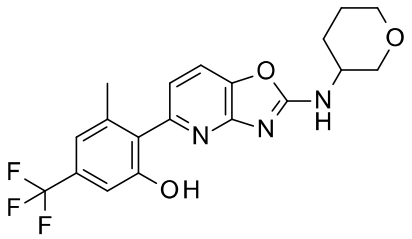
A una mezcla del mencionado anteriormente (*rac*)-N-[1-(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-3-piperidil]-N-metil-carbamato de *terc*-butilo *(Ejemplo 10, etapa 10)* (139,2 mg, 0,379 mmol, 1,0 eq), 2-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (179,9 mg, 0,569 mmol, 1,5 eq), Na_2CO_3 (250,7 mg, 1,81 mmol, 4,78 eq) en 1,4-dioxano (2,3 ml) / agua (1,1 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (35,9 mg, 0,044 mmol, 0,116 eq) en atmósfera de N_2 a 25 °C. A continuación, se agitó la mezcla durante 2 días a 110 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (122,8 mg, 48 % de rendimiento, 77 % de pureza) como un sólido marrón oscuro. LCMS: m/z 521,5 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: *(rac)*-3-metil-2-[2-[3-(metilamino)-1-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol

Una mezcla del mencionado anteriormente (*rac*)-*N*-[1-[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]-3-piperidil]-N-metil-carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo *10, etapa 2*) (78,9 mg, 0,152 mmol, 1,0 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 682 µl, 0,682 mmol, 4,5 eq), XPhos Pd G3 (11,3 mg, 0,013 mmol, 0,098 eq) y carbonato de cesio (12,2 mg, 0,373 mmol, 2,88 eq) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,2 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo (aceite amarillo, 114 mg) se purificó por HPLC (Columna: Phenomenex Gemini NX C^{18} – 5 µm- 110 Å - 100x30 mm; fase móvil H_2O+trietilamina al 0,1 % / acetonitrilo (gradiente durante 15 min)) para dar el compuesto del título (32,4 mg, 53 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 419,5 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 11:

(*rac*)-3-metil-2-[2-(tetrahidropiran-3-ilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: (*rac*)-5-cloro-*N*-tetrahidropiran-3-il-oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 100 mg, 0,498 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (2,8 ml) se le añadió (*rac*)-tetrahidropiran-3-ilamina (55,5 mg, 57,6 µl, 0,548 mmol, 1,1 eq) seguido de trietilamina (56,5 mg, 77,8 µl, 0,558 mmol, 1,12 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~40 ml de acetato de etilo y ~5 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con ~40 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~5 ml de agua y ~5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (63 mg, 59 %) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 254,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

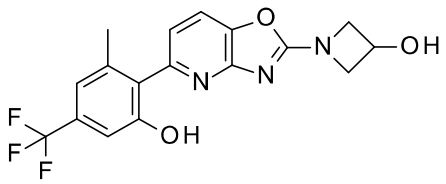
Etapa 2: (*rac*)-3-metil-2-[2-(tetrahidropiran-3-ilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de la mencionada anteriormente (*rac*)-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-tetrahidropiran-3-il-amina (*Ejemplo 11, etapa 1*) (50 mg, 0,197 mmol, 1,0 eq) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 86,5 mg, 71,5 µl, 0,286 mmol, 1,45 eq) en 1,4-dioxano, extra seco (0,8 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió en atmósfera de argón carbonato de cesio (184,7 mg, 0,567 mmol, 2,88 eq) seguido de XPhos Pd G3 (17,2 mg, 0,019 mmol, 0,098 eq). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante una hora. Después de finalizada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~ 5 ml de acetato de etilo y ~ 5 ml de agua. La capa acuosa se reextrajo con ~ 5 ml de acetato de etilo. Las capas

orgánicas se lavaron con ~ 5 ml de agua y ~ 5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron para dar el compuesto del título (44 mg, 57 %) como un sólido blanco. LCMS m/z 394,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 12:

1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]azetidin-3-ol



Etapa 1: 1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)azetidin-3-ol

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 0,100 g, 0,473 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió azetidin-3-ol (CAS # 45347-82-838,3 mg, 0,524 mmol, 1,11 eq) seguido de trietilamina (53,7 mg, 74 µl, 0,531 mmol, 1,12 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~20 ml de acetato de etilo, 20 ml de diclorometano (problemas de solubilidad) y ~5 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con ~40 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con ~5 ml de agua y ~5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (63 mg, 59 %) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 226,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

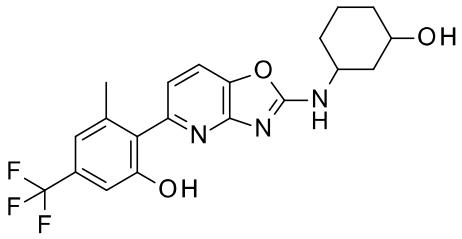
Etapa 2: 1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]azetidin-3-ol

A una solución de 1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)azetidin-3-ol (50 mg, 0,222 mmol, 1,0 eq) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (97,3 mg, 80,4 µl, 0,322 mmol, 1,45 eq) en 1,4-dioxano, extra seco (0,9 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió en atmósfera de argón carbonato de cesio (207,7 mg, 0,637 mmol, 2,88 eq) seguido de XPhos Pd G3 (19,4 mg, 0,022 mmol, 0,098 eq). La mezcla de reacción se

purgó con argón y se agitó a 100 °C durante una hora. Después de finalizada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~5 ml de acetato de etilo y ~5 ml de agua. La capa acuosa se reextrajo con ~ 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~5 ml de agua y ~5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano). Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto. La mezcla de reacción se pasó a HPLC preparativa proporcionando después de la liofilización el compuesto del título (10,3 mg, 12 %) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 366,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 13:

2-[2-[(3-hidroxiciclohexil)amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: 3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]ciclohexanol

A una solución de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (0,080 g, 0,379 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (0,8 ml) se le añadió 3-aminociclohexanol (CAS # 6850-39-1, 48,2 mg, 0,419 mmol, 1,11 eq) seguido de trietilamina (42,98 mg, 59,2 ul, 0,425 mmol, 1,12 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante dos días. LC-MS mostró 43 % del material de partida y 51 % de producto. Se le añadió 3-aminociclohexanol (23,9 mg, 0,208 mmol, 0,550 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante cinco horas. LC-MS mostró un pico de educto pequeño. Se le añadió 3-aminociclohexanol (23,9 mg, 0,208 mmol, 0,550 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 90 °C durante la noche. Después de finalizada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~40 ml de acetato de etilo y ~5 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con ~40 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~5 ml de agua y ~5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel

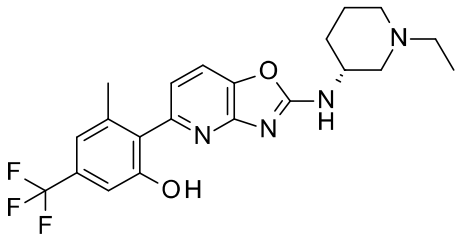
de sílice, 4 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (79,6 mg, 79 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z = 268,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2-[2-[(3-hidroxiciclohexil)amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil) fenol

A una solución del mencionado 3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]ciclohexanol (*Ejemplo 13, etapa 1*) (75 mg, 0,280 mmol, 1,0 eq) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (122,9 mg, 101,6 µl, 0,407 mmol, 1,45 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió en atmósfera de argón carbonato de cesio (262,5 mg, 0,806 mmol, 2,88 eq) seguido de XPhos Pd G3 (24,5 mg, 0,027 mmol, 0,098 eq). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con ~5 ml de acetato de etilo y ~5 ml de agua. La capa acuosa se reextrajo con ~ 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~5 ml de agua y ~5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4g, gradiente de 0 % a 70 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (80 mg, 67 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 408,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 14:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 320 mg, 1,52 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (3,2 ml) se le añadió (3*R*)-1-etilpiperidin-3-amina (CAS # 1020396-26-2, 240 mg, 1,76 mmol, 1,16 eq) seguido de trietilamina (0,240 ml, 1,72 mmol,

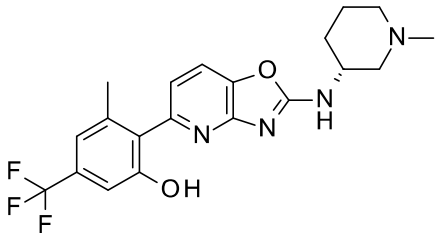
1,14 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (405 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m*/*z* 281,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Una mezcla de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina *(Ejemplo 14, etapa 1)* (300 mg, 1,02 mmol, 1 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 430 mg, 1,42 mmol, 1,4 eq), carbonato de cesio (995 mg, 3,05 mmol, 3,01 eq) y XPhos Pd G3 (89 mg, 0,105 mmol, 0,10 eq) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml) se purgó con argón y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, gradiente de 0 % a 100 % (diclorometano:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en diclorometano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (328 mg, 73 % de rendimiento) como un polvo blanquecino. LCMS: *m*/*z* 421,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 15:

3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

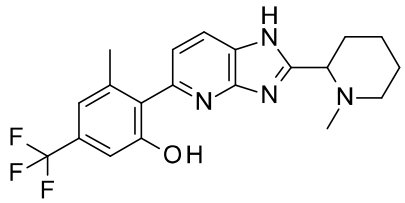
A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0,379 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (0,800 ml) se le añadió (3*R*)-1-metilpiperidin-3-amina (CAS # 1001353-92-9, 51 mg, 0,447 mmol, 1,18 eq) seguido de trietilamina (0,061 ml, 0,438 mmol, 1,16 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (101 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m*/*z* 267,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol

Una mezcla de 5-cloro-N-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina *(Ejemplo 15, etapa 1)* (98 mg, 0,349 mmol, 1,0 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 140 mg, 0,463 mmol, 1,33 eq), carbonato de cesio (325 mg, 0,997 mmol, 2,86 eq) y XPhos Pd G3 (29 mg, 0,034 mmol, 0,098 eq) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,3 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se reextrajeron con una mezcla de diclorometano/metanol (9:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 100 % (diclorometano:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en diclorometano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (88 mg, 59 %) como un polvo blanquecino. LCMS: *m*/*z* 407,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 16:

(*rac*)-3-metil-2-(2-(1-metilpiperidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: (*rac*)-*N*-(2-amino-6-bromopiridin-3-il)-1-metilpiperidin-2-carboxamida

A una solución de (*rac*)-ácido-1-metilpiperidin-2-carboxílico (456,88 mg, 3,19 mmol, 1 eq), 6-bromopiridin-2,3-diamina (0,60 g, 3,2 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (1,99 ml, 11. 2 mmol, 3,5 eq) en DMF (10 ml) se le añadió T_3P (3,05 g, 4,79 mmol, 1,5 eq, 50 % de pureza en acetato de etilo) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 2 h. LCMS indicó que el material de partida todavía permanecía, por lo que se le añadió otro lote de DIPEA (1,99 ml, 11,2 mmol, 3,5 eq) y T_3P (3045,92 mg, 4,79 mmol, 1,5 eq, 50 % de pureza en acetato de etilo) a la mezcla a 25 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Condición CombiFlash NH_4OH al 0,1 %-acetronitrilo) y posterior liofilización para dar el compuesto del título (400 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 313,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-5-bromo-2-(1-metilpiperidin-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

A una solución de la mencionada anteriormente (*rac*)-*N*-(2-amino-6-bromopiridin-3-il)-1-metilpiperidin-2-carboxamida (*Ejemplo 16, etapa 1*) (220 mg, 0,700 mmol, 1,0 eq) en etanol (3 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió NaOH (290,0 mg, 7,25 mmol, 10,3 eq) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 20 h en atmósfera de nitrógeno. LCMS indicó que la mayoría del material de partida todavía permanecía, y se le añadió otro lote de NaOH (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante otras 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml*3). La fase orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el

filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento: Columna Phenomenex luna C_{18} 150*40 mm*15 µm; Condición: agua (TFA al 0,1 %)-acetonitrilo: Inicio B 23 Final B 53; Tiempo de gradiente (min): 11; 100 % B Tiempo de espera (min): 2; Caudal (ml/min): 60) y posterior liofilización para dar el compuesto del título (100 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,88 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,31 - 2,27 (m, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 3H), 1,79 - 1,721 (m, 1H).

Etapa 3: (*rac*)-5-(2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1-metilpiperidin-2-il) -3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Una mezcla del mencionado anteriormente (*rac*)-2-(2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (*Ejemplo 16, etapa 2*) (85,68 mg, 0,270 mmol, 1 eq), 5-bromo-2-(1-metilpiperidin-2-il)-3*H*- imidazo[4,5-*b*]piridina (80,0 mg, 0,270 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (201,08 mg, 1,9 mmol, 7 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (0,800 ml) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y a continuación, se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (66,4 mg, 0,080 mmol, 0,300 eq) a la mezcla. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condición CombiFlash TFA al 0,1 % acuoso/acetonitrilo) y HPLC preparativa (Columna: 3_Phenomenex Luna C_{18} 75*30 mm*3 um; condición: agua (TFA al 0,1 %)-acetonitrilo, Inicio B: 36; Final B: 56; Gradiente; Tiempo (min): 8; 100 % B; Tiempo de espera (min): 2; Caudal (ml/min): 25) y posterior liofilización para dar el compuesto del título (30 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido negro. LCMS: m/z 405,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

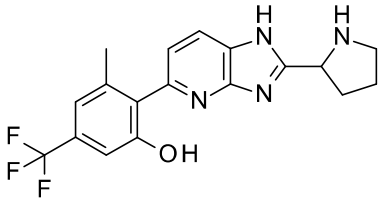
Etapa 4: (*rac*)-3-metil-2-(2-(1-metilpiperidin-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de la mencionada anteriormente (*rac*)-5-(2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1-metilpiperidin-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (*Ejemplo 16, etapa 3*) (20,0 mg, 0,050 mmol, 1,0 eq) en DCM (12 ml) se le añadió BBr_3 (2,0 ml, 20,76 mmol, 419,7 eq) gota a gota a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 2,5 h y se agitó a 25 °C durante otras 0,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. LCMS indicó que el material de partida todavía permanecía, por lo que se le añadió otro lote de BBr_3 (2,0 ml, 20,76 mmol, 419,7 eq) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h adicional bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua

enfriada (5 ml) y se ajustó a pH~8 con hidróxido de amonio, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con metanol (10 ml) dos veces, el filtrado se purificó por (Condición CombiFlash TFA al 0,1 %-acuoso/acetonitrilo) y HPLC preparativa (Columna: 3_Phenomenex Luna C_{18} 75*30 mm*3 µm; Condición: agua (TFA al 0,1 % acuoso)-acetonitrilo; Inicio; B 21, Final: B 51; Tiempo de gradiente (min): 7, 100 % B; Tiempo de espera (min): 2; Caudal (ml/min): 25) y posterior liofilización para dar el compuesto del título (5,89 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 391,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 17:

(*rac*)-3-metil-2-(2-(pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluoro-metil)fenol



Etapa 1: (*rac*)-2-((2-amino-6-bromopiridin-3-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (*rac*)-(*ter*c-butoxicarbonil)prolina (1,0 g, 4,65 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1,22 g, 9,29 mmol, 2 eq) y 6-bromopiridin-2,3-diamina (874 mg, 4,65 mmol, 1,0 eq), a continuación, se le añadió T3P (3,25 g, 5,11 mmol, 1,1 eq, 50 % de pureza en acetato de etilo) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua helada (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (40 ml*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml*2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (CombiFlash $NH_3.H_2O$ al 0,1 % acuoso-acetonitrilo) y posterior liofilización para dar el compuesto del título (1,0 g, 56 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z 387,1 $[M+2+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (*rac*)-2-((2-amino-6-bromopiridin-3-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml) se le añadió a una solución de

NaOH (779 mg, 19,5 mmol, 15 eq) en agua (1 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua helada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml*3), después se lavó con salmuera (20 ml*2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Condición CombiFlash TFA al 0,1 % acuoso-acetonitrilo) y posterior liofilización para dar el compuesto del título (50 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 367,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: (*rac*)-2-(5-(2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

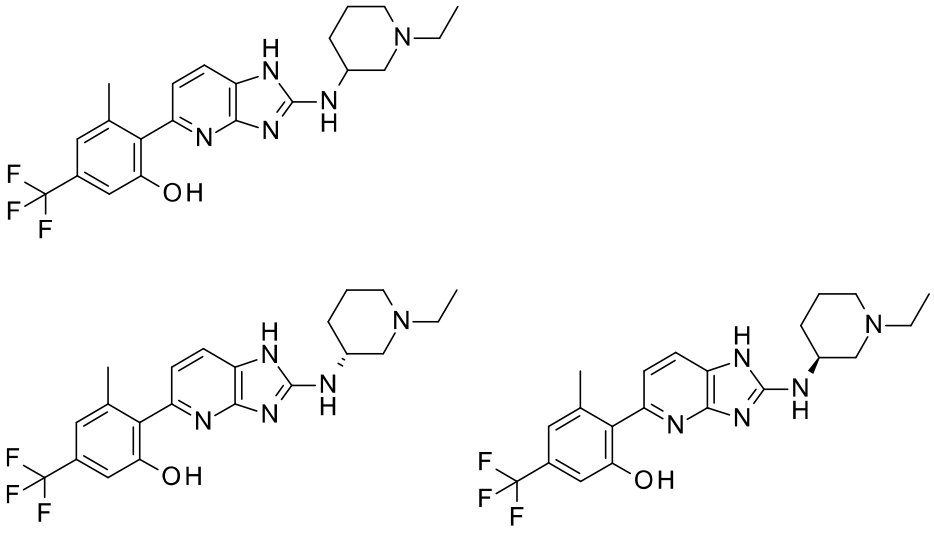
Una mezcla de (*rac*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*c-butilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético (80,0 mg, 0,170 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (68,82 mg, 0,500 mmol, 3 eq) y 2-(2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (105,1 mg, 0,330 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió a un matraz de fondo redondo y se purgó con nitrógeno tres veces, después se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (36,45 mg, 0,050 mmol, 0,300 eq) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo = 1:1, Rf = 0,4) para dar el compuesto del título (79 mg, 99,7 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z 477,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: (*rac*)-3-metil-2-(2-(pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol

A una mezcla de (*rac*)-2-(5-(2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*c-butilo (50,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se le añadió BBr_3 (66,6 mg, 0,270 mmol, 2,53 eq) en atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 10 minutos y después se agitó a 25 °C durante otros 50 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua helada (2 ml) y se neutralizó mediante $NH_3.H_2O$ a pH~7. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Condición CombiFlash TFA al 0,1 % acuoso-acetonitrilo) y posterior liofilización para dar el compuesto del título (15,1 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 363,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 18, 18A y 18B:

(*rac*)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol y enantiómeros respectivos 18A y 18B



Etapa 1: 5-bromo-2-metilsulfanil-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina

A una solución de (2-amino-6-bromo-3-piridil)amina (CAS # 129012-04-0, 800 mg, 4,25 mmol, 1,0 eq) en DMF (40 ml) en atmósfera de argón se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (CAS # 6160-65-2, 917,84 mg, 4,89 mmol, 1,15 eq) en porciones. La solución amarilla cambió de color a negro después de la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC-MS indicó la detección del intermediario de modo que se le añadió carbonato de potasio (1,18 g, 514 µl, 8,51 mmol, 2,0 eq) seguido de yoduro de metilo (307,25 µl, 4,94 mmol, 1,16 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h 30. Después de finalizada la conversión (reacción de control usando TLC 1:1 acetato de etilo / hexano). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió ~25 ml de agua gota a gota. La mezcla de reacción se diluyó con agua adicional (25 ml) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título (618 mg, 60 % de rendimiento) como un polvo marrón claro. LCMS: m/z 244,0 $[M+H]^+$ (Br), ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-(5-bromo-*N*-(1-etil-3-piperidil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina

En un tubo sellado, a una mezcla de la mencionada anteriormente 5-bromo-2-metilsulfanil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (*Ejemplo 18, etapa 1*) (200 mg, 0,819 mmol, 1,0 eq) se le añadió (*rac*)-(1-etil-3-piperidil)amina (CAS # 6789-94-2, 552,9 mg, 615,7 µl, 4,1 mmol, 5,0 eq). La suspensión amarillo clara se agitó a 150 °C durante 4 d y un día adicional a 130 °C. Después de finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 15 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (187 mg, 56 %, 80 % de rendimiento) como un aceite viscoso. LCMS m/z 324,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: (*rac*)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de la mencionada anteriormente (*rac*)-(5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-(1-etil-3-piperidil)amina (*Ejemplo 18, etapa 2*) (196,8 mg, 0,577 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (3,3 ml) y agua (1,65 ml) se le añadió ácido (2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico (314,8 mg, 1,43 mmol, 2,48 eq), carbonato de potasio (559 mg, 4,04 mmol, 7,0 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (79,1 mg, 0,097 mmol, 0,17 eq). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 6 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~30 ml de EtOAc y ~4 ml de solución semisaturada de NH_4Cl. La capa acuosa se reextrajo con ~30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~4 ml de agua y ~4 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (110 mg, 46 %) como un polvo marrón claro. LCMS: *m*/*z* 418,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

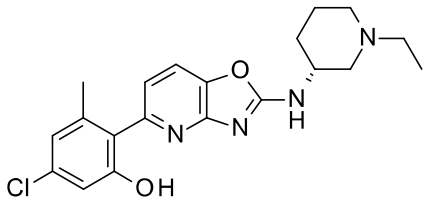
Etapa 4: 2-[2-[[(3*R* o 3*S*)-1-etil-3-piperidil]amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol y 2-[2-[[(3*S* o 3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

El mencionado anteriormente (*Ejemplo 18, etapa 3*) (*rac*)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol se separó por SFC quiral (columna: celulosa quiral C4, 5 µm, 250 x 20 mm), eluyente: metanol 35 % + dietilamina al 0,2 %) para dar los dos enantiómeros **ejemplo 18A** (primera elución, Rt = 2,90 min, rotación óptica (en MeOH, 20 °C): +19,44 °) (33,0 mg, 27 % de rendimiento, 90 % de

pureza, contiene dietilamina) como un polvo blanco; *m*/*z* 418,4 $[M+H]^+$, ESI pos y **ejemplo 18B** (segunda elución, Rt = 4,12 min) (28,0 mg, 25 % de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS: *m*/*z* 418,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 19:

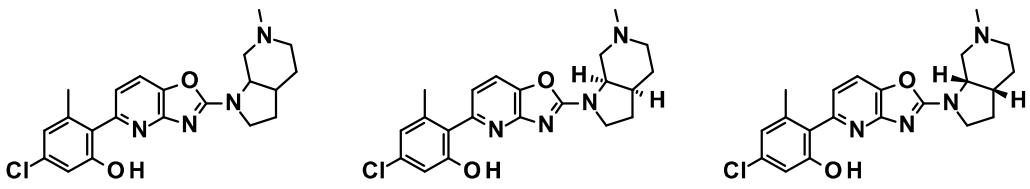
5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Una mezcla de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (*Ejemplo 14, etapa 1*) (450 mg, 1,52 mmol, 1,00 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 480 mg, 2,58 mmol, 1,69 eq), carbonato de potasio (1,01 g, 7,31 mmol, 4,80 eq) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) y diclorometano (189 mg, 0,23 mmol, 0,15 eq) en 1,4-dioxano (9,0 ml) y agua (4,5 ml) se purgó con argón y se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución semisaturada ac. de NH_4Cl. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (414 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LC-MS m/z 387,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 20, 20A y 20B:

(*rac*)-5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol y enantiómeros 20A y 20B.



Etapa 1: (*rac*)-5-cloro-2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina

En un tubo sellado, se le añadió trietilamina (374 mg, 515 µL, 3,69 mmol, 3,0 eq) en agitación a ta a una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 260 mg, 1,23 mmol, 1,0 eq) y 6-metiloctahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (CAS # 1443980-22-0, 224 mg, 1,6 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción marrón oscura se calentó a 150 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción negra se enfrió a ta y se extrajo dos veces con acetato de etilo: tBME (v/v) 1:1 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas acuosas se reextrajeron con acetato de etilo: tBME (v/v) 1:1 (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 12 g, gradiente de 0 % a -10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (313 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido amarrillo. LC-MS m/z 293,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol

5-cloro-2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina (112 mg, 0,379 mmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (141,2 mg, 0,757 mmol, 2,00 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml). A continuación, se le añadió carbonato de potasio (235,6 mg, 1,7 mmol, 4,5 eq) a ta. La mezcla de reacción naranja se purgó con argón y se le añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) y diclorometano (61,9 mg, 0,076 mmol, 0,2 eq). El tubo se selló y se agitó a 100 °C durante 20 h. A continuación, la reacción se enfrió a ta y se le añadieron ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (70,6 mg, 0,379 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,750 ml) seguido de la adición de carbonato de potasio (235,6 mg, 1,7 mmol, 4,5 eq). La mezcla de reacción rojo oscura se purgó con argón y se le añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) y diclorometano (30,9 mg, 0,038 mmol, 0,1 eq) en agitación. El tubo se selló y se agitó a 110 °C continuada durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM (2x 100 ml) y solución de cloruro de amonio ac. (50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida.

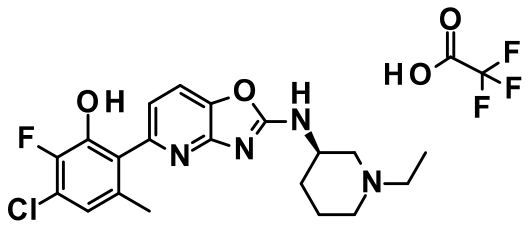
El producto crudo se absorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO2; 0 %-30 % diclorometano:metanol:NH4OH (v/v) 110:10:1 en diclorometano) seguido de purificación adicional por HPLC preparativa al compuesto del título (30,2 mg, 18 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS: m/z 397,1 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa 3: 2-[2-[(3a*R*,7a*S* o 3a*S*,7a*R*)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol y 2-[2-[(3a*S*,7a*R* o 3a*R*,7a*S*)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol

El mencionado anteriormente (*rac*)-5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo-[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol (Ejemplo 20, etapa 2) se separó por SFC quiral (columna: Columna quiral IJ, 5 µm, 250 x 20 mm), eluyente: metanol 25 % + dietilamina al 0,2 %) para dar los dos enantiómeros ejemplo **20A** (8 mg, 41 % de rendimiento, primera elución, Rt = 1,46 min) como una espuma marrón clara; m/z 399,2 $[M+H]^+$, ESI pos y ejemplo **20B** (8 mg, 41 % de rendimiento, segunda elución, Rt = 2,26 min) m/z 399,2 $[M+H]^+$, ESI pos como una espuma marrón clara.

Ejemplo 21:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-6-fluoro-3-metil-fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 2-(3-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4391,3 mg, 17,3 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml) se le añadió 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (139,2 mg, 0,52 mmol, 0,03 eq) y dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (229,25 mg, 0,35 mmol, 0,02 eq), a continuación, se le añadió 2-cloro-1-fluoro-4-metilbenceno (2500,0 mg, 17,29 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción anterior se agitó a 80 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua

(200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 20:1) para dar el compuesto del título (4,5 g, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,50 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Etapa B: 3-cloro-2-fluoro-5-metilfenol

A una solución de 2-(3-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,50 g, 16,6 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota H_2O_2 (9,43 g, 83,17 mmol, 5,0 eq) a 0 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción anterior se diluyó con agua (50 ml), después se le añadió $Na_2S_2O_3$ (16 g, 83 mmol), se agitó a 20 °C, durante 20 min y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 20:1) para dar el compuesto del título (2500 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,19 (br. s, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Etapa C: 3-cloro-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenol

A una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-metilfenol (1,50 g, 9,34 mmol, 1,0 eq) en tolueno (30 ml) se le añadió NaH (934,2 mg, 23,35 mmol, 60 % de pureza en aceite mineral, 2,5 eq) en porciones a 0 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 0,5 horas, a continuación, se le añadió lentamente yodo (2,13 g, 8,41 mmol, 0,9 eq) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción anterior se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción anterior se inactivó con ácido clorhídrico diluido (100 ml, 1 M solución de agua) a 0 °C, se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (1,10 g, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 284,8 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa D: 1-cloro-2-fluoro-4-yodo-3-metoxi-5-metilbenceno

A una solución de 3-cloro-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenol (1,0 g, 3,49 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (1206,06 mg, 8,73 mmol, 2,5 eq), después se goteó MeI (0,43

ml, 6,98 mmol, 2,0 eq) a 0 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción anterior se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) al compuesto del título (700,0 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,08 (dd, 1H), 3,95 (d, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa E: 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-6-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (557,3 mg, 3,0 mmol, 1,5 eq) en THF (12 ml) se le añadió 1-cloro-2-fluoro-4-yodo-3-metoxi-5-metilbenceno (600,0 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq), y después se goteó *n*-BuLi (1,5 ml, 3,75 mmol, 2,5 M in hexano, 1,88 eq) a -70 °C, a continuación, se agitó a -70 °C durante 0,5 horas en atmósfera de N_2. La solución de reacción anterior se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para dar el compuesto del título (400,0 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,89 (d, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 12H).

Etapa F: Ácido (4-cloro-3-fluoro-2-hidroxi-6-metilfenil)borónico

A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-6-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (150,0 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (0,5 ml, 4,99 mmol, 10,0 eq) en atmósfera de N_2 a -60 °C, y a continuación la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua a 0 °C, El pH se ajustó a 8 con solución de NaOH 1M y la mezcla se lavó después con acetato de etilo (10 ml × 3), después la fase acuosa se acidificó con solución de HCl 1 N a pH = 4. Se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar ácido (4-cloro-3-fluoro-2-hidroxi-6-metilfenil)borónico (40 mg, 39 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,73 (d, 1H), 2,17 (s, 3H).

Etapa G: 5-bromo-2-metilsulfanil-oxazolo[4,5-*b*]piridina

Se le añadió en porciones 1,1'-tiocarbonildiimidazol (5,42 g, 30,42 mmol, 1,15 eq) a una solución agitada de 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (CAS # 934758-27-7, 5,0 g, 26,45 mmol, 1,0 eq,) en DMF (100 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. A continuación, se añadieron carbonato de potasio (7,31 g, 52,91 mmol, 2,0 eq) seguido de yodometano (1,9 ml, 30,52 mmol, 1,15 eq) y la reacción se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de agua (70 ml) tras lo cual se formó un precipitado. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua. El producto se disolvió en MeCN y se concentró *a vacío* después de lo cual el producto se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (4,89 g, 68 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 244,9/246,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa H: 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

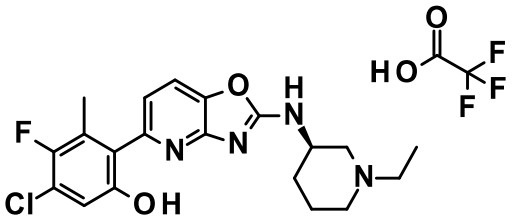
Trietilamina (3,3 ml, 23,7 mmol, 5,0 eq), diclorhidrato de (3*R*)-1-etilpiperidin-3-amina (1,9 g, 9,47 mmol, 2,0 eq) y 5-bromo-2-metilsulfanil-oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1149384-63-3, 1,16 g, 4,73 mmol, 1,0 eq) se disolvieron en dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fases y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, 40 g, 0-10 % (NH_3 0,7 N en MeOH)/DCM) para dar el compuesto del título (1,61 g, 91 % de rendimiento) como un semisólido marrón. LC-MS: m/z 325,2/327,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa I: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-6-fluoro-3-metil-fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de ácido (4-cloro-3-fluoro-2-hidroxi-6-metilfenil)borónico (40 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (68,77 mg, 0,16 mmol, 0,8 eq), K_2CO_3 (67,6 mg, 0,49 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (28,64 mg, 0,04 mmol, 0,2 eq), a continuación, se agitó a 95 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción anterior se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo (5 ml), se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (TFA al 0,1 %, agua-MeCN), a continuación, el disolvente se eliminó por liofilización para dar el compuesto del título (13,9 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 404,9 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 22:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-4-fluoro-3-metil-fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 6-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metilanilina

A una solución de 4-cloro-3-fluoro-2-metilanilina (4,50 g, 28,2 mmol, 1,0 eq) en MeCN (100 ml) se le añadió NBS (6,02 g, 33,8 mmol, 1,2 eq) en una porción. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (40 ml*3), la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (5,00 g, 74 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LC-MS: m/z 238,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 4-cloro-3-fluoro-6-metoxi-2-metilanilina

A una solución de 6-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metilanilina (3,00 g, 12,6 mmol, 1,0 eq) y CuI (2,38 g, 12,6 mmol, 1,0 eq) en DMF (60 ml) se le añadió NaOMe (9,06 g, 50,32 mmol, 4,0 eq) lentamente a 20 °C. Se agitó la mezcla a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción anterior se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de amonio saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml*3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (900 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LC-MS: m/z 190,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 2-bromo-5-cloro-4-fluoro-1-metoxi-3-metilbenceno

A una solución de 4-cloro-3-fluoro-6-metoxi-2-metilanilina (250,0 mg, 1,32 mmol, 1,0 eq), CuBr (37,83 mg, 0,26 mmol, 0,2 eq) y $CuBr_2$ (294,5 mg, 1,32 mmol, 1,0 eq) en MeCN (5

ml) se le añadió *terc*-butilnitrito (314 µl, 2,64 mmol, 2,0 eq) lentamente a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción anterior se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml*3), después los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (150,0 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,32 (d, 3H).

Etapa D: 2-(4-cloro-3-fluoro-6-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 2-bromo-5-cloro-4-fluoro-1-metoxi-3-metilbenceno (50,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) en THF (1 ml) se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (91,8 mg, 0,49 mmol, 2,5 eq), después se le goteó *n*-BuLi (0,12 ml, 0,3 mmol, 2,5 M en hexano, 1,5 eq) en -70 °C, a continuación, se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción anterior se inactivó solución de cloruro de amonio saturado (50 ml) a 0 °C, se extrajo con acetato de etilo (20 ml*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1, Rf = 0,4) para dar el compuesto del título (40,0 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,28 (d, 3H), 1,41 (s, 12H).

Etapa E: (*R*)-5-(4-cloro-3-fluoro-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

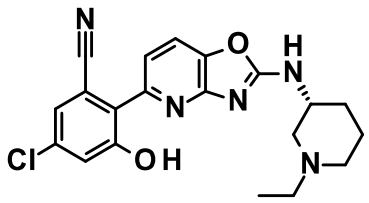
A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-6-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetra metil-1,3,2-dioxaborolano (30,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió (*R*)-6-bromo-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)-3*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-amina (43,8 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq), CsF (37,9 mg, 0,25 mmol, 2,5 eq) y Xphos Pd G3 (16,92 mg, 0,02 mmol, 0,2 eq), después la mezcla de reacción anterior se agitó a 90 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción anterior se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metano = 10:1, Rf = 0,1) para dar el compuesto del título (40,0 mg, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 419,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-4-fluoro-3-metil-fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de (*R*)-5-(4-cloro-3-fluoro-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (30,0 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se le añadió BBr_3 (178,8 mg, 0,72 mmol, 10,0 eq) a -20 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción anterior se inactivó con agua (0,5 ml) a 0 °C, se diluyó con metanol (1ml), después el pH se ajustó a aproximadamente 7 con hidróxido de amonio, después se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, TFA al 0,1 %, agua-ACN), a continuación, el disolvente se eliminó por liofilización para dar el compuesto del título (10,6 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 405,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 23:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-benzonitrilo



Etapa A: 2-bromo-5-cloro-3-hidroxi-benzonitrilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (3,60 g, 20,2 mmol, 1,04 eq) en porciones a una solución agitada de 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (CAS # 473923-97-6, 3,0 g, 19,5 mmol, 1,0 eq) y diisopropilamina (1,0 ml, 7,14 mmol, 0,37 eq) en DCM (50 ml) a 0 °C y se dejó que la reacción retornara a ta y se agitó durante 3 días. El disolvente se concentró *a vacío* y el material crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 330 g, DCM) para dar el compuesto del título (738 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 229,9 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa B: 2-bromo-5-cloro-3-metoxi-benzonitrilo

Se le añadió carbonato de potasio (875,0 mg, 6,33 mmol, 2,02 eq) a una solución agitada de 2-bromo-5-cloro-3-hidroxi-benzonitrilo (730,0 mg, 3,14 mmol, 1,0 eq) en acetona (8 ml) a ta y la reacción se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió yodometano (300,0

µl, 4,82 mmol, 1,53 eq) y la reacción se agitó durante otras 16 h. La reacción se concentró *a vacío*, después se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del título (752,0 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. LC-MS no se observó m/z. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 3,95 (s, 3H).

Etapa C: 5-cloro-3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Se le añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio LiCl (solución 1,3 M) (5,85 ml, 7,61 mmol, 2,5 eq) gota a gota a una solución agitada de 2-bromo-5-cloro-3-metoxi-benzonitrilo (750,0 mg, 3,04 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,1 ml, 15,21 mmol, 5,0 eq) en THF (30 ml) a 0 °C. La reacción se dejó retornar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se diluyó con agua (100 ml) y DCM (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (914,6 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo claro. LC-MS m/z 210,2 $[M\text{-}BPin]^-$, ESI neg.

Etapa D: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-benzonitrilo

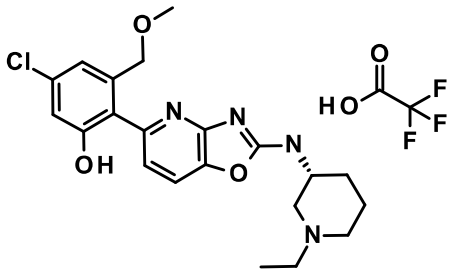
Una mezcla de 5-bromo-N-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (*Ejemplo 21, etapa H*) (200 mg, 0,62 mmol, 0,96 eq), 5-cloro-3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (250,0 mg, 0,64 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (620,0 mg, 1,9 mmol, 2,98 eq) y Xphos Pd G3 (55,0 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, después se calentó a 90 °C durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara a ta, se concentró y después se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (40 g, 0-10 % MeOH(0,7M NH_3)/DCM) para dar el compuesto del título (131 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS m/z 412,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-benzonitrilo

Se le añadió BBr_3 (1M en DCM) (0,98 ml, 0,98 mmol, 10,23 eq) gota a gota a una solución agitada de 5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-benzonitrilo (131,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) y yoduro de tetrabutilamonio (123,34 mg, 0,33 mmol, 3,5 eq) en DCM (5 ml) a 0 °C y se dejó que la reacción retornara a rt. Después de 24 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió un equivalente adicional de BBr_3 (1M en DCM) (0,98 ml, 0,98 mmol, 10,23 eq). La reacción se dejó retornar a ta, después se agitó durante otras 24 h. La reacción se inactivó mediante adición gota a gota a una solución agitada de NH_3 en MeOH (100 ml, 7 M) a 0 °C. El disolvente se concentró a vacío, y el residuo resultante se tomó en DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se ajustó a ~pH 12 con NaOH acuoso (2 M) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron a vacío y después se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (cartucho 40 g, 0-5 % MeOH(7 M NH_3)/DCM). El producto se tomó después en DCM (5 ml) y se lavó con agua (5 x 5 ml), después se secó al pasarlo a través de un separador de fases y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (5,0 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS m/z 398,3 $[M+H]^+$, ESI pos, m/z 396,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 24:

5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(metoximetil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 5-cloro-3-hidroxi-2-yodo-benzaldehído

A una mezcla de 3-cloro-5-hidroxibenzaldehído (7,5 g, 47,9 mmol, 1,0 eq) en DMF (80 ml) se le añadió NaH (2299,3 mg, 95,8 mmol, 2,0 eq) a 0 °C en atmósfera de N_2, se agitó durante 30 min, después se le añadió I_2 (12157,98 mg, 47,9 mmol, 1,0 eq) en porciones y se agitó 15,5 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A continuación, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1) y se purificó por HPLC preparativa (NH_3-H_2O) y se liofilizó para dar el 5-cloro-3-hidroxi-2-yodo-benzaldehído (1300 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido verde claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,45 - 11,27 (m, 1H), 10,03 - 9,98 (m, 1H), 7,21 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H)

Etapa B: 5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzaldehído

Una mezcla de Cs_2CO_3 (2249,34 mg, 6,9 mmol, 1,5 eq) y 5-cloro-3-hidroxi-2-yodo-benzaldehído (1300,0 mg, 4,6 mmol, 1,0 eq) en DMF (2 ml) se desgasificó y se purgó N_2 tres veces y se agitó durante 30 min. Después, se le añadió SEMCl (1150,97 mg, 6,9 mmol, 1,5 eq) a la mezcla en una porción. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1200 mg, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 0,92 - 0,88 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa C: [5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi) fenil] metanol

Se le añadió borohidruro de sodio (132,0 mg, 3,49 mmol, 1,2 eq) en pequeñas porciones a una solución de 5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzaldehído (1200,0 mg, 2,91 mmol, 1,0 eq) en metanol (12 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas y después se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar [5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol (870 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 4,03 (q, 1H), 3,74 (t, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,88 (t, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa D: 2-[[5-cloro-2-yodo-3-(metoximetil)fenoxi]metoxi]etil-trimetil-silano

A una mezcla de [5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol (870,0 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq) y NaH (60,41 mg, 2,52 mmol, 1,2 eq) en THF (8 ml) se le añadió MeI (0,13

ml, 2,1 mmol, 1,0 eq) en una porción en atmósfera de N_2 a 25 °C, y se agitó durante 5 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 5/1) se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,86 (s, 7H), 4,44 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,47 (s, 3H), 0,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa E: 2-[[5-cloro-3-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metoxi]etil-trimetil-silano

A una solución de 2-[[5-cloro-2-yodo-3-(metoximetil) fenoxi] metoxi] etil-trimetil-silano (800,0 mg, 1,87 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (624,87 mg, 3,36 mmol, 1,8 eq) en THF (5 ml) y se le añadió nBuLi (1,12 ml, 2,8 mmol, 1,5 eq) gota a gota durante 10 min en atmósfera de N_2, se agitó a -60 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en solución de NH4Cl (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA 10:1) para dar el compuesto del título (260 mg, 33 %) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa F: 5-cloro-3-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

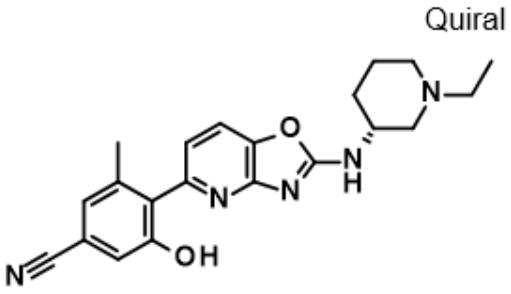
Una solución de 2-[[5-cloro-3-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] metoxi] etil-trimetil-silano (65,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) y TFA (0,5 ml) en DCM (0,25 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml × 3), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 1/0) para dar el compuesto del título (45,0 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,20 (s, 12H).

Etapa G: 5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(metoximetil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una mezcla de K_2CO_3 (23,14 mg, 0,17 mmol, 2,5 eq), 5-cloro-3-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (20,0 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) y 5-bromo-N-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético (38,3 mg, 0,09 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,200 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces y se le añadió XphosPdG3 (5,63 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) a la mezcla. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %) y HPLC preparativa (Procedimiento Columna 3_Phenomenex Luna C_{18} 75 × 30 mm × 3 µm Condición agua(TFA)-CAN; Inicio B 16; Final B 46; Tiempo de gradiente (min) 8; 100 % B; Tiempo de espera(min) 2; Caudal(ml/min) 25; Inyecciones 1 HPLC 99), después de la liofilización se obtuvo el compuesto del título (sal TFA) (10,95 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 417,1 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 25:

4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo



Etapa A: 4-Amino-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo

Se llevaron a cabo 2 lotes en paralelo. A una solución de 4-bromo-2-metoxi-6-metil-anilina (25,0 g, 115 mmol, 1,0 eq) en DMF (250 ml) se le añadió $Zn(CN)_2$ (13,5 g, 115 mmol, 7,34 ml, 1,00 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (66,8 g, 57,8 mmol, 0,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (1,50 l) y se extrajo con acetato de etilo (1,00 l × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (1,00 l × 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de

etilo = 100/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (28,0 g, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa B: 4-bromo-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo

A una solución de CuBr (46,4 g, 323 mmol, 9,86 ml, 1,50 eq) en MeCN (180 ml) se le añadió t-BuONO (33,3 g, 323 mmol, 38,5 ml, 1,50 eq) y se agitó a 65 °C. Después se le añadió una solución de 4-amino-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo (35,0 g, 215 mmol, 1,00 eq) en MeCN (180 ml) a 65 °C. Se agitó la mezcla a 65 °C durante 3,5 h. Después de enfriar a ta, se le añadió Na_2SO_3 sat. ac. (400 ml) y NH_4Cl sat. ac. (200 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml × 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 100/1 a 0/1, R_f = 0,75) para dar el compuesto del título (20,7 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa C: 3-metoxi-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

A una solución de 4-bromo-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo (18,0 g, 79,6 mmol, 1,00 eq) en DMF (180 ml) se le añadió B_2Pin_2 (30,3 g, 119 mmol, 1,50 eq) y AcOK (35,1 g, 358 mmol, 4,50 eq). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 0,5 h y se le añadió $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (13,0 g, 15,9 mmol, 0,20 eq). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró con diatomita y se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (800 ml × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (800 ml × 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 100/1 a 1/1, R_f = 0,30) para dar el compuesto del título (18,0 g, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa D: Ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico

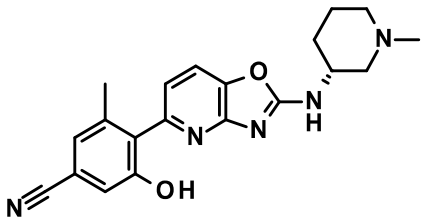
Una solución de 3-metoxi-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (17,0 g, 96,0 mmol, 1,00 eq) en DCM (170 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió BBr_3 (38,9 g, 155 mmol, 2,50 eq) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en H_2O (200 ml), se filtró, y la torta se recogió y trituró con acetato de etilo (20 ml) para dar el compuesto del título (4,67 g, 42 % de rendimiento) como un sólido gris. LCMS m/z 178,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 4-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

La mencionada anteriormente (5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-[(3R)-1-etil-3-piperidil]amina (241 mg, 858,4 umol, 1,0 eq), el mencionado anteriormente ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) (280,71 mg, 1,46 mmol, 1,7 eq) y carbonato de cesio (839,07 mg, 2,58 mmol, 3,0 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (5,9 ml) y agua (1,48 ml). A continuación, se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 min seguido de la adición del catalizador metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(ii) (XPhos Pd G3) (108,99 mg, 128,76 umol, 0,15 eq). El tubo sellado se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml) y solución de cloruro de amonio semisaturada ac. (80 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (80 ml) y salmuera (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2; 0-50 % de acetato de etilo en heptano; después acetato de etilo: metanol 9:1 (v/v) seguido de cristalización con acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (135 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: 378,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 26:

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo



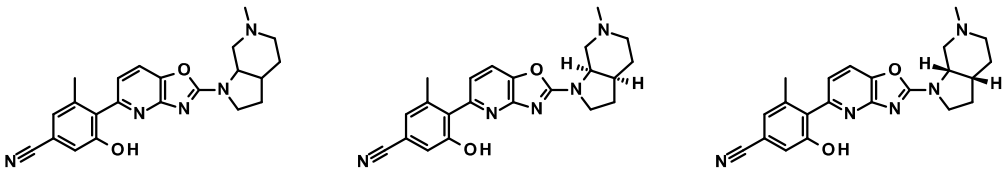
Etapa 1: 3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]benzonitrilo

La mencionada anteriormente 5-cloro-*N*-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina *(Ejemplo 15, etapa 1)* (112 mg, 0,420 mmol, 1,0 eq), ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) (137,3 mg, 0,71 mmol, 1,7 eq) y carbonato de potasio (261,2 mg, 1,9 mmol, 4,5 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml). A continuación, se burbujeó agua a través de la mezcla durante 2 min seguido de la adición del catalizador complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii)

diclorometano (51,4 mg, 0,063 mmol, 0,15 eq). El tubo sellado se agitó a 90 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y solución de cloruro de amonio semisaturado ac. (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2; 0-50 % acetato de etilo en heptano; después acetato de etilo: metanol 9:1 (v/v) seguido de cristalización con acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (51 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS: 364,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 27, 27a y 27b:

(*rac*)-3-hidroxi-5-metil-4-[2-(6-metil-3,3*a*,4,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo y enantiómeros respectivos 27A y 27B



Etapa 1: 5-cloro-2-(6-metil-3,3*a*,4,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 260 mg, 1,23 mmol, 1,00 eq) y 6-metil-1,2,3,3*a*,4,5,7,7*a*-octahidropirrolo[2,3-*c*]piridina (CAS # 1443980-22-0, 224 mg, 1,60 mmol, 1,30 eq) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona (2,0 ml) se le añadió trietilamina (374 mg, 0,515 ml, 3,69 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 horas y a 150 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo: MTBE (1:1) y agua. La capa acuosa se reextrajo con una mezcla de acetato de etilo: MTBE (1:1). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (313 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS m/z 293,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (*rac*)-3-hidroxi-5-metil-4-[2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo

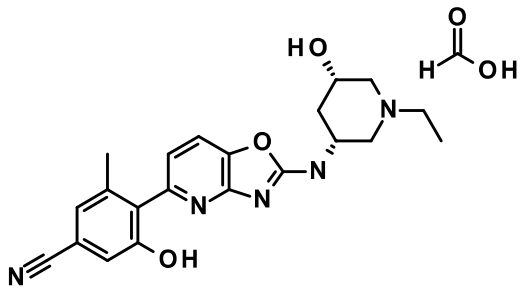
A una mezcla de 5-cloro-2-(6-metil-3,3*a*,4,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina (*Ejemplo 20, etapa 1*) (160 mg, 0,54 mmol, 1,00 eq) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) (208 mg, 1,08 mmol, 2,00 eq) en 1,4-dioxano (6,0 ml) y agua (3,0 ml) se le añadió en agitación carbonato de potasio (359 mg, 2,60 mmol, 4,80 eq) a temperatura ambiente. Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante tres minutos. A continuación, se le añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (88 mg, 0,11 mmol, 0,20 eq) en agitación a temperatura ambiente. El tubo se selló y se agitó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y solución semisaturada ac. de NH_4Cl. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, gradiente de 0 % a 100 % (diclorometano:metanol:NH_4OH 110:10:1) en diclorometano) para dar el compuesto del título (100 mg, 43 % de rendimiento, 90 % de pureza) como una espuma marrón oscura. LC-MS m/z 390,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 4-[2-[(3*aS*,7*aR* *o* 3*aR*,7*aS*)-6-metil-3,3*a*,4,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y 4-[2-[(3*aR*,7*aS* *o* 3*aS*,7*aR*)-6-metil-3,3*a*,4,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

Se separó por SFC quiral el racemato (*rac*)-3-hidroxi-5-metil-4-[2-(6-metil-3,3*a*,4,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo (*Ejemplo 20, etapa 2*) (columna: Chiralpak IJ, eluyente B: 20 % metanol + dietilamina al 0,2 %) para dar los dos enantiómeros ejemplo 27A (primera elución, Rt = 1,31 min) (35 mg, 38 % de rendimiento) como una espuma marrón clara; LC-MS: m/*z* 390,2 $[M+H]^+$, ESI pos y ejemplo 27B (segunda elución, Rt = 1,94 min) (28 mg, 30 % de rendimiento) como una espuma marrón clara. LC-MS m/z 390,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 28:

4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;sal ácido fórmico



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (3R,5S)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

A la mencionada anteriormente 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 491 mg, 2,32 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona (6 ml) se le añadió éster terc-butílico del ácido (3*R*,5*S*)-3-amino-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (653,6 mg, 3,02 mmol, 1,3 eq) seguido de trietilamina (423,4 mg, 583,2 µl, 4,18 mmol, 1,8 eq). La solución marrón clara se agitó en un tubo sellado a 150 °C durante 16 horas. Después, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO, 25 g SiO2; 0-50 % de acetato de etilo en heptano; después acetato de etilo: metanol 9:1 (v/v) para dar éster terc-butílico del ácido (3R,5S)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (441 mg, 49 % de rendimiento) como una espuma amarillo clara. LC-MS m/z 369,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol;sal cloruro de hidrógeno

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,5*S*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (441 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) y metanol (5 ml) se le añadió a ta HCl 4 M en 1,4-dioxano gota a gota (3,59 g, 3,0 ml, 12 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el crudo (3S,5R)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol;sal cloruro de hidrógeno (415 mg, 102 % de rendimiento) como una espuma amarillo clara que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS m/z 269,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: (3S,5R)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol

A una suspensión de (3S,5R)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol;clorhidrato (414 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) en DCM seco (16,9 ml) se le añadió acetaldehído (134,5 mg, 172 ul, 3,05 mmol, 2,5 eq) seguido de acetato de sodio (250 mg, 3,05 mmol, 2,5 eq) con enfriamiento con baño de hielo. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (466 mg, 2,2 mmol, 1,8 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se basificó cuidadosamente con solución ac. de $NaHCO_3$ (25 ml) y después se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (187 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS m/z 297,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 4-[2-[[(3R,5S)-1-etil-5-hidroxi-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;sal ácido fórmico

Una mezcla de (3S,5R)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol (Ejemplo 28, etapa 3) (55 mg, 166,8 umol, 1,0 eq), ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) (64,2 mg, 333,6 umol, 2,0 eq), carbonato de potasio (103,7 mg, 750,6 umol, 4,5 eq) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (20,43 mg, 25,0 umol, 0,15 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y solución semisaturada ac. de cloruro de amonio (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 100 % (DCM:metanol:NH_4OH 110:10:1) en DCM) para dar seguido de HPLC preparativa (columna: YMC-Triart C18, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, gradiente 5 a 50 % MeCN en (Agua + HCOOH al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (12 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido liofilizado amorfo blanco. LC-MS: m/z 392,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 29:

(*rac*)-4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-ilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

Etapa 1: (*rac*)-(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-indolizidin-8-il-amina

A una suspensión de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 200 mg, 947 umol, 1,0 eq) y rac-(8S,8aS)-octahidro-8-indolizinamina-diclorhidrato (262,4 mg, 1,23 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y N-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (383 mg, 528 ul, 3,8 mmol, 4,0 eq) a ta. La suspensión marrón se selló, y se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción marrón-naranja oscura se enfrió a ta y se extrajo dos veces con acetato de etilo:tBME (v/v) 1:1 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas acuosas se reextrajeron con acetato de etilo:tBME (v/v) 1:1 (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2; gradiente de 0 %-10 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (64 mg, 21 %) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z 293,1 $M+H]^+$, ESI pos.

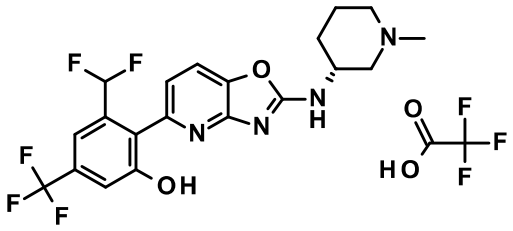
Etapa 2: (*rac*)-4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-ilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

Se disolvieron (*rac*)-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-indolizidin-8-il-amina (64 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) (69,6 mg, 394 umol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml), y se le añadió carbonato de potasio (122,4 mg, 885,4 umol, 4,5 eq). Después, la mezcla se purgó con argón durante 3 minutos, seguido de la adición de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (24,1 mg, 29,51 umol, 0,15 eq). La suspensión de reacción rojo oscura se selló y se agitó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y solución saturada ac. de cloruro de amonio (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas acuosas se reextrajeron con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HN-M y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO2; 0 % - 60 % DCM:metanol:NH_4OH (v/v) 110:10:1 en

DCM) seguido de purificación adicional por cristalización (disuelto en heptano:acetato de etilo(v/v) 1:1; polvoreado y evaporado) para dar el compuesto del título (27 mg, 35 %) como un sólido rosa. LC-MS m/z 390,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 30:

3-(difluorometil)-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 3-hidroxi-N-metoxi-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida

A una mezcla de ácido 3-hidroxi-5-(triflurometil)benzoico (3,00 g, 14,55 mmol, 1,0 eq) y O,N-dimetilhidroxilamina HCl (1703,59 mg, 17,47 mmol, 1,2 eq) en DMF (30 ml) se le añadió DIEA (5880,07 mg, 58,22 mmol, 4,0 eq), EDCI (4169,9 mg, 21,83 mmol, 1,5 eq) y HOBt (1571,9 mg, 11,64 mmol, 0,8 eq), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante 30 ml de agua, después se extrajo con EtOAc (40 ml × 3), se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna (PE: EtOAc=10:1 a 3:1) para dar el compuesto del título (2500 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 250,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 3-hidroxi-2-yodo-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida

A una mezcla de 3-hidroxi-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (6,4 g, 25,7 mmol, 1,0 eq) en tolueno (65 ml) se le añadió NaH (2,05 g, 51,37 mmol, 2,0 eq) a 0 °C, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 minutos, después se le añadió I_2 (5,2 g, 20,55 mmol, 0,8 eq) a la mezcla y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante 20 ml de agua, después se extrajo con EA (30 ml × 3), se lavó con salmuera (40 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo. El sólido se purificó por columna (PE:EA=20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (3200 mg, 33 % de rendimiento)

como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Etapa C: 3-(benciloxi)-2-yodo-N-metoxi-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de 3-hidroxi-2-yodo-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (3,20 g, 8,53 mmol, 1,0 eq) en DMF (35 ml) se le añadió K_2CO_3 (2354,7 mg, 17,06 mmol, 2,0 eq) y BnBr (2,18 g, 12,8 mmol, 1,5 eq), después se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante 10 ml, se extrajo con EA (20 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo. El sólido se purificó por columna (PE: EA=20:1 a 10:1) para dar 3-(benciloxi)-2-yodo-N-metoxi-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (3,50 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (d, 3H), 7,41 - 7,38 (m, 3H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,12 (s, 1H).

Etapa D: (3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)metanol

A una mezcla de 3-(benciloxi)-2-yodo-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (3,50 g, 7,52 mmol, 1,0 eq) en THF (40 ml) se le añadió DIBAL-H (22,57 ml, 22,57 mmol, 3,0 eq) gota a gota a -60 ℃, y la mezcla se agitó a -60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 20 ml de solución saturada de NH_4Cl, después se extrajo con EA (20 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2), se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo. El sólido se purificó por columna (PE:EA=20:1 a 10:1) para dar (3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)metanol (1800 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,16 (s, 2H).

Etapa E: 3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído

A una mezcla de 3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído (1800,0 mg, 4,41 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se le añadió MnO_2 (5524,15 mg, 22,05 mmol, 5,0 eq), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído (1500 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 10,21 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 3H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,26 (s, 2H).

Etapa F: 1-(benciloxi)-3-(difluorometil)-2-yodo-5-(trifluorometil)benceno

A una mezcla de 3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído (1500,0 mg, 3,69 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (893,04 mg, 5,54 mmol, 1,5 eq) a 0 °C, después se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante 20 ml de agua helada, después se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido blanco. El sólido se purificó por columna (PE:EA=20:1 a 10:1) para dar 1-(benciloxi)-3-(difluorometil)-2-yodo-5-(trifluorometil)benceno (1300 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (d, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 4H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,31 (s, 2H)

Etapa G: 2-(2-(benciloxi)-6-(difluorometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una mezcla de 1-(benciloxi)-3-(difluorometil)-2-yodo-5-(trifluorometil)benceno (400,0 mg, 0,93 mmol, 1,0 eq) y *n*BuLi (0,56 ml, 1,4 mmol, 1,5 eq) en THF (5 ml) y se le añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (312,9 mg, 1,68 mmol, 1,8 eq) en atmósfera de N_2, y se agitó la mezcla a -60 °C durante 30 minutos. La mezcla se vertió en solución de NH_4Cl (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna (PE:EA=20:1 a 10:1) para dar 2-(2-(benciloxi)-6-(difluorometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (50,0 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ* 7,51 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 1,26 (s, 12H).

Etapa H: 5-bromo-N-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

Se añadieron diclorhidrato de (3R)-1-metilpiperidin-3-amina (172,0 mg, 0,92 mmol, 1,12 eq, CAS: 1157849-50-7) y trietilamina (0,4 ml, 2,87 mmol, 3,48 eq) a una solución agitada de 5-bromo-2-metilsulfanil-oxazolo[4,5-b]piridina (202,0 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. La reacción se agitó durante 3 días. Se le añadió trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol, 2,6 eq) y diclorhidrato de (3R)-1-etilpiperidin-3-amina (164,0 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. Después se añadieron diclorhidrato de (3R)-1-etilpiperidin-3-amina (42,0 mg, 0,21 mmol, 0,25 eq) y trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol, 1,3 eq) adicionales y la reacción se

agitó a 90 °C durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara a t.a. y se concentró a vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g, 0-20 % MeOH (con NH_3 0,7 M)/ EtOAc) para dar el compuesto del título (222,0 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z 311,1/313,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa I: (R)-5-(2-(benciloxi)-6-(difluorometil)-4-(trifluorometil)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

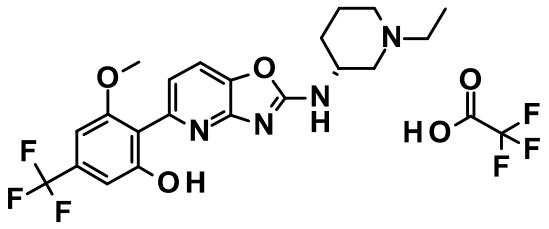
A una solución de 2-(2-(benciloxi)-6-(difluorometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq) y 5-bromo-N-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 30, etapa H*) (87,2 mg, 0,28 mmol, 1,2 eq) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió K_2CO_3 (74,26 mg, 0,7 mmol, 3,0 eq) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (6,74 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq), y se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el disolvente para obtener un sólido marrón. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condición TFA al 0,1 % agua/ACN). El eluato se secó por liofilización para obtener un sólido blanco al compuesto del título (20,0 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 533,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa I: (*R*)-3-(difluorometil)-2-(2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)fenol

A una mezcla de (*R*)-5-(2-(benciloxi)-6-(difluorometil)-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (10,0 mg, 0,02 mmol, 1,0 eq) in EtOAc (1 ml) se le añadió Pd/C (20,0 mg) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condición TFA al 0,1 % agua/ACN). El eluato se secó por liofilización para obtener un sólido blanco para dar el compuesto del título (4,47 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 443,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 31:

2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 3-Amino-5-(trifluorometil)fenol

Una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol (8000,0 mg, 38,63 mmol, 1,0 eq) en metanol (80 ml) se evacuó y rellenó con nitrógeno tres veces, después se le añadió Pd/C (200 mg, 10 % de pureza) y la mezcla se evacuó y rellenó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno (15 psi). Se filtró la mezcla de reacción y el sólido se lavó con MeOH (50 ml × 3), el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3-amino-5-(trifluorometil)fenol (6400 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 178,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-(Trifluorometil)benceno-1,3-diol

Una solución de 3-amino-5-(trifluorometil)fenol (2000,0 mg, 11,29 mmol, 1,0 eq) en ácido sulfúrico concentrado (8,0 ml, 150,1 mmol, 13,29 eq) y agua (7 ml) se enfrió a 0 °C, después se le añadió gota a gota una solución de $NaNO_2$ (1168,53 mg, 16,94 mmol, 1,5 eq) en agua (4 ml), después de agitar durante 15 minutos, el exceso de ácido nitroso se destruyó mediante la adición de urea (339,07 mg, 5,65 mmol, 0,5 eq), después esta solución fría se le añadió a una solución en reflujo de sulfato de cobre (25,0 g, 156,64 mmol, 13,87 eq) en agua (100 ml) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EA (100 ml × 3), la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 (NH_4OH al 0,1 % en agua/MeCN) y las fracciones deseadas se extrajeron con EA (100 ml × 3), se lavaron con salmuera (20 ml), la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 5-(trifluorometil)benceno-1, 3-diol (1,20 g, 60 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS: m/z 354,9 $[2M-H]^-$, ESI neg.

Etapa C: 2-yodo-5-(trifluorometil)benceno-1,3-diol

A una solución de 5-(trifluorometil)benceno-1, 3-diol (1200 mg, 6,74 mmol, 1,0 eq) en THF (70 ml) y agua (70 ml) se le añadió gota a gota una solución de yodo (1710,02 mg,

6,74 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) a 0 °C, seguido de bicarbonato de sodio (566,01 mg, 6,74 mmol, 1,0 eq). Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a esta temperatura durante otros 50 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de sulfito de sodio (100 ml), se extrajo con EA (100 ml×3), se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE a PE: EA = 10:1) para dar 2-yodo-5-(trifluorometil)benceno-1, 3-diol (1000 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 302,8, $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa D: 3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de 2-yodo-5-(trifluorometil)benceno-1, 3-diol (200 mg, 0,66 mmol, 1,0 eq) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato de potasio (136,38 mg, 0,99 mmol, 1,5 eq) y BnBr (112,52 mg, 0,66 mmol, 1,0 eq) a 25 °C, después la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EA (100 ml × 2), se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE: EA = 15:1) para dar 3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol (110,0 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 392,9, $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa E: 1-(benciloxi)-2-yodo-3-metoxi-5-(trifluorometil)benceno

A una solución de 3-(benciloxi)-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol (330,0 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq) en DMF (6 ml) se le añadió carbonato de potasio (47,98 mg, 1,26 mmol, 1,5 eq), seguido de CH_3I (237,69 mg, 1,67 mmol, 2,0 eq) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) a 25 °C gota a gota, se extrajo con EA (200 ml×3), se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1-(benciloxi)-2-yodo-3-metoxi-5-(trifluorometil)benceno (400,0 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7,54 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapa F: 2-(2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 1-(benciloxi)-2-yodo-3-metoxi-5-(trifluorometil)benceno (200,0 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (266,47 mg, 1,43 mmol, 2,0 eq) en THF (3 ml) se le añadió n-BuLi (0,43 ml, 1,07 mmol, 1,5 eq) gota a gota a -60 °C, después la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EA (100 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml), la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE: EA = 20:1) para dar el compuesto del título (50,0 mg) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

Etapa G: 3-metoxi-2-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol

Una solución de 2-(2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30,0 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (4 ml) y metanol (1 ml) se evacuó y rellenó con nitrógeno tres veces, después se le añadió Pd/C (15,0 mg, 10 % de pureza). La reacción se evacuó y rellenó con hidrógeno tres veces, después la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en atmósfera de hidrógeno (1100 mmHg). La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con MeOH (20 ml × 2), el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (22,0 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,39 (s, 12H).

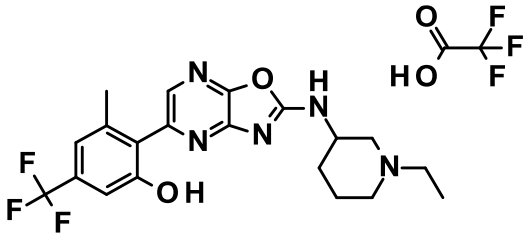
Etapa H: 2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de (*R*)-5-bromo-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético (20,0 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq), 3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (18,83 mg, 0,06 mmol, 1,3 eq) y carbonato de potasio (31,42 mg, 0,23 mmol, 5,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (3,33 mg, 0,0 mmol, 0,1 eq). A continuación, la mezcla de reacción se evacuó y rellenó con nitrógeno tres veces, después la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente,

la mezcla de reacción se purificó cromatografía en columna C18 (condición TFA al 0,1 % en agua/MeCN) directamente y a continuación HPLC preparativa (Instrumento ACSWH-GX-N, Procedimiento Columna Phenomenex Synergi Polar-RP 100 x 25 mm x 4 um, Condición agua (TFA)-ACN, Inicio B: 31; Final B: 51. Tiempo de gradiente (min): 7, 100 % B. Tiempo de espera (min): 2, Caudal (ml/min): 25) para dar (R)-2-(2-((1-etilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenol como sal TFA (6,57 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 437,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 32:

(*rac*)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 5-(trifluorometil)-1,2,4-triazin-3-amina

A una solución agitada de alcohol bencílico (5,19 g, 47,98 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió NaH (1,92 g, 47,98 mmol, 1,0 eq) a 20 °C, Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se le añadió la 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina, CAS: 212779-21-0 (10,0 g, 47,98 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con 5 ml de agua, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 3:1, para dar 3-benciloxi-6-cloro-pirazin-2-amina (3,0 g, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 236,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 2-(6-Amino-5-benciloxi-pirazin-2-il)-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 3-benciloxi-6-cloro-pirazin-2-amina (1,3 g, 5,52 mmol, 1,0 eq), CsF (2,51 g, 16,55 mmol, 3,0 eq) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-

(trifluorometil)fenol (2,5 g, 8,27 mmol, 1,5 eq), en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se le añadió XPhos Pd G_3 (0,47 g, 0,55 mmol, 0,1 eq) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 para obtener una solución marrón. Enfriada a 25 °C, la mezcla se inactivó con 10 ml de agua, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 3:1 para obtener 2-(6-amino-5-benciloxi-pirazin-2-il)-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (1,5 g, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS m/z 376,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: (*rac*)3-isotiocianatopiperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución en agitación de TEA (862,2 mg, 8,54 mmol, 2,0 eq), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo, CAS: 711002-74-3 (1,0 g, 4,27 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de tiofosgeno (490,76 mg, 4,27 mmol, 1,0 eq) gota a gota. Y se agitó durante 2 h a 25 °C, la mezcla se concentró a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 3:1 para dar 3-isotiocianatopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,19 - 5,04 (m, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,94 - 3,66 (m, 2H), 3,40 -3,38(m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,68 - 1,49 (m, 2H).

Etapa D: (*rac*)-3-(benciloxi)-6-(2-metil-4-(trifluorometil)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi)fenil)pirazin-2-amina

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de carbonato de cesio (390,63 mg, 1,2 mmol, 1,5 eq) y 2-(6-amino-5-benciloxi-pirazin-2-il)-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (300,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq), en DMF (5 ml) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, después se le añadió SEMCl (199,8 mg, 1,2 mmol, 1,5 eq) y se agitó a 25 °C durante 2 h. la mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). La porción orgánica se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 3:1 para dar el compuesto del título (200 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 506,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: (*rac*)-3-[[3-benciloxi-6-[2-metil-4-(trifluorometil)-6-(2-trimetilsililetoxi-metoxi)fenil]pirazin-2-il]carbamotioilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución en agitación de 3-benciloxi-6-[2-metil-4-(trifluorometil)-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]pirazin-2-amina (150,0 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió NaH (23,73 mg, 0,59 mmol, 60 %, 2,0 eq) se agitó durante 0,5 h a 25 °C después se le añadió el 3-isotiocianatopiperidin-1-carboxilato de bencilo (98,38 mg, 0,36 mmol, 1,2 eq) y se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla se inactivó con 5 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para dar el compuesto del título (60,0 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 782,5 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: (*rac*)-1-(3-hidroxi-6-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)-3-(piperidin-3-il)tiourea; sal ácido trifluoroacético

Una solución en agitación de 3-[[3-benciloxi-6-[2-metil-4-(trifluorometil)-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]pirazin-2-il]carbamotioilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo (50,0 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq), anisol (0,07 ml, 0,64 mmol, 10,0 eq) y TFA (1,0 ml) se agitó durante 4 h a 75 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN), después el eluyente se liofilizó para dar 1-[3-hidroxi-6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil) fenil]pirazin-2-il]-3-(3-piperidil)tiourea; sal TFA (30,0 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 428,2 $[M+H]^+$ (ESI pos).

Etapa G: (rac)-1-(1-etil-3-piperidil)-3-[3-hidroxi-6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil) fenil]pirazin-2-il]tiourea; sal ácido trifluoroacético

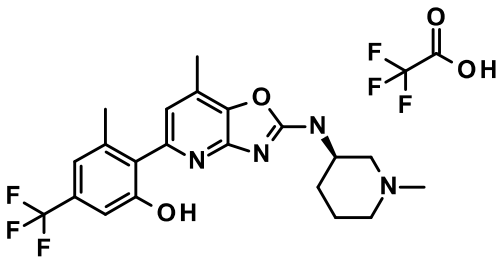
A una solución de 1-[3-hidroxi-6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil] pirazin -2-il]-3-(3-piperidil)tiourea; sal de TFA (25,0 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq), ácido acético (3,33 mg, 0,06 mmol, 1,2 eq) en metanol (1 ml) se le añadió acetaldehído (0,03 ml, 0,23 mmol, 40 %, 5,0 eq) y se agitó a 25 °C durante 0,5 h, después se le añadió $NaBH_3CN$ (14,51 mg, 0,23 mmol, 5,0 eq) y se agitó durante 1,5 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN), después el eluyente se liofilizó para dar 1-(1-etil-3-piperidil)- 3-[3-hidroxi-6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2-il] tiourea; sal TFA (25,0 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 456,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa H: (rac)-2-[2-[(1-etil-3-piperidil)amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una mezcla de 1-(1-etil-3-piperidil)-3-[3-hidroxi-6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil) fenil]pirazin-2-il]tiourea (sal TFA) (15,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq), tetrabutilazanio; yoduro (9,73 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (5,97 mg, 0,05 mmol, 2,0 eq) y se agitó a 25 °C durante 2 horas, después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN), después el eluyente se liofilizó para dar el compuesto del título (10,2 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 422,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 33:

3-metil-2-[7-metil-2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 6-cloro-4-metil-2-nitropiridin-3-ol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. En un matraz de fondo redondo de tres bocas, se le añadió 6-cloro-4-metil-piridin-3-ol (CAS: 1227502-89-7) (800 mg, 5,57 mmol, 1,0 eq) a H_2SO_4 (5,46 g, 55,72 mmol, 10,0 eq) a 0 °C, después se le añadió una mezcla de ácido nítrico fumante (657,0 mg, 10,43 mmol, 1,87 eq) y H_2SO_4 (1,09 g, 11,14 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora, después se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de agua helada, después se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=20:1 a 10:1). Para dar el producto deseado 6-cloro-4-metil-2-nitropiridin-3-ol (1200,0 mg) que se obtuvo como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,95 (brs, 1H), 7,77 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapa B: 2-Amino-6-cloro-4-metilpiridin-3-ol

A una solución de 6-cloro-4-metil-2-nitropiridin-3-ol (500,0 mg, 2,65 mmol, 1,0 eq) en THF (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió Fe (1,48 g, 26,52 mmol, 10,0 eq) y NH_4Cl (1,42 g, 26,52 mmol, 10,0 eq) en porciones, después la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EtOAc: THF=10:1:1) para dar el compuesto del título (150,0 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 159,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-7-metiloxazolo[4,5-*b*]piridin-2-tiol

A una solución de 2-amino-6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (150,0 mg, 0,95 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (303,4 mg, 1,7 mmol, 1,8 eq) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con 20 ml de agua, se extrajo con EtOAc (100 ml × 2), se lavó con solución acuosa de HCl 1N (20 ml × 2), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 5–cloro-7-metiloxazolo [4,5-*b*]piridin-2-tiol (180,0 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 200,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 2,5-dicloro-7-metiloxazolo[4,5-b]piridina

A una mezcla de 5-cloro-7-metiloxazolo[4,5-b]piridin-2-tiol (150,0 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq) en cloruro de oxalilo (4,74 g, 37,38 mmol, 50,0 eq) se le añadió DMF (5,46 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se añadió en agua helada (20 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc, 5:1), para dar el compuesto del título (40,0 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 203,0, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: (*R*)-5-cloro-7-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

A una solución de 2,5-dicloro-7-metiloxazolo[4,5-*b*]piridina (40,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) en NMP (2 ml) se le añadió (*R*)-1-metilpiperidin-3-amina (67,49 mg, 0,6 mmol, 3,0 eq) y

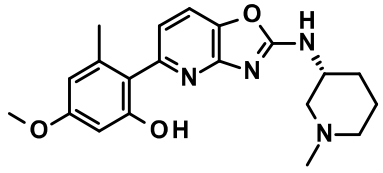
DIEA (127,07 mg, 0,99 mmol, 5,0 eq). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna C18 (condición TFA al 0,1 % en agua/MeCN). El eluyente se liofilizó para dar el producto deseado (*R*)-5-cloro-7-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (60,0 mg, 77 % de rendimiento, sal TFA) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 281,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: 3-metil-2-[7-metil-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;sal ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (36,73 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) y (*R*)-5-cloro-7-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (40,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y Water (0,3 ml) se le añadió CsF (61,56 mg, 0,41 mmol, 4,0 eq) y Xphos Pd G3 (17,17 mg, 0,02 mmol, 0,2 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento: Columna: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 × 25 mm × 4 µm; Condición: agua (TFA)-MeCN, Inicio B: 27; B final: 47; Tiempo de gradiente (min): 7; 100 % B Tiempo de espera (min): 2; Caudal (ml/min): 25.). El eluyente se liofilizó para dar el compuesto del título (19,4 mg, 34 % de rendimiento, sal TFA) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 421,1, $[M+H]^+$ (ESI pos).

Ejemplo 34:

5-metoxi-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 2-Yodo-5-metoxi-3-metil-fenol

A una solución agitada de 3-metoxi-5-metilfenol (1,0 g, 7,24 mmol, 1,0 eq) (CAS: 3209-13-0) en tolueno (42 ml) a ta se le añadió hidruro de sodio, 60 % en aceite (614,0 mg, 15,35 mmol, 2,12 eq) y la reacción se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, se le añadió yodo (1,86 g, 7,33 mmol, 1,01 eq) y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una mezcla de agua helada (90 ml) y HCl 1M (10 ml) y se agitó durante 10 min. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y DCM

(50 ml). La capa acuosa separada se extrajo posteriormente con DCM (2x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (40 g, 25-100 % DCM:isohexano) para dar el compuesto del título (779,0 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. LC-MS m/z 264,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 1-benciloxi-2-yodo-5-metoxi-3-metil-benceno

Una suspensión de carbonato de potasio (833,0 mg, 6,03 mmol, 3,0 eq) en acetona (30 ml) se sonificó durante 5 min, después se le añadió 2-yodo-5-metoxi-3-metil-fenol (530,0 mg, 2,01 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se sonificó durante otros 5 min antes de la adición de bromuro de bencilo (265,0 ul, 2,23 mmol, 1,11 eq). La mezcla agitada resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h y después se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con 50 v% salmuera (100 ml). La capa acuosa se reextrajo con DCM (2x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (40 g, 0-50 % DCM:isohexano) para dar el compuesto del título (628,0 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 355,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 2-(2-benciloxi-4-metoxi-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución agitada de 1-benciloxi-2-yodo-5-metoxi-3-metil-benceno (256,0 mg, 0,72 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (165,0 µL, 0,81 mmol, 1,12 eq) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 350 µl, 0,88 mmol, 1,21 eq) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 350,0 µl, 0,88 mmol, 1,21 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (165,0 ul, 0,81 mmol, 1,12 eq) adicionales y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a ~0 °C y se inactivó con NH4Cl sat. (5 ml) después se diluyó con agua (45 ml) y DCM (50 ml) y se separó. La capa acuosa separada se extrajo posteriormente con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (40 g, 0-20 % MTBE: isohexano) para dar el compuesto del título (133 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS m/z 355,6 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 5-(2-benciloxi-4-metoxi-6-metil-fenil)-*N*-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxazolo-[4,5-*b*]piridin-2-amina

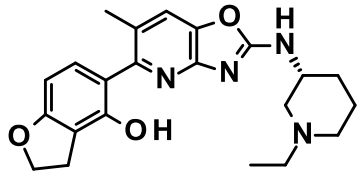
2-(2-benciloxi-4-metoxi-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (67,0 mg, 0,19 mmol, 0,84 eq), 5-bromo-N-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (*Ejemplo 30, etapa H*) (70,0 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (61,0 mg, 0,44 mmol, 1,96 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se roció (se burbujeó nitrógeno durante 10 min mientras se sonificó). Se añadieron Xphos Pd G3 (9,0 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq) y XPhos (3,0 mg, 0,01 mmol, 0,03 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta y se añadieron Xphos Pd G3 (10,0 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq), XPhos (3,0 mg, 0,01 mmol, 0,03 eq) y carbonato de potasio (58,0 mg, 0,42 mmol, 1,87 eq) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y desgasificó antes de la adición de 2-(2-benciloxi-4-metoxi-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66,0 mg, 0,19 mmol, 0,83 eq) en 1,4-dioxano (0,5 ml) seguido de Xphos Pd G3 (5,0 mg, 0,01 mmol, 0,03 eq) y XPhos (2,0 mg, 0,0 mmol, 0,02 eq) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a, se concentró y el crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g, 0-20 % MeOH (NH~~3~~ 0,7 M): EtOAc) y después por cromatografía en columna de fase inversa (C18, 43 g, 10-60 % Acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %): agua (ácido fórmico al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (18,0 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS m/z 459,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 5-metoxi-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol

Una solución agitada de 5-(2-benciloxi-4-metoxi-6-metil-fenil)-N-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (17,0 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq) y Pd/C (Tipo 87) (6,0 mg, 0,0 mmol, 0,08 eq) en EtOAc (4 ml) se colocó en un recipiente de hidrogenación en 1 bar de H2. La reacción se agitó a t.a. durante 32 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOH (1 ml), y se le añadió Pd/C (Tipe 87) (6,0 mg, 0,0 mmol, 0,08 eq) adicional y la reacción se colocó en un recipiente de hidrogenación en 1 bar de H2 19 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, la torta de filtración se enjuagó con EtOH (50 ml) y se concentró para dar el compuesto del título (6,1 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS m/z 369,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 35:

5-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-6-metil-oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol



Etapa A: 6-bromo-5-cloro-3*H*-oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-tiona

A una solución de 2-amino-5-bromo-6-cloro-piridin-3-ol (CAS # 1131041-72-9, 1,06 g, 4,74 mmol, 1,00 eq) disponible comercialmente en *N,N*-dimetilformamida (13,7 ml) en atmósfera de argón se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (972,2 mg, 5,46 mmol, 1,15 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se le añadió carbonato de potasio (1,31 g, 9,49 mmol, 2,00 eq) seguido de yoduro de metilo (343 µl, 5,48 mmol, 1,16 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para su finalización. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió ~30 ml agua gota a gota (se formó un precipitado) y se agitó posteriormente a 0 °C durante 30 min. La suspensión se filtró y enjuagó con agua para dar el producto deseado (850 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z 280,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 6-bromo-5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

A una solución de 6-bromo-5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina mencionada anteriormente (CAS # 1783370-92-2, 850 mg, 2,89 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (6,1 ml) se le añadió [(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amina (411,1 mg, 457,8 µl, 3,21 mmol, 1,11 eq) seguido de trietilamina (327,4 mg, 450,9 µl, 3,24 mmol, 1,12 eq). La solución naranja se agitó a 90 °C durante la noche. LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~40 ml de acetato de etilo y ~5 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con ~40 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~5 ml de agua y ~5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, DCM, MeOH 0-20 % MeOH) para dar el compuesto del título (691 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z 359,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]-6-metil-oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

A una solución de la mencionada anteriormente (6-bromo-5-cloro-*N*-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (698 mg, 1,94 mmol, 1,00 eq) en *N,N*-dimetilformamida (11,7 ml) se añadieron en atmósfera de argón tributil(metil)estannano (CAS # 1528-01-4, 769,7 mg, 706,2 µl, 2,52 mmol, 1,30 eq), $PdCl_2(PPh_3)$ (136,2 mg, 0,194 mmol, 0,100 eq) disponibles comercialmente. La reacción se agitó a 100 °C durante una hora. LC-MS mostró sólo el material de partida de modo que se le añadió $PdCl_2(PPh_3)$ (136,0 mg, 0,194 mmol, 0,10 eq) adicional a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a 100 °C durante cuatro horas hasta su finalización. La mezcla de reacción se filtró en dicalite y se lavó con DCM. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, DCM/ MeOH 0-20 % MeOH). El producto y el producto desbrominado correspondiente no pudieron separarse. Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron a vacío para dar (460 mg) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 281,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol

A una solución de coumaran-4-ol (5,0 g, 36,7 mmol, 1,0 eq) en metanol (100 ml) se le añadió en porciones tribromuro de piridinio (12,3 g, 38,6 mmol, 1,05 eq) a -50 °C a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C a -40 °C durante 30 min, después se calentó a ta y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y solución ac. de HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con solución ac. de HCl 1 M y salmuera. Las capas acuosas se reextrajeron tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 220 g, gradiente de 0 % a 20 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (4,59 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z = 214,9/216,9 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 4-benciloxi-5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano

A una solución de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol (4,59 g, 20,26 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió carbonato de potasio (5,6 g, 40,51 mmol, 2,0 eq) seguido de bromuro de bencilo (4,89 g, 3,4 ml, 28,57 mmol, 1,4 eq). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (140 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (140 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas

combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 220 g, gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (6,17 g, 95 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 305,1/307,0 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: 2-(4-benciloxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 4-benciloxi-5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (6,16 g, 19,18 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,47 g, 6 ml, 29,41 mmol, 1,5 eq) en THF (80 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio 1,6 M, solución en hexano (19 ml, 30,4 mmol, 1,6 eq) dentro de 40 min a -76 °C. Se agitó a -76 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se calentó a -60 °C, se inactivó solución saturada ac. de NH4Cl (40 ml) a -60 °C, se calentó a ta y después se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y solución saturada ac. de NH_4Cl (40 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (5,78 g, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 353,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa G: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol

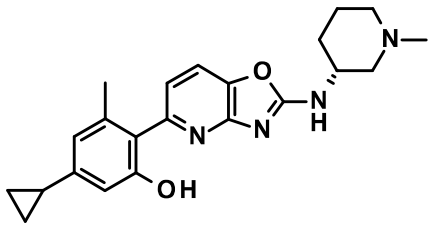
Una solución de 2-(4-benzoxicoumaran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,77 g, 15,6 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (70 ml) se evacuó tres veces alternando y se purgó con argón. A continuación, se añadió cuidadosamente paladio sobre carbón activado, base de 10 % de Pd (577 mg, 0,542 mmol, 0,035 eq). El matraz de reacción se evacuó, se purgó con argón, se evacuó y se purgó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 3 h. La LC/MS mostró que todavía quedaba material de partida, y se le añadió metanol (10 ml). El matraz de reacción se evacuó tres veces alternando y se purgó con argón, se evacuó y después se purgó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se enjuagó bien con acetato de etilo/metanol. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (4,22 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z = 263,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa H: 5-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-6-metil-oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol

A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)coumaran-4-ol (106,7 mg, 0,407 mmol, 1,50 eq) en 1,4-dioxano (1,85 ml), se añadieron [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano (26,6 mg, 0,033 mmol, 0,120 eq), y la mezcla mencionada anteriormente de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]-6-metil-oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina contaminada con el compuesto desbrominado correspondiente (156,2 mg, 0,271 mmol, 1,00 eq) y agua (0,923 ml). La reacción se purgó con argón durante 5 min y después se le añadió carbonato de potasio (168,8 mg, 1,22 mmol, 4,50 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Después de finalizada la conversión, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano). El producto y el subproducto no pudieron separarse. Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. Se dio el material crudo (60 mg) para HPLC preparativa (YMC-Triart C_{18}, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, ACN / Agua+ TEA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (10 mg, 9 %) como un sólido blanquecino y el producto secundario 5-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]coumaran-4-ol (25 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (compuesto del título) m/z 393,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 36:

5-ciclopropil-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 3-ciclopropil-5-metil-fenol

Una mezcla de 3-bromo-5-metilfenol (5,0 g, 26,73 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (7,39 g, 53,47 mmol, 2,0 eq) y ácido ciclopropilborónico (6,89 g, 80,2 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml) se evacuó y rellenó con N_2 tres veces y se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1956,16 mg, 2,67 mmol, 0,1 eq) a la mezcla. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en 1N HCl (200 ml), después, se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a10/1) y purificó por cromatografía en columna C18 (TFA al 0,1 % en agua/MeCN). Después de la liofilización, se obtuvo 3-ciclopropil-5-metil-fenol (1,7 g, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,37 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 0,91 - 0,84 (m, 2H), 0,62 - 0,57 (m, 2H).

Etapa B: 5-ciclopropil-2-yodo-3-metil-fenol

A una mezcla de 3-ciclopropil-5-metil-fenol (1,20 g, 8,1 mmol, 1,0 eq) en tolueno (100 ml) se le añadió NaH (388,66 mg, 16,19 mmol, 60 % p/p, 2,0 eq) a 0 °C en atmósfera de N_2, se agitó durante 30 minutos, a continuación, se le añadió I_2 (1,64 g, 6,48 mmol, 0,8 eq) y se agitó durante 15,5 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en HCl 1N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo =10/1 y se purificó por cromatografía en columna C18 (TFA al 0,1 % en agua/MeCN). Después de la liofilización, se obtuvo 2-yodo-3,5-dimetil-fenol (6,9 g, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,53 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,77 (dd, 1H), 0,94 - 0,89 (m, 2H), 0,65 - 0,57 (m, 2H)

Etapa C: 1-benciloxi-5-ciclopropil-2-yodo-3-metil-benceno

A una solución de 5-ciclopropil-2-yodo-3-metil-fenol (350,0 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq) en DMF (7 ml) se le añadió K_2CO_3 (352,94 mg, 2,55 mmol, 2,0 eq) en porciones, seguido de bromuro de bencilo (0,46 ml, 3,83 mmol, 3,0 eq) añadido gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con EA (100 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo =20:1) para dar 1-benciloxi-5-ciclopropil-2-yodo-3-metil-benceno (450 mg) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 2H), 0,80 - 0,74 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H)

Etapa D: 2-(2-benciloxi-4-ciclopropil-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una mezcla de 1-benciloxi-5-ciclopropil-2-yodo-3-metil-benceno (250,0 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (229,88 mg, 1,24 mmol, 1,8 eq) en THF (3 ml) y se le añadió nBuLi (0,41 ml, 1,03 mmol, 1,5 eq) gota a gota en atmósfera de N_2 durante 1 h. A continuación, se agitó la mezcla a -60 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en solución de NH_4Cl (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo =50/1 para dar 2-(2-benciloxi-4-ciclopropil-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (250,0 mg) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (d, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 6,49 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,84 (dd, 1H), 1,27 (s, 12H), 0,96 - 0,84 (m, 3H), 0,68 - 0,62 (m, 2H).

Etapa E: 5-(2-benciloxi-4-ciclopropil-6-metil-fenil)-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo-[4,5-*b*]piridin-2-amina

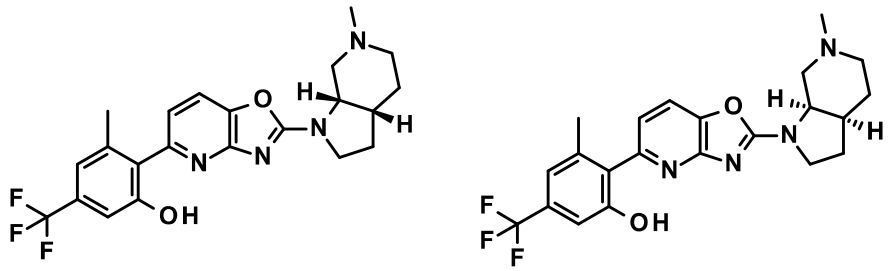
Una mezcla de 2-(2-benciloxi-4-ciclopropil-6-metil-fenil) -4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (105,36 mg, 0,29 mmol, 2,0 eq), K_2CO_3 (39,97 mg, 0,29 mmol, 2,0 eq) y 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil] oxazolo [4,5-*b*] piridin-2-amina (45,0 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) en1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces y se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (10,58 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) a la mezcla. Se agitó la mezcla a 90 ºC durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EA (20 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (30,0 mg, 36 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 469,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: 5-ciclopropil-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol

A una solución de 5-(2-benciloxi-4-ciclopropil-6-metil-fenil)-*N* -[(3*R*)-1- metil -3-piperidil] oxazolo [4,5-b] piridin-2-amina (15,0 mg,0,03 mmol, 1,0 eq) en DCM (0,5 ml) y BBr_3 (0,5 ml, 0,6 mmol, 4,39 eq) se le añadió a la mezcla. Se agitó la mezcla a -65 ºC durante 1 h. Primero añadir un cubo de hielo a la solución de reacción, y después añadir metanol lentamente para inactivar la reacción. Finalmente, se usa amoniaco para ajustar el pH. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %) y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %) y HPLC preparativa (Procedimiento Columna 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 um Condición agua (TFA)-ACN Inicio B 16 Final B 36 Tiempo de gradiente (min) 8; 100 % B Tiempo de espera (min) 2; Caudal (ml/min) 25; Inyecciones 1 HPLC 99). Después de la liofilización se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (2,77 mg, 5 % de rendimiento). LC-MS: m/z 379,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 37a y 37b:

2-[2-[(3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol o 2-[2-[(3aR,7aS)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol y 2-[2-[(3aR,7aS)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)-fenol o 2-[2-[(3aS,7aR)-6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

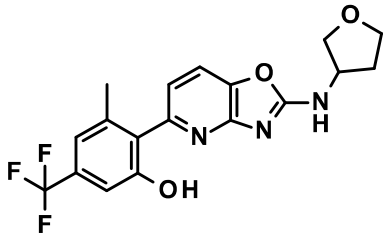


En un tubo sellado, a una suspensión amarilla de 5-cloro-2-(6-metil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina (*Ejemplo 20, etapa 1*) (70 mg, 237 µmol, 1,00 eq) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-06-0, 107,3 mg, 88,7 µl, 355 µmol, 1,50 eq) en 1,4-dioxano (2,4 ml) y agua (0,60 ml) se le añadió en agitación carbonato de cesio (231 mg, 710 µmol, 3,00 eq) a temperatura ambiente seguido de la adición de XPhos Pd G3 (20,0 mg, 23,7 µmol, 0,10 eq) en una atmósfera de argón. Después, se burbujeó argón a través

de la mezcla de reacción amarilla durante 3 minutos. La mezcla de reacción amarilla oscura se calentó a 100 °C (baño de aceite) durante 16 horas. La mezcla de reacción negra se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2x ~50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (~20 ml) y salmuera (~20 ml). Las capas acuosas se reextrajeron con acetato de etilo (~40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se absorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 0 %-10 % metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (86 mg, 76 %) como una espuma marrón clara que se envió directamente a separación quiral (columna quiral IJ, 5 µm, 250x20 mm, flujo: 90 ml/min; SFC). LC-MS: m/z 433,2 $[M+H]^+$, ESI pos; para dar la primera fracción **37a** (39 mg, 43 % de rendimiento) y la segunda fracción **37b** (37 mg, 40 % de rendimiento) ambas como una espuma marrón clara. LCMS m/z: 433,2 433,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 38:

(*rac*)-3-metil-2-[2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: 5-cloro-*N*-tetrahidrofuran-3-il-oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

A una solución de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 131 mg, 0,62 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano, extra seco (2 ml) se le añadió tetrahidrofuran-3-ilamina disponible comercialmente (CAS # 88675-24-5, 64,8 mg, 63,6 µl, 0,744 mmol, 1,20 eq) seguido de trietilamina (81,6 mg, 112 µl, 0,806 mmol, 1,30 eq). La solución marrón clara se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-90 % de acetato de etilo en

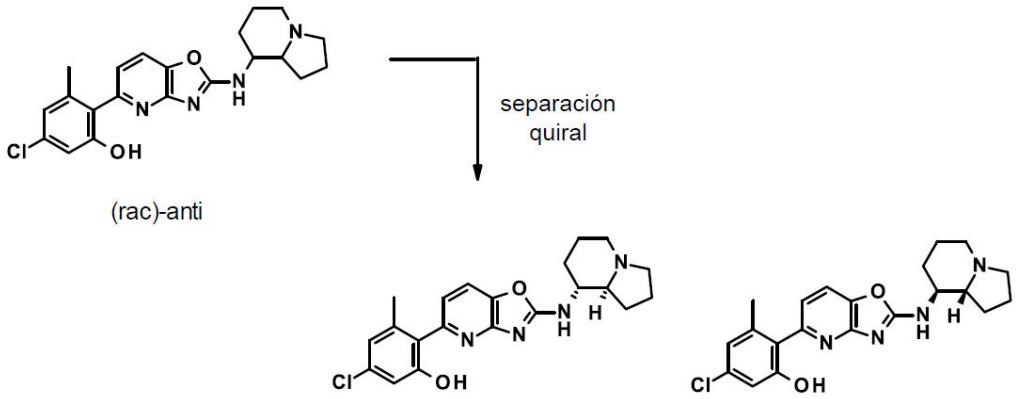
heptano) para dar el compuesto del título (133 mg, 90 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 240,1; 242,1 (isótopos Cl) [M+H]+, ESI pos

Etapa B: (*rac*)-3-metil-2-[2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol

En un tubo sellable, se agitó una mezcla de la mencionada anteriormente (5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-tetrahidrofuran-3-il-amina (40 mg, 0,167 mmol, 1,00 eq), ácido [2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (CAS # 2557358-06-0, 51,4 mg, 0,234 mmol, 1,40 eq) y carbonato de potasio (103,8 mg, 0,751 mmol, 4,50 eq) en 1,4-dioxano (2,29 ml) y agua (1,14 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 min, después se le añadió finalmente el catalizador complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (16,4 mg, 0,02 mmol, 0,12 eq). El tubo sellado se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml) y solución semisaturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo (112 mg) se envió a RP HPLC preparativa (columna: YMC-triart C_{18}, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, CAN/ agua + HCOOH al 0,1 %) para dar el compuesto del título (5 mg, 8 %) como un sólido liofilizado amorfo blanco. LC-MS: m/z 380,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 39, 40 y 41:

5-cloro-3-metil-2-[2-[[*rac*-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol, 2-[2-[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol y 2-[2-[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol



Etapa A: 5-cloro-*N*-[rac-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

A una solución de la mencionada anteriormente 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 150 mg, 0,710 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió [*rac*-(8R,8aS)-indolizidin-8-il]amina (CAS # 1993250-73-9, 115,9 mg, 0,785 mmol, 1,106 eq) seguido de trietilamina (111 µl, 0,796 mmol, 1,121 eq). La solución marrón clara se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante otras 4 h. Se formó un precipitado, que se trituró en éter para dar el producto deseado como un sólido blanco (105 mg, 51 %). LC-MS: m/z 293,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol (*rac anti*)

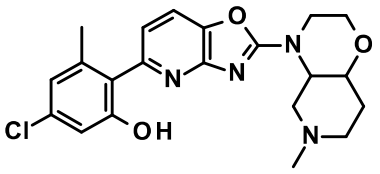
Una mezcla de la mencionada anteriormente 5-cloro-*N*-[*rac*-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*etapa A*) (105 mg, 0,359 mmol, 1,00 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 96,3 mg, 0,516 mmol, 1,440 eq) 1,44 eq), carbonato de cesio (172,9 mg, 0,531 mmol, 1,48 eq) y Xphos-Pd-G3 (31,3 mg, 0,037 mmol, 0,103 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,375 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~30 ml de acetato de etilo y ~5 ml de agua. La capa acuosa se reextrajo con ~30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~5 ml de agua y ~5 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % (metanol + NH_4OH al 2 %) en diclorometano) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (34 mg). LC-MS: m/z 397,3 [M-H]-, ESI neg.

Etapa C: 2-[2-[[(8*R*,8a*S*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol o 2-[2-[[(8*S*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol y 2-[2-[[(8*S*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol o 2-[2-[[(8*R*,8a*S*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol

Las fracciones mezcladas se purificaron por RP HPLC (SFC, 20-40 % MeOH + DEA al 0,2 %, columna AD-H) para dar dos fracciones: la primera (**ejemplo 41**) eluyó a ta = 3,11 min, (11,7 mg, 100 % ee) y la segunda (**ejemplo 40**) eluyó a ta = 3,97 min (13 mg, 100 %ee) ambas como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z 397,3 [M-H]-, ESI neg.

Ejemplo 42:

5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,4a,5,7,8,8a-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 4-(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-6-metil-3,4a,5,7,8,8a-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina

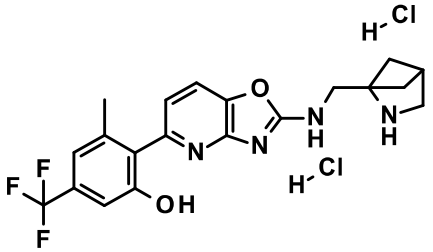
A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 242 mg, 1,21 mmol, 1,00 eq) y 6-metil-2,3,4,4a,5,7,8,8a-octahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxazina (245 mg, 1,57 mmol, 1,30 eq) en 1,4-dioxano, extra seco (4 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona, extra seca (2 ml) se le añadió a temperatura ambiente trietilamina (244 mg, 336 µl, 2,41 mmol, 2,00 eq). Esta mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 horas. La reacción no se completó, de modo que se incrementó la temperatura a 150 °C y se continuó la agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-50 % acetato de etilo en heptano; después acetato de etilo:metanol 9:1 (v/v) para dar el compuesto del título (233 mg, 63 %) como una espuma marrón clara. LC-MS: m/z 309,1 ([{35Cl}M+H]+), 311,1 ([{37Cl }M+H]+), ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-3-metil-2-[2-(6-metil-3,4a,5,7,8,8a-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol

En un tubo sellable, se agitó una mezcla de la mencionado anteriormente 4-(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-6-metil-3,4a,5,7,8,8a-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (73 mg, 0,236 mmol, 1,00 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 88,1 mg, 0,473 mmol, 2,00 eq), y carbonato de potasio (147 mg, 1,06 mmol, 4,50 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 min, después se le añadió finalmente el catalizador complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (28,9 mg, 0,035 mmol, 0,15 eq). El tubo sellado se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml) y solución semisaturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo (110 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente 0 % a 100 % (diclorometano:metanol:NH_4OH 110:10:1) en diclorometano) seguido de purificación adicional en HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4 mg, 4 %) como un sólido liofilizado amorfo blanco. LC-MS: m/z 413,1 ([{35Cl}M-H]$^+$), 415,1 ([{37Cl }M-H]$^+$), ESI neg.

Ejemplo 43:

2-[2-(2-azabiciclo[2,1,1]hexan-1-ilmetilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;diclorhidrato



Etapa A: 1-[[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]metil]-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *ter*c-butilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 111 mg, 553,2 umol, 1,000 eq) y trietilamina (112 mg, 154 µL, 1,11 mmol, 2,00 eq) en 1,4-dioxano, extra seco(1 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona, extra seca (1 ml) se le añadió a temperatura

ambiente 1-(aminometil)-2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de terc-butilo (153 mg, 719 µmol, 1,30 eq). Esta mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 16 horas. Se incrementó la temperatura hasta 150 °C y se continuó la agitación durante 2 horas hasta conversión total. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-50 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (156 mg, 77,29 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z 365,2 ([{35Cl}M+H]+), 367,2 ([{37Cl }M+H]+), ESI pos.

Etapa B: 1-[[[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]metil]-2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *terc*-butilo

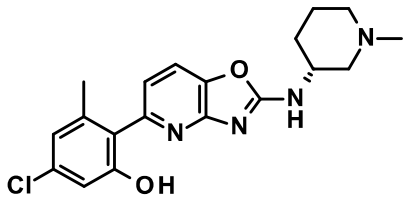
Una mezcla del mencionado anteriormente 1-[[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]metil]-2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *ter*c-butilo (154 mg, 422 µmol, 1,00 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (283,4 mg, 844 µmol, 2,000 eq) y carbonato de potasio (280 mg, 2,03 mmol, 4,80 eq) se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (2 ml).El tubo sellable se purgó con argón y se le añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) diclorometano (51,7 mg, 63,3 µmol, 0,15 eq). Se purgó nuevamente con argón y el tubo sellable se agitó a 100 °C (baño de aceite) durante 16 horas. En atmósfera de argón se añadieron metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(ii) (XPhos Pd G3) (71,5 mg, 84,4 µmol, 0,20 eq) y carbonato de cesio (137,5 mg, 422 µmol, 1,00 eq) y la agitación continuó a 110 °C (baño de aceite) durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 ml) y solución saturada de NH_4Cl (20 ml) y después se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-50 % de acetato de etilo en heptano) seguido de trituración en heptano para dar el compuesto del título (91 mg, 43 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 505,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa C: 2-[2-(2-azabiciclo[2,1,1]hexan-1-ilmetilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;diclorhidrato

A una solución del mencionado anteriormente 1-[[[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]metil]-2-azabiciclo[2.1.1]hexano-2-carboxilato de *terc*-butilo (89 mg, 176 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (4 ml) y metanol (2 ml) se añadió a temperatura ambiente gota a gota HCl 4 M en dioxano (441 µl, 1,76 mmol, 10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío seguido de cristalización con EtOH/EA/heptano para dar el compuesto del título como un 1:2 clorhidrato (74 mg, 83 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 403,2 [M-H]-, ESI neg.

Ejemplo 44:

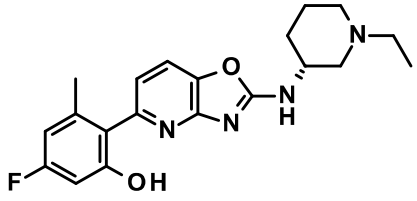
5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol



Se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro, LCMS: *m/z* 373,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en **Ejemplo 19**, con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 15, etapa 1*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Ejemplo 45:

2-[2-[[(3*R*)-1-Etl-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-fluoro-3-metil-fenol



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, LCMS: *m/z* 371,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina *(Ejemplo 14, etapa 1)* y ácido (4-fluoro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico **intermediario A** (ver preparación a continuación).

Intermediario A: Ácido (4-fluoro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico

Etapa A: 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina

A una solución de 4-fluoro-2-metil-anilina (CAS # 452-71-1, 200 g, 1,60 mol) en DMF (3000 ml) se enfrió a -10 °C, después se le añadió *N*-bromosuccinimida (313 g, 1,76 mol, 1,1 eq) en porciones por debajo de 30 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se disolvió en H_2O (6000 ml) y después se extrajo con EtOAc (2000 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (230 g, 71 % de rendimiento) como un sólido rosa. LCMS *m/z* 204,0, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 4-fluoro-2-metoxi-6-metil-anilina

A una solución de la mencionada anteriormente 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina (230 g, 1,13 mol) en MeOH (460 ml) se le añadió metilato de sodio (1150 ml, 5,75 mol) y yoduro de cobre (236 g, 1,24 mol). A continuación, se agitó la mezcla a 65 °C durante 4 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (ac. sat. 3000 ml), después se filtró y la solución se extrajo con EtOAc (2000 ml * 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (1000 ml), se secó en Na2SO4 y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 5:1 para dar el compuesto del título (127 g, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,47 (td, 2 H), 3,84 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H).

Etapa C: 5-fluoro-2-yodo-1-metoxi-3-metil-benceno

A una mezcla de ácido tetrafluorobórico (317 g, 1,44 mol, 40 % en agua) y agua (160 ml) se le añadió la mencionada anteriormente 4-fluoro-2-metoxi-6-metil-anilina (80,0 g, 516 mmol), después la mezcla se enfrió a 0 ~ 5 °C y se le añadió EtOH (80,0 ml). A continuación, se le añadió a la solución de reacción gota a gota una mezcla de nitrito de sodio (39,1 g, 567 mmol) en agua (80,0 ml) a 0 ~ 5 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla durante 0,5 h a 0 - 5 °C. La mezcla se filtró, se recogió la torta de filtración y se disolvió en agua (400 ml). A continuación, se le añadió gota a gota una solución de yoduro de potasio (128 g, 773 mmol) en agua (400 ml) a 10~20 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20~30 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml * 2), después las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

(gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1: 0 a 10:1) para dar el compuesto del título (62,6 g, 46 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,59 - 6,73 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H) 2,46 (s, 3H).

Etapa D: 2-(4-fluoro-2-metoxi-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

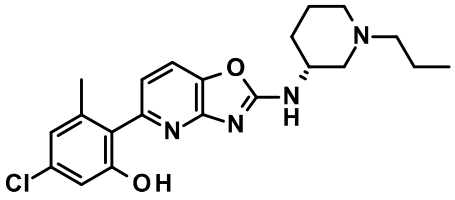
A una solución del mencionado anteriormente 5-fluoro-2-yodo-1-metoxi-3-metil-benceno (70,0 g, 263 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (97,9 g, 526 mmol) en THF (350 ml) se enfrió a -20 °C en atmósfera de N_2, después se le añadió cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (243 ml, 316 mmol) bajo -10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 20 ~ 30 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (350 ml), y se extrajo con EtOAc (300 ml * 2), las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se suspendió con *n*-heptano (140 ml) a 0 ~ 10 °C durante 0,5 h, después se filtró y la torta de filtración se secó a vacío para dar el compuesto del título (46,0 g, 173 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,46 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

Etapa E: Ácido (4-fluoro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico

A una solución del mencionado anteriormente 2-(4-fluoro-2-metoxi-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46,0 g, 173 mmol) en diclorometano (460 ml) se enfrió a -20 ~ 0 °C, después se le añadió tribromuro de boro (86,6 g, 346 mmol) bajo 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 ~ 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con MTBE (120 ml) bajo 0 °C. Después se filtró la mezcla y se recogió la torta de filtración y se suspendió con H_2O (80 ml) a 15 ~ 25 °C durante 0,5 h. Después se filtró la mezcla y la torta de filtración se lavó con H_2O (20 ml). La torta de filtración se secó a 30 ~ 35 °C a vacío. El residuo se suspendió con EtOAc (40 ml) y *n*-heptano (80 ml) a 20-30 °C durante 0,5 h, después se filtró y la torta de filtración se secó a vacío a 30~35 °C para dar el compuesto del título (13,2 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,40 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 2,20 (s, 3 H).

Ejemplo 46:

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-propil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol



Etapa 1: *N*-[(3*R*)-1-propil-3-piperidil]carbamato de terc-butilo

A una solución de *N*-[(3*R*)-3-piperidil]carbamato de *terc*-butilo (CAS # 309956-78-3, 1,00 g, 4,99 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,63 g, 2,2 ml, 12,6 mmol, 2,52 eq) seguido de adición gota a gota de 1-yodopropano (1,01 g, 0,580 ml, 5,95 mmol, 1,19 eq) La solución se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y después se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se reextrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (1,14 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: *m/z* 243,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: Clorhidrato de (3*R*)-1-propilpiperidin-3-amina

A una solución de *N*-[(3*R*)-1-propil-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 46, etapa 1*) (320 mg, 1,25 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (3,2 ml) y metanol (1,6 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (3,0 ml, 12,0 mmol, 9,57 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título (408 mg, 91 % de rendimiento, 50 % de pureza) como un aceite amarillo claro. LCMS: *m/z* 143,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-propil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 220 mg, 1,04 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadió clorhidrato de (3*R*)-1-propilpiperidin-3-amina (*Ejemplo 46, etapa 2*) (402 mg, 1,12 mmol, 1,08 eq, 50 % de pureza) seguido de trietilamina (366 mg, 0,504 ml, 3,62 mmol, 3,47 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$.

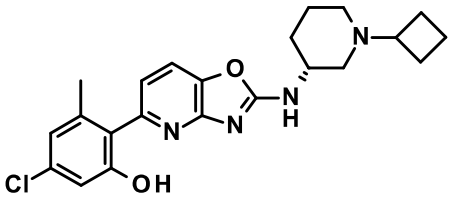
La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (274 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: *m/z* 295,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-propil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo clara, LCMS: *m/z* 401,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-propil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 46, etapa 3*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Ejemplo 47:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-ciclobutil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa 1: *N*-[(3*R*)-1-ciclobutil-3-piperidil]carbamato de terc-butilo

A una solución de ciclobutanona (CAS # 1191-95-3, 1,05 g, 14,98 mmol, 1,50 eq) en diclorometano (22 ml) se le añadió *N*-[(3*R*)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (CAS # 309956-78-3, 2,00 g, 9,99 mmol, 1,00 eq), acetato de sodio (901 mg, 10,98 mmol, 1,10 eq) y ácido acético (661 mg, 0,630 ml, 11,0 mmol, 1,10 eq). Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,75 g, 12,98 mmol, 1,30 eq) en tres porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y solución saturada ac. de Na_2CO_3 y después se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título

(1,92 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m/z* 255,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-ciclobutil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

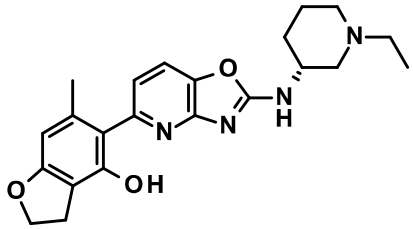
A una solución de *N*-[(3*R*)-1-ciclobutil-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 47, etapa 1*) (204 mg, 0,76 mmol, 1,15 eq) en diclorometano (5,6 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,63 g, 1,1 ml, 14,28 mmol, 21,5 eq). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se tomó en 1,4-dioxano (0,800 ml) y se le añadió trietilamina (363 mg, 0,500 ml, 3,59 mmol, 5,41 eq) seguido de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 140 mg, 0,66 mmol, 1,00 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se le añadió trietilamina (181,5 mg, 0,250 ml, 1,79 mmol, 2,71 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (121 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: *m/z* 307,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-ciclobutil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol

Se obtuvo el compuesto del título como un polvo marrón claro, LCMS: *m/z* 413,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-ciclobutil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 47, etapa 2*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Ejemplo 48:

5-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol



Etapa 1: 1-(2-benciloxi-6-hidroxi-4-metil-fenil)etanona

A una solución de 1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)etanona (CAS # 1634-34-0, 5,1 g, 30,69 mmol, 1,00 eq) in *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se le añadió carbonato de potasio (4,38 g, 31,69 mmol, 1,03 eq) seguido de bromuro de bencilo (5,46 g, 3,8 ml, 31,95 mmol, 1,04 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con solución saturada ac. de NH_4Cl y tres veces diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 220 g, gradiente de 5 % a 20 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (4,94 g, 50 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: *m/z* 257,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 4-benciloxi-6-metil-benzofuran-3-ona

A una solución de 1-(2-benciloxi-6-hidroxi-4-metil-fenil)etanona (*Ejemplo 48, etapa 1*) (2,81 g, 8,77 mmol, 1,00 eq, 80 % de pureza) en tetrahidrofurano (40 ml) at -76 °C se le añadió clorotrimetilsilano (2,91 g, 3,4 ml, 26,79 mmol, 3,05 eq) seguido de adición gota a gota de litio bis(trimetilsilil)amida 1 M, solución en tetrahidrofurano/etilbenceno (18,92 g, 22 ml, 22 mmol, 2,51 eq), manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Después de finalizada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiental durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,90 g, 10,68 mmol, 1,22 eq) en tres porciones a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora y después se le añadió solución ac. de NaOH 1 M (10 ml, 10 mmol, 1,14 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió en solución de HCl 1 M helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, gradiente

de 0 % a 20 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (1,63 g, 66 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: *m/z* 255,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 4-benciloxi-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol

A una solución parcial de 4-benciloxi-6-metil-benzofuran-3-ona (*Ejemplo 48, etapa 2*) (1,05 g, 3,71 mmol, 1,00 eq, 90 % de pureza) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (422 mg, 11,15 mmol, 3,00 eq) en tres porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,03 g, 87 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un aceite marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 239,1 $[M-H_2O+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol

Una autoclave se cargó con 4-benciloxi-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (*Ejemplo 48, etapa 3*) (1,03 g, 3,21 mmol, 1,00 eq) y metanol (32 ml). Se le añadió $Pd(OH)_2$/C 20 % Het 60-1 (103 mg, 0,06 mmol, 0,015 eq) en atmósfera de argón. El reactor se selló, evacuó y calentó a 40 °C antes de rellenarlo con gas hidrógeno (se estableció una presión de reacción de 5 bar). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas. Después que el reactor se ventiló cuidadosamente, la mezcla de reacción se filtró (Pall Acrodisc CR 25 mm Filtro de jeringa 0,45 µm) y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (556 mg, 92 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 151,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 5: 4-benciloxi-6-metil-2,3-dihidrobenzofurano

A una solución de 6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol (*Ejemplo 48, etapa 4*) (393 mg, 2,09 mmol, 1,00 eq, 80 % de pureza) en acetonitrilo (4,4 ml) se le añadió carbonato de potasio (582 mg, 4,21 mmol, 2,01 eq) seguido de bromuro de bencilo (546 mg, 0,38 ml, 3,20 mmol, 1,53 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 5 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (379 mg, 60 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS: *m/z* 241,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 6: 4-benciloxi-5-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzofurano

A una solución de 4-benciloxi-6-metil-2,3-dihidrobenzofurano (*Ejemplo 48, etapa 5*) (377 mg, 1,26 mmol, 1,00 eq, 80 % de pureza) en diclorometano (14 ml) se le añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (294 mg, 1,65 mmol, 1,32 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 5 % de acetato de etilo en heptano). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (370 mg, 65 % de rendimiento, 70 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS: *m/z* 319,0; 321,0 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 7: 2-(4-benciloxi-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 4-benciloxi-5-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzofurano (*Ejemplo 48, etapa 6*) (490 mg, 1,07 mmol, 1,00 eq., 70 % de pureza) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS # 61676-62-8, 438 mg, 0,48 ml, 2,35 mmol, 2,19 eq) en tetrahidrofurano (6,4 ml) se le añadió gota a gota solución de *n*-butil litio 1,6 M en hexanos (1,5 ml, 2,40 mmol, 2,23 eq) a -76 °C. Se agitó a -76 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó a -60 °C, se inactivó con solución saturada ac. de NH_4Cl a -60 °C, se calentó a temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (305 mg, 62 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS: *m/z* 367,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 8: 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol

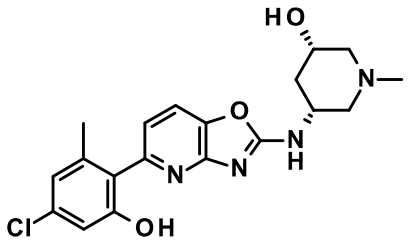
Una solución del mencionado anteriormente 2-(4-benciloxi-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (*Ejemplo 48, etapa 7*) (300 mg, 0,66 mmol, 1,00 eq, 80 % de pureza) en acetato de etilo (3,2 ml) y metanol (0,80 ml) se evacuó tres veces alternando y se purgó con argón. Se añadió paladio en carbón vegetal activado, base de Pd 10 % (30 mg, 0,03 mmol, 0,04 eq). El matraz de reacción se evacuó, se purgó con argón, se evacuó y se purgó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó bien con acetato de etilo/metanol. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (225 mg, 99 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 277,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 9: 5-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, LCMS: *m/z* 395,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina *(Ejemplo 14, etapa 1)* y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-ol *(Ejemplo 48, etapa 8)*.

Ejemplo 49:

(3*S*,5*R*)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol



Etapa 1: (3*R*,5*S*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 200 mg, 0,95 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (1,9 ml) se le añadió (3*R*,5*S*)-3-amino-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS # 1932513-59-1, 236 mg, 1,09 mmol, 1,15 eq) seguido de trietilamina (112 mg, 0,154 ml, 1,10 mmol, 1,17 eq). La solución marrón se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (257 mg, 66 % de rendimiento, 90 % de pureza) como una espuma blanquecina. LCMS: *m/z* 369,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: clorhidrato de (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol

A una solución de (3*R*,5*S*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo *(Ejemplo 49, etapa 1)* (252 mg, 0,61 mmol, 1,00 eq, 90 % de pureza) en diclorometano (1,2 ml) y metanol (0,60 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6,00 mmol, 9,76 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título (268 mg, 99 % de rendimiento, 70 % de pureza) como una espuma blanquecina, que se usó sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 269,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-metil-piperidin-3-ol

A una mezcla de clorhidrato de (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol *(Ejemplo 49, etapa 2)* (264 mg, 0,61 mmol, 1,00 eq, 70 % de pureza) en 1,2-dicloroetano (6,5 ml) se le añadió trietilamina (94 mg, 0,130 ml, 0,93 mmol, 1,54 eq). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se le añadió formaldehído, solución acuosa al 37 % (65 mg, 0,060 ml, 0,81 mmol, 1,33 eq) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (386 mg, 1,82 mmol, 3,01 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir formaldehído, solución acuosa al 37 % adicional (65 mg, 0,060 ml, 0,81 mmol, 1,33 eq) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (193 mg, 0,91 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de

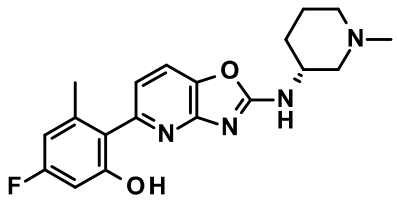
sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (146 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS: *m/z* 283,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: (3*S*,5*R*)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol

Se obtuvo el compuesto del título como un polvo marrón claro, LCMS: *m/z* 389,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-metil-piperidin-3-ol *(Ejemplo 49, etapa 3)* y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Ejemplo 50:

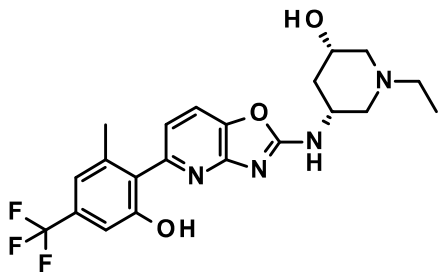
5-fluoro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol



Se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro, LCMS: m/z 357,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 15, etapa 1*) y ácido (4-fluoro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 45, Intermediario A*).

Ejemplo 51:

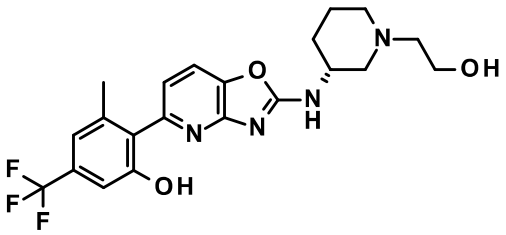
(3*S*,5*R*)-1-etil-5-[[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]piperidin-3-ol



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, LCMS: *m/z* 437,4 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol (*Ejemplo 28, etapa 3*) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8).

Ejemplo 52:

2-[2-[[(3*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: *N*-[(3*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, LCMS: *m/z* 245,1 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 46, etapa 1 con inicio a partir de *N*-[(3*R*)-3-piperidil]carbamato de *ter*c-butilo (CAS # 309956-78-3) y 2-yodoethanol (CAS # 624-76-0).

Etapa 2: 2-[(3*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]etanol

A una solución de *N*-[(3*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 52, etapa 1*) (321 mg, 1,25 mmol, 1,12 eq) en diclorometano (3,2 ml) y metanol (1,6 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (3,6 g, 3,0 ml, 12 mmol, 11,5 eq). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se tomó en 1,4-dioxano (2,0 ml) y se le añadió 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 220 mg, 1,04 mmol, 1,00 eq) seguido de trietilamina (421 mg, 0,580 ml, 4,16 mmol, 4,00 eq). La suspensión marrón clara se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía

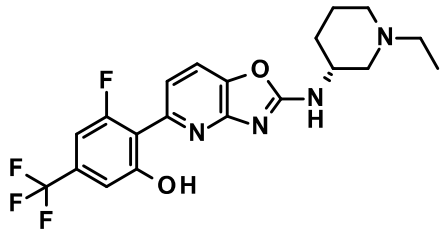
ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (211 mg, 65 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS: *m/z* 297,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 2-[2-[[(3*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino, LCMS: *m/z* 437,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de 2-[(3*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]etanol (*Ejemplo 52, etapa 2*) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8).

Ejemplo 53:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: 2-bromo-6-fluoro-4-(trifluorometil)anilina

A una solución de 2-fluoro-4-trifluorometilanilina (CAS # 69409-98-9, 25,0 g, 140 mmol, 1,00 eq) en DMF (300 ml) se le añadió NBS (26,1 g, 147 mmol, 1,05 eq) a -10 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. A la reacción se le añadió EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera (500 ml * 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (36,0 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 257,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

A una solución del compuesto 2-bromo-6-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (30,0 g, 116 mmol, 1,00 eq) en dioxano (500 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (59,1 g, 233 mmol, 2,00 eq), KOAc (28,5 g, 291

mmol, 2,50 eq) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (9,50 g, 11,6 mmol, 0,10 eq) en atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 3 horas. Después de finalizada, la reacción se concentró a vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (1000 ml), se lavó con salmuera (1000 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. La reacción se desarrolló con material adicional para dar el compuesto del título (45,0 g, crudo) como un aceite negro, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS: m/z 306,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 2-Amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de la mencionada anteriormente 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (45,0 g, 148 mmol, 1,00 eq) en THF (600 ml) se le añadió NaOH (2,00 M, 221 ml, 3,00 eq) y H_2O_2 (100 g, 885 mmol, 85,0 ml, 30,0 % de pureza, 6,00 eq) a 0 °C y la reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. Después de finalizada, se le añadió a la reacción EtOAc (1500 ml), se lavó con solución acuosa de Na_2SO_3 (1500 ml * 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (condición Faal 0,1 %). Para dar el compuesto del título (11,0 g, 38 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z 196,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 4: 3-fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol

A una solución del compuesto 2-amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol (11,0 g, 56,4 mmol, 1,00 eq) y H_2SO_4 (40,5 g, 404 mmol, 22,0 ml, 98,0 % de pureza, 7,17 eq) en H2O (200 ml) y acetona (50,0 ml) se le añadió $NaNO_2$ (7,78 g, 113 mmol, 2,00 eq) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadieron CuI (26,8 g, 141 mmol, 2,50 eq) y NaI (21,1 g, 141 mmol, 2,50 eq) a la reacción a 0 °C y la reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C. Una vez finalizada la reacción, se le añadió agua (500 ml) y se lavó con EtOAc (300 ml *2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml * 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (20,0 g, crudo) como un aceite marrón. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,04 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H).

Etapa 5: 1-(Etoximetoxi)-3-fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)benceno

A una solución del mencionado anteriormente 3-fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol (20,0 g, 65,4 mmol, 1,00 eq) y clorometoxietano (9,09 ml, 98,0 mmol, 1,50 eq) en DMF (200 ml)

se le añadió Cs_2CO_3 (31,9 g, 98,0 mmol, 1,50 eq) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. Una vez finalizada la reacción se le añadió EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera (500 ml * 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (10,0 g, 42 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,15 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,78 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

Etapa 6: 2-[2-(Etoximetoxi)-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución del mencionado anteriormente 1-(etoximetoxi)-3-fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 27,5 mmol, 1,00 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15,3 g, 82,4 mmol, 16,8 ml, 3,00 eq) en THF (100 ml) se le añadió n-BuLi (2,50 M, 27,5 ml, 2,50 eq) a 70 °C y la reacción se agitó durante 1 h a -70 °C. Una vez finalizada la reacción, se le añadió una solución de NH_4Cl acuoso (300 ml), se agitó durante 10 min y se extrajo con EtOAc (200 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en Na2SO4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate XB-CN 250 *50 *10 µm; fase móvil: [Hexano-EtOH]; % de B: 0 %-0 %, 7 min) para dar el compuesto del título (7,00 g, 60 % de rendimiento, 86,3 % de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,73 (q, 2H), 1,39 (s, 12H), 1,22 (t, 3H).

Etapa 7: 5-[2-(Etoximetoxi)-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

Una mezcla de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina *(Ejemplo 14, etapa 1)* (70 mg, 0,24 mmol, 1,00 eq), el mencionado anteriormente 2-[2-(etoximetoxi)-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (201 mg, 0,47 mmol, 2,00 eq), carbonato de potasio (131 mg, 0,95 mmol, 4,00 eq) y SPhos-Pd-G3 (CAS # 1445085-82-4, 25 mg, 0,03 mmol, 0,14 eq) en 1,4-dioxano (2,8 ml) y agua (0,70 ml) se purgó con argón y se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por

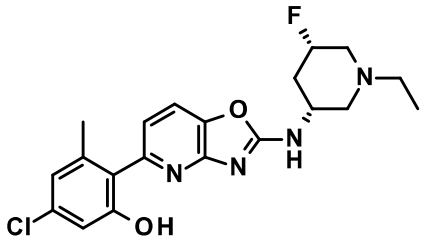
cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (92 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: *m/z* 483,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 8: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de 5-[2-(Etoximetoxi)-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina *(Ejemplo 53, etapa 1)* (82 mg, 0,16 mmol, 1,00 eq) en DCM (2,1 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (607 mg, 0,410 ml, 5,32 mmol, 33,0 eq) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM y se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se reextrajeron dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 50 % (DCM:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en DCM). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron. El residuo se trituró con acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (38 mg, 53 % de rendimiento) como un polvo blanquecino. LCMS: *m/z* 425,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 54:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa 1: *N*-[(*3R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-3-piperidil]carbamato de terc-butilo

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino, LCMS: *m/z* 247,1 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 46, etapa 1 con inicio a partir de *N*-[(3*R*,5*S*)-5-fluoro-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (CAS # 1363378-08-8) y yodoetano (CAS # 75-03-6).

Etapa 2: Clorhidrato de (3*R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-piperidin-3-amina

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina, LCMS: *m/z* 147,1 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en (*Ejemplo 46, etapa 2)* con inicio a partir de *N*-[(*3R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 54*, *etapa 1*).

Etapa 3: 5-cloro-*N*-[(3*R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

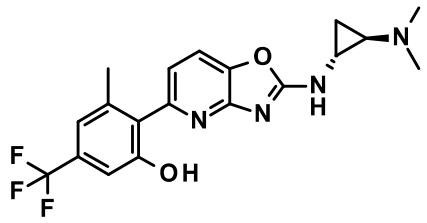
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, LCMS: *m/z* 299,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 46, etapa 3 con inicio a partir de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2) y clorhidrato de (3*R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-piperidin-3-amina (*Ejemplo 54*, etapa *2*).

Etapa 4: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina, LCMS: *m/z* 405,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*,5*S*)-1-etil-5-fluoro-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 54, etapa 3*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Ejemplo 55:

2-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopropil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: *N*-[(*1R*,2*R*)-2-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]ciclopropil]carbamato de terc-butilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 180 mg, 0,85 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadió *N*-[(1*R*,2*R*)-2-

aminociclopropil]carbamato de terc-butilo (CAS # 1332761-28-0, 155 mg, 0,90 mmol, 1,06 eq) seguido de trietilamina (102 mg, 0,14 ml, 1,00 mmol, 1,18 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 horas y a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 70 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (200 mg, 69 % de rendimiento) como una espuma blanquecina. LCMS: *m/z* 325,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]ciclopropil]carbamato de terc-butilo

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo clara, LCMS: *m/z* 465,4 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de *N*-[(*1R*,2*R*)-2-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]ciclopropil]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 55, etapa 1*) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8).

Etapa 3: 2-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclopropil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

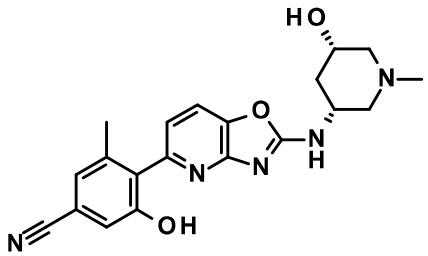
A una solución de *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]ciclopropil]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 55, etapa 2*) (193 mg, 0,39 mmol, 1,00 eq) en DCM (1,0 ml) y metanol (0,50 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (0,88 ml, 3,52 mmol, 8,92 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con DCM /metanol (19:1) y solución saturada ac. de $NaHCO_3$ con algunas gotas de agua. La capa acuosa se reextrajo dos veces con DCM /metanol (19:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 100 % (DCM:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en DCM) para dar el compuesto del título (92 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m/z* 365,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 2-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopropil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

A una mezcla de 2-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (*Ejemplo 55, etapa 3*) (74 mg, 0,20 mmol, 1,00 eq) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) se le añadió formaldehído, solución acuosa al 37 % (33 mg, 0,03 ml, 0,40 mmol, 1,98 eq) seguido de la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0,85 mmol, 4,18 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y tres veces DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en DCM). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Si-amina, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (31 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m/z* 393,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 56:

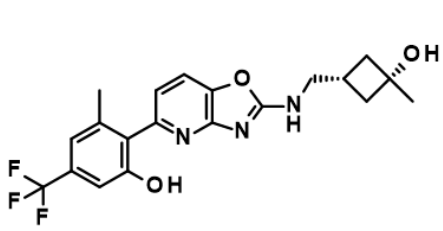
3-hidroxi-4-[2-[[(3*R*,5*S*)-5-hidroxi-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-metil-benzonitrilo



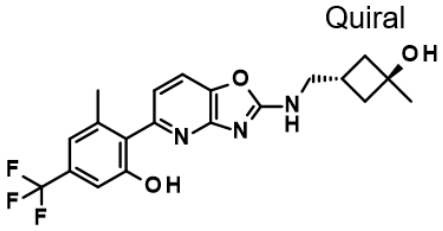
Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino, LCMS: *m/z* 380,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-metil-piperidin-3-ol (*Ejemplo 49, etapa 3*) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*).

Ejemplos 57 y 58:

cis-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol y trans-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Quiral



Etapa 1: *N*-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metil]carbamato de terc-butilo

A una solución de *N*-[(3-oxociclobutil)metil]carbamato de terc-butilo (CAS # 130369-09-4, 400 mg, 2,01 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (14 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3,2 M, solución en 2-metiltetrahidrofurano (CAS #75-16-1, 1,4 ml, 4,48 mmol, 2,23 eq) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de añadir gota a gota bromuro de metilmagnesio 3,2 M, solución en 2-metiltetrahidrofurano (CAS #75-16-1, 0,700 ml, 2,24 mmol, 1,12 eq) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición gota a gota de solución saturada ac. de NH_4Cl y después se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, gradiente de 0 % a 60 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (334 mg, 70 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS: *m/z* 160,1 $[M\text{-}tBu+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 3-[[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]metil]-1-metil-ciclobutanol

A una solución de *N*-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metil]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 57, etapa 1*) (116 mg, 0,48 mmol, 1,22 eq, 90 % de pureza) en DCM (1,2 ml) y metanol (0,60 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1,39 g, 1,16 ml, 4,63 mmol, 11,6 eq). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se tomó en 1,4-dioxano (0,80 ml) y se le añadió 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0,40 mmol, 1,00 eq) seguido

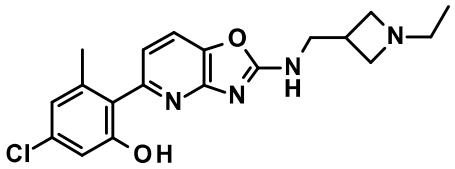
de trietilamina (128 mg, 0,176 ml, 1,26 mmol, 3,17 eq). La suspensión marrón se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 5 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (94 mg, 79 % de rendimiento, 90 % de pureza) como una espuma blanquecina. LCMS: *m/z* 268,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: *cis*-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol y *trans*-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Una mezcla de 3-[[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]metil]-1-metil-ciclobutanol (*Ejemplo 57, etapa 2*) (92 mg, 0,31 mmol, 1,00 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 131 mg, 0,43 mmol, 1,40 eq), carbonato de cesio (290 mg, 0,89 mmol, 2,88 eq) y XPhos Pd G3 (27 mg, 0,03 mmol, 0,10 eq) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,30 ml) se purgó con argón y se agitó a 100 °C durante 1 hora y se dejó enfriar en agitación en baño de aceite caliente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en DCM). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó adicionalmente por SFC (columna: quiral IC, eluyente B: 15 % metanol + dietilamina al 0,2 %) para separar la mezcla cis/trans para dar *cis*-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (66 mg, 47 % de rendimiento, 90 % de pureza) como una espuma marrón clara (primera elución, Rt = 2,11 minutos), LCMS: *m/z* 408,3 $[M+H]^+$, ESI pos y *trans*-2-[2-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (33 mg, 24 % de rendimiento, 90 % de pureza) como una espuma marrón clara (segunda elución, Rt = 2,89 minutos), LCMS: *m/z* 408,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59:

5-cloro-2-[2-[(1-etilazetidin-3-il)metilamino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: 3-[[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con **GP1**, se agitaron éster terc-butílico del ácido 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (150 mg, 0,710 mmol), ácido 3-(aminometil)azetidin-1-carboxílico (CAS # 325775-44-8, 143 µl, 0,785 mmol), Et_3N (111 µl, 0,796 mmol) en dioxano (1,5 ml) a 90 °C durante la noche. Después de desarrollar y purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc, heptano 0-70 % acetato de etilo), el compuesto del título (168 mg, 70 %) fue obtenido como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 337,1 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa B: *N*-(azetidin-3-ilmetil)-5-cloro-oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético

De acuerdo con **GP3**, se agitaron los mencionados anteriormente 3-[[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 59, etapa A*) (166 mg, 0,490 mmol) y TFA (340 µl, 4,41 mmol) en DCM (3,58 ml), a temperatura ambiente durante 30 min para dar el compuesto del título (320 mg, 93 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z 239,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-*N*-[(1-etilazetidin-3-il)metil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

De acuerdo con **GP4**, se agitaron los mencionados anteriormente *N*-(azetidin-3-ilmetil)-5-cloro-oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (*Ejemplo 59, etapa B*) (320 mg, 0,454 mmol), acetaldehído (46 µl, 0,926 mmol), acetato de sodio (74,5 mg, 0,908 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (144 mg, 0,60 mmol) a 0 °C en DCM (0,965 ml) y metanol (0,965 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. Después de desarrollar, el producto crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (TELOS Flash NH_2,

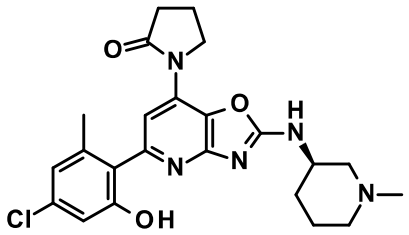
10 g, gradiente 0 % a 20 % metanol en DCM para dar el compuesto del título (97 mg, 7 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 267,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 5-cloro-2-[2-[(1-etilazetidin-3-il)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

De acuerdo con **GP2a**, se agitaron los mencionados anteriormente (5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-[(1-etilazetidin-3-il)metil]amina (*Ejemplo 59, etapa C*) (95 mg, 0,321 mmol), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 102 mg, 0,549 mmol), carbonato de potasio (213 mg, 1,54 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) DCM (39,8 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (1,99 ml) y agua (1 ml) a 95 °C durante la noche. Después de desarrollar, el producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó primero por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente 0 % a 10 % metanol en DCM) seguido de RP HPLC (C_{18}, YMC-Triart, 12 nm, 5 µm, 100x30 mm, ACN / Agua + TEA al 0,1 %) proporcionando después de la liofilización el compuesto del título (35 mg, 26 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 371,1 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 60:

1-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)-2-[[rac-(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]pirrolidin-2-ona



Etapa A: 6-cloro-4-yodo-2-nitropiridin-3-ol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. En un matraz de fondo redondo de tres bocas, a 6-cloro-4-yodopiridin-3-ol (CAS # 877133-58-9, 10,0 g, 39,2 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (100 ml) se le añadió ácido nítrico fumante (6,17 g, 97,9 mmol, 2,5 eq) a 0 °C, se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (20 ml), después se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

(gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (2,0 g, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H).

Etapa B: 2-amino-6-cloro-4-yodopiridin-3-ol

A una mezcla del mencionado anteriormente 6-cloro-4-yodo-2-nitropiridin-3-ol (2,0 g, 6,66 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 ml) se le añadió cloruro de estaño(II) (6,31 g, 33,3 mmol, 5,0 eq) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (1,80 g, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 270,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-7-yodooxazolo[4,5-b]piridin-2-tiol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 2-amino-6-cloro-4-yodopiridin-3-ol (2000,0 mg, 7,39 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 ml) se añadió TCDI (2632,55 mg, 14,79 mmol, 2,0 eq) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1000 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z 312,8 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 2,5-dicloro-7-yodooxazolo[4,5-*b*]piridina y 5-cloro-7-yodo-2-(metiltio) oxazolo[4,5-*b*]piridina

A una mezcla de 5-cloro-7-yodooxazolo[4,5-b]piridin-2-tiol (1000,0 mg, 3,2 mmol, 1,0 eq) en cloruro de oxalilo (20307,5 mg, 160 mmol, 50,0 eq) se le añadió DMF (23,4 mg, 0,32 mmol, 0,1 eq) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =10:1 a 1:1) para dar 2,5-dicloro-7-yodooxazolo[4,5-b]piridina (140 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 5-cloro-7-yodo-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (430 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 326,8 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: (*R*)-5-cloro-7-yodo-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

A una mezcla de (R)-1-metilpiperidin-3-amina (601,5 mg, 5,27 mmol, 4,0 eq) en NMP (5 ml) se le añadió 5-cloro-7-yodo-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (430 mg, 1,32 mmol, 1,0 eq) y DIEA (339,7 mg, 2,63 mmol, 2,0 eq), después se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote de escala 0,14 g) se inactivó con agua (1 ml), después se diluyó con MeOH (3 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, condición TFA al 0,1 % en agua/MeCN) y luego las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título (550 mg, 106 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z 393,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: (*R*)-1-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)pirrolidin-2-ona

A una mezcla de la mencionada anteriormente (R)-5-cloro-7-yodo-N-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (*Ejemplo 60, etapa E*) (350 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq) y pirrolidin-2-ona (0,54 ml, 7,13 mmol, 8,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (7,86 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq), K_2CO_3 (307,55 mg, 2,23 mmol, 2,5 eq) y CuI (16,9 mg, 0,09 mmol, 0,10 eq), y se agitó la mezcla a 120 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) y luego las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título (50,0 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 350,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

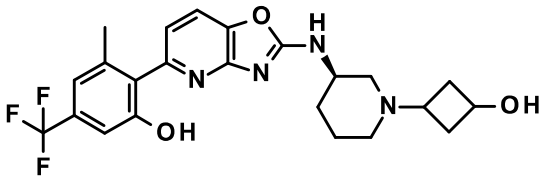
Etapa G: 1-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)-2-[[rac-(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]pirrolidin-2-ona

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de la mencionada anteriormente (R)-1-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)pirrolidin-2-ona (10,0 mg, 0,03 mmol, 1,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,09 mg, 0,10 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 5,33 mg, 0,03 mmol, 1,00 eq), en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió CsF (13,03 mg, 0,09 mmol, 3,0 eq) a 25 °C, y se agitó la mezcla a 120 °C durante 2 horas en microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) y después las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título (3,8 mg, 23 % de rendimiento)

como un sólido amarillo. LC-MS (Usando SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD y Agilent 1200\G6110A, Agilent 1200 LC y Agilent 6110 MSD. Fase móvil: A: 0,038 % de TFA en agua (v/v); B: TFA al 0,019 % en acetonitrilo (v/v). Columna: Kinetex EVO C18 2,1 × 30 mm, 5 µm). LCMS: m/z 456,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 61:

2-[2-[[(3*R*)-1-(3-hidroxiciclobutil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: (3R)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 0,60 g, 2,84 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió éster terc-butílico del ácido (3*R*)-3-aminopiperidin-1-carboxílico (CAS # 188111-79-7, 629 mg, 3,14 mmol, 1,11 eq) seguido de trietilamina (444 µl, 3,19 mmol, 1,121 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante la noche. Se le añadió a la mezcla de reacción éster terc-butílico del ácido (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxílico (631,5 mg, 3,15 mmol, 1,110 eq) y se agitó durante dos horas adicionales y finalmente durante la noche a 90 °C. Posteriormente se añadieron éster *terc*-butílico del ácido (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxílico (284 mg, 1,42 mmol, 0,50 eq) y trietilamina (222 µl, 1,59 mmol, 0,56 eq) a la mezcla mientras se agitaban durante 1 hora adicional. Después de finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ~60 ml de acetato de etilo y ~15 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con ~50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con ~15 ml de agua y ~15 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM/MeOH 0-10 % MeOH) para dar el compuesto del título (1,00 g, 95 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 351,1$[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa B: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;clorhidrato

El mencionado anteriormente (3*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,17 g, 3,32 mmol, 1,00 eq) se disolvió en DCM, extra seco (12,2 ml) y metanol (6,07 ml). Se le añadió lentamente HCl 4 M en dioxano (8,04 ml, 32,2 mmol, 9,70 eq) con enfriamiento con baño de hielo. Después de la adición de HCl, se retiró el baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como un cloruro de hidrógeno 1:1 que no se purificó adicionalmente (1,09 g, 91 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 253,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 3-[(3*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]ciclobutanol

La mencionada anteriormente 5-cloro-N-[(3R)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;clorhidrato (100 mg, 346 µmol, 1,00 eq) se suspendió en DCM (3 ml) y se le añadió 3-hidroxiciclobutan-1-ona (30,7 mg, 345,8 µmol, 1,00 eq) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1,5 h a 0 °C y después se dejó calentar a TA. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (147 mg, 692 µmol, 2,00 eq) seguido de ácido acético (39,6 µl, 692 µmol, 2,00 eq). La suspensión se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron hasta la sequedad. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 10 % de MeOH+0,02 % NH_4OH en DCM) para obtener el producto del título (32 mg, 27 % de rendimiento) como un aceite viscoso naranja. LCMS: m/z 323,2; 325,1 (Isótopos Cl) [M+H]+, ESI pos.

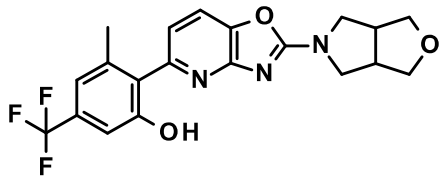
Etapa D: 2-[2-[[(3*R*)-1-(3-hidroxiciclobutil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

De acuerdo con **GP2**, se agitaron el mencionado anteriormente 3-[(3R)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]ciclobutanol (32 mg, 0,099 mmol, 1,00 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8, 44,9 mg, 149 µmol, 1,50 eq), carbonato de cesio (96,9 mg, 297 µmol, 3,00 eq) y xphos-pd-g3 gt (8,39 mg, 9,91 umol, 0,100 eq) durante la noche a 90 °C en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,125 ml). Después de desarrollar, el producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente 0 % a 10 % DCM /MeOH +0,02 % NH_4OH para dar 117 mg del compuesto del título pero

con una impureza desconocida, de modo que se purificó adicionalmente usando RP-HPLC (columna: YMC-Triart C_{18}, 12 nm, 5 µm, 100x30 mm; 56-50 % ACN/agua + HCOOH al 0,1 %) para dar finalmente el compuesto del título (6 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 461,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 62:

2-[2-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: 2-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)-5-cloro-oxazolo[4,5-b]piridina

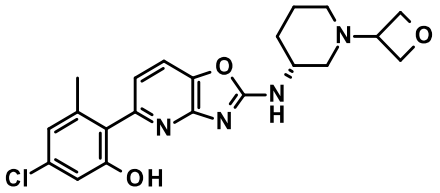
De acuerdo con **GP1**, se agitaron 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (80 mg, 0,399 mmol), 3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrolo (CAS # 60889-32-9, 0,441 mmol, 48,5 µl), trietilamina (62,2 µl, 0,447 mmol) a 90 °C durante la noche en 1,4-dioxano (0,842 ml). Después de desarrollo y purificación usando cromatografía en columna y después HPLC, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (58 mg, 52 %). LCMS: m/z 266,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 2-[2-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

De acuerdo con **GP2b**, se agitaron el mencionado anteriormente 2-[2-[[(3R)-1-(3-hidroxiciclobutil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (35,0 mg, 0,132 mmol) y ácido [2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (CAS # 2557358-06-0, 42,1 mg, 0,191 mmol) en 1,4-dioxano, extra seco (0,521 ml) y agua (0,130 ml), carbonato de cesio (123 mg, 0,379 mmol), XPhos Pd G3 (11,5 mg, 0,013 mmol a 100 °C durante 1 h. Después de desarrollo, y purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAC/heptano: 0-100 % EtOAc), se obtuvo el compuesto del título (32 mg, 57 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 406,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 63:

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

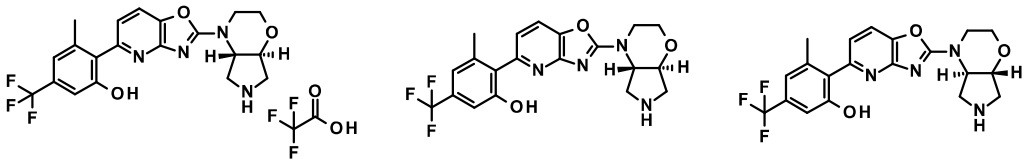
De acuerdo con **GP1**, se agitaron 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 300 mg, 1,27 mmol), [(3R)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]amina (CAS # 1349700-06-6, 220 mg, 1,41 mmol), trietilamina (213 µl, 1,53 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 90 °C durante la noche y otras 4 h a 100 °C. Se formó un precipitado que se trituró en éter, y después se aisló como un sólido amarillo claro (compuesto del título) (315 mg, 63 % de rendimiento, 85 % de pureza). LCMS: m/z 309,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3R)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol

De acuerdo con **GP2a**, se agitaron la mencionada anteriormente 5-cloro-N-[(3R)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (150 mg, 0,413 mmol), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 131 mg, 0,702 mmol), carbonato de potasio (257 mg, 1,86 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) DCM (50,6 mg, 0,062 mmol) a 100 °C durante 16 h en 1,4-dioxano (3,4 ml) y agua (1,7 ml). Después de desarrollo y purificación (usando columna y trituración con éter/heptano) el compuesto del título (103 mg, 57 %) se obtuvo como un polvo marrón claro. LCMS: m/z 413,3; 415,2 (Isótopos Cl) $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 64:

3-metil-2-[2-[rac-(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético y sus enantiómeros respectivos 64a y 64b



Etapa A: rel-(4aS,7aS)-4-(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con **GP1**, se agitaron 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (100 mg, 0,498 mmol), rel-(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-carboxilato de terc-butilo (CAS # 138026-93-4, 125 mg, 0,548 mmol), trietilamina (56,5 mg, 77,8 µl, 0,558 mmol) a 90 °C durante la noche en 1,4-dioxano (0,61 ml). Se añadieron éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (124 mg, 0,548 mmol) y trietilamina (56,5 mg, 77,8 µl, 0,558 mmol) a la mezcla de reacción y se agitaron durante seis horas. La reacción se detuvo, después de desarrollo y purificación se obtuvo el compuesto del título (84 mg, 44 %) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 381,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: rel-(4aS,7aS)-4-[5-[2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con **GP2b**, se agitaron el mencionado anteriormente rel-(4aS,7aS)-4-(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazine-6-carboxilato de terc-butilo (82,0 mg, 0,215 mmol), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (94,5 mg, 0,313 mmol), carbonato de cesio (202 mg, 0,619 mmol), XPhos Pd G3 (18,8 mg, 0,021 mmol) a 100 °C en 1,4-dioxano (0,851 ml) y agua (0,213 ml) durante la noche. Después de desarrollo y purificación, se obtuvo el compuesto del título (75 mg, 67 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 521,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 3-metil-2-[2-[rac-(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético y sus enantiómeros respectivos **64a** y **64b**

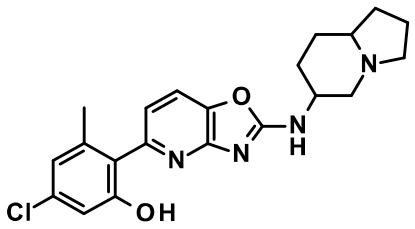
De acuerdo con **GP3**, se agitaron el mencionado anteriormente rel-(4aS,7aS)-4-[5-[2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-carboxilato de *terc*-butilo (75,0 mg, 0,144 mmol), TFA (167 µl, 2,16 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h en DCM (0,64 ml) para dar el compuesto del título

Ejemplo 64 (96 mg, 80 % de pureza) como un sólido naranja. LCMS: m/z 419,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

A continuación, se separó el racemato **64** usando HPLC quiral (columna quiral IF, 5 µm, 250x20 mm; 35 % MeOH + DEA al 0,2 %, SFC) para dar los dos enatiómeros trans **64a** (20 mg, 25 %) y **64b** (19 mg, 24 % ambos como sólidos naranjas. LCMS: m/z 419,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 65:

2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-6-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol



Etapa A: *N*-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-6-il)-5-cloro-oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

De acuerdo con **GP1**, se agitaron 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 1,5 mmol), ndolizidin-6-ilamina (CAS # 1824202-77-8, 226 µl, 1,66 mmol), trietilamina (233,4 µl, 1,67 mmol) a 90 °C durante 2 d en 1,4-dioxano (3,16 ml). La reacción se detuvo. Después de desarrollo y purificación usando cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto del título (94 mg, 21 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 293,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

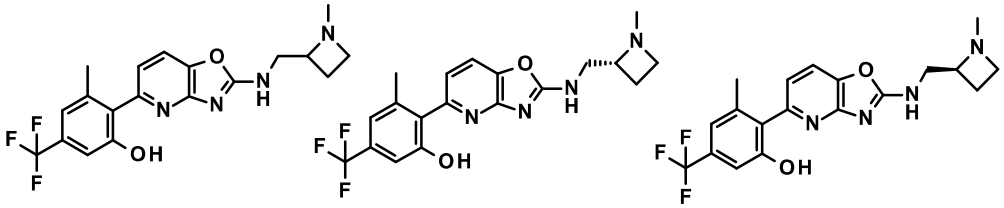
Etapa B: 2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-6-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol

De acuerdo con **GP2a**, se agitaron la mencionada anteriormente *N*-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-6-il)-5-cloro-oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (90 mg, 0,307 mmol), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 98,1 mg, 0,526 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1,48 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) DCM (38,2 mg, 0,047 mmol) a 95 °C durante la noche en 1,4-dioxano (1,91 ml) y agua (0,954 ml). Se añadieron ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 45,8 mg, 0,246 mmol) y complejo dicloruro

de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) DCM (19,1 mg, 0,023 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante dos horas a 95 °C. Después de desarrollo y dos purificaciones (una cromatografía en columna y HPLC), se obtuvo el compuesto del título (19 mg, 15 %) como un sólido gris. LCMS: m/z 397,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 66:

3-metil-2-[2-[(1-metilazetidin-2-il)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol y sus enantiómeros 66a y 66b.



Etapa A: 5-cloro-*N*-[(1-metilazetidin-2-il)metil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

De acuerdo con **GP1**, se agitaron 2-aminometil-1-metilazetidina (102,5 mg, 0,972 mmol), 2-aminometil-1-metilazetidina (102,5 mg, 0,972 mmol), trietilamina (125 µl, 0,897 mmol) a 90 °C durante la noche en 1,4-dioxano (1 ml). Después de desarrollo y purificación usando cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto del título (104 mg, 55 %) fue obtenido como un sólido blanquecino. LCMS: m/z MS: 253,1; 255,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

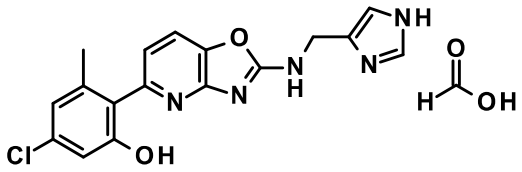
Etapa B: 3-metil-2-[2-[[(2S)-1-metilazetidin-2-il]metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol y sus enantiómeros respectivos **66a** y **66b**

De acuerdo con **GP2b**, se agitaron la mencionada anteriormente (5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-[(1-metilazetidin-2-il)metil]amina (104 mg, 0,412 mmol), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (196,31 mg, 0,617 mmol), carbonato de cesio (402,3 mg, 1,23 mmol) y xphos-pd-G3 (36,6 mg, 0,043 mmol) a 90 °C durante la noche en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,50 ml). Se añadieron 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (98,2 mg, 0,309 mmol), xphos-pd-G3 (17,4 mg, 0,021 mmol) y carbonato de cesio (201,14 mg, 0,617 mmol) y se agitó la mezcla durante un día adicional a 90 °C. Después de desarrollo y purificación se obtuvo el compuesto del título **Ejemplo 66** (67 mg, 41 %) como un polvo blanco. LCMS: m/z 391,3 $[M-H]^-$, ESI plus.

Se purificó 33 mg del compuesto del título **Ejemplo 66** por HPLC quiral (columna quiral IC, 5 µm, 100x4,6 mm; 20-40 % MeOH + DEQ al 0,2 %, SFC) para dar dos fracciones, (13 mg, 34 %) y (12 mg, 37 %) ambas como sólidos marrón claros.

Ejemplo 67:

5-cloro-2-[2-(1*H*-imidazol-5-ilmetilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol; ácido fórmico



Etapa A: (5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-(1*H*-imidazol-5-ilmetil)amina

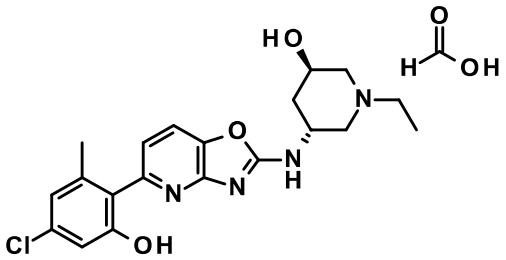
A una solución de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (100 mg, 473 µmol, 1,0 eq) en NMP (1 ml) se le añadió 1*H*-imidazol-5-ilmetilamina;clorhidrato (139 mg, 1,04 mmol, 2,2 eq) seguido de trietilamina (178 mg, 245 µl, 1,76 mmol, 3,7 eq). La solución marrón se agitó a 130 °C durante la noche. Se le añadió 1*H*-imidazol-5-ilmetilamina;clorhidrato (139 mg, 1,04 mmol, 2,2 eq) seguido de trietilamina (178 mg, 245 µl, 1,76 mmol, 3,7 eq) nuevamente a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo (~40 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (~10 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (~40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (~5 ml) y salmuera (~5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM/MeOH 0-20 % MeOH) proporcionando el compuesto del título (56 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z: 250,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-2-[2-(1*H*-imidazol-5-ilmetilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol; ácido fórmico

Después de **GP2a**, se hicieron reaccionar (5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-(1*H*-imidazol-5-ilmetil)amina (20 mg, 78,5 µmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 28,7 mg, 153,9 µmol, 1,96 eq) para dar el compuesto del título (7 mg, 18 %) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 354,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 68:

(3*R*,5*R*)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol;ácido fórmico



Etapa A: éster terc-butílico del ácido (3*R*,5*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Después de **GP1**, se hicieron reaccionar 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (361 mg, 1,71 mmol, 1,0 eq) y éster terc-butílico del ácido (3*R*,5*R*)-3-amino-5-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (443,6 mg, 2,05 mmol, 1,2 eq) para dar el compuesto del título (690 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. Se usó el compuesto sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS m/z: 369,2; 371,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: (3*R*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol; cloruro de hidrógeno

A una solución de éster terc-butílico del ácido (3*R*,5*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (690 mg, 1,68 mmol, 1,0 eq) en DCM (16 ml) y MeOH (8 ml) se le añadió a ta HCl 4 M en 1,4-dioxano (4,2 ml, 16,8 mmol, 10 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo (632 mg, 98 % de rendimiento) como una espuma marrón clara que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: m/z 269,1; 271,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: (3*R*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol

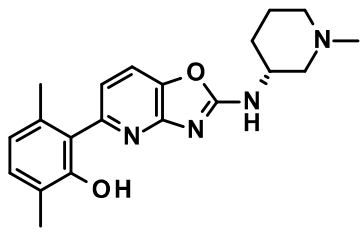
Después de **GP4** se hicieron reaccionar (3*R*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol;clorhidrato (632 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq) y acetaldehído (182,5 mg, 234 µl, 4,14 mmol, 2,5 eq) para dar el compuesto del título (255 mg, 49 %) como una espuma marrón clara. LCMS m/z: 297,2; 299,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: (3*R*,5*R*)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol;ácido fórmico

Después de **GP2a**, se hicieron reaccionar (3*R*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol (106 mg, 357 µmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 133 mg, 714 µmol, 2,0 eq) para dar el compuesto del título (18 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido liofilizado amorfo blanco. LCMS m/z: 401,2; 403,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 69:

3,6-dimetil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: [5-(2-metoxi-3,6-dimetil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amina

A 5-cloro-N-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina *(Ejemplo 15, etapa 1)* (41 mg, 153,7 µmol, 1,0 eq) y 2-(2-metoxi-3,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (80,6 mg, 307,4 µmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió en agitación carbonato de potasio (95,6 mg, 691,7 µmol, 4,5 eq) a t.a. Después, la solución de reacción amarilla se purgó con argón durante 3 minutos, seguido de la adición de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) DCM (18,8 mg, 23,06 µmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción marrón rojiza oscura se selló y se agitó a 95 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción negra/rojiza oscura se enfrió a TA y se le añadió 2-(2-metoxi-3,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (80,6 mg, 307,4 µmol, 2,0 eq) seguido de carbonato de cesio (100,2 mg, 307,4 µmol, 2,0 eq) en agitación. Después, la suspensión de reacción negra/rojiza oscura se purgó con argón durante 3 minutos, seguido de la adición de XPhos Pd G3 (19,5 mg, 23,1 µmol, 0,15 eq) en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción negra/rojiza oscura se purgó nuevamente con argón durante 3 min, se selló y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se extrajo con DCM dos veces (2 x 50 ml) y solución sat. de NH_4Cl (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20

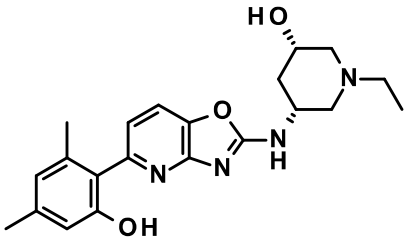
ml). Las capas acuosas se reextrajeron con DCM (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-10 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (26 mg, 46 %) como una espuma púrpura. LCMS m/z: 365,3 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa B: 3,6-dimetil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol

A una suspensión de [5-(2-metoxi-3,6-dimetil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amina (26 mg, 70 µmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se le añadió en agitación tribromoboro 1 M en DCM (936 mg, 360 µl, 360 µmol, 5,1 eq) a 0 °C, lo que da como resultado una suspensión marrón. La mezcla de reacción marrón se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión de reacción marrón clara se enfrió en agitación enérgica, seguido de la adición gota a gota de solución saturada ac. de $NaHCO_3$ (10 ml). Después la mezcla de reacción se transfirió en un embudo de separación con 5 ml de DCM y se extrajo dos veces con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase acuosa se reextrajo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm; gradiente: MeCN / agua + TEA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (10 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 351,3 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 70:

(3*R*,5*R*)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol;ácido fórmico

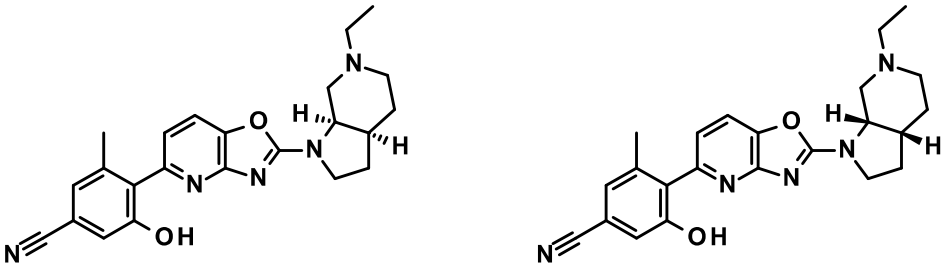


Se obtuvo el compuesto del título como un sólido liofilizado amorfo blanco, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 28, etapa 4 con inicio a partir de (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol (*Ejemplo 28, etapa 3*) y 3,5-

dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (*Ejemplo 123, etapa D*). LCMS: m/z 381,4 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 72a y 72b:

4-[2-[(3a*S*,7a*R*)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[(3a*R*,7a*S*)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y 4-[2-[(3a*R*,7a*S*)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[(3a*S*,7a*R*)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo



Etapa 1: 1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 250 mg, 1,18 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se le añadió 1,2,3,3a,4,5,7,7a-octahidropirrolo[2,3-*c*]piridin-6-carboxilato de terc-butilo (CAS # 1196147-27-9, 308 mg, 1,36 mmol, 1,15 eq) seguido de trietilamina (138 mg, 0,190 ml, 1,36 mmol, 1,15 eq). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 16 horas y a 115 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, gradiente de 0 % a 70 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (366 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: *m/z* 379,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: Clorhidrato de 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidropirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-5-cloro-oxazolo[4,5-*b*]piridina

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino, LCMS: *m/z* 279,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 46, etapa 2 con inicio a partir del mencionado anteriormente1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (*etapa 1*).

Etapa 3: 5-cloro-2-(6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina

A una suspensión del mencionado anteriormente clorhidrato de 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidropirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-5-cloro-oxazolo[4,5-*b*]piridina (*etapa 2*) (325 mg, 0,88 mmol, 1,00 eq, 85 % de pureza) en DCM (5,5 ml) se le añadió acetaldehído (CAS # 75-07-0, 94 mg, 0,120 ml, 2,12 mmol, 2,42 eq) seguido de acetato de sodio (145 mg, 1,77 mmol, 2,02 eq) con enfriamiento con baño de hielo. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg, 1,32 mmol, 1,51 eq) en tres porciones a 0 °C. Después de finalizada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (183 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido naranja. LCMS: *m/z* 307,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 4-[2-(6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma naranja, usando una química similar a la descrita en **Ejemplo 14** (etapa 2) con inicio a partir de la mencionada anteriormente 5-cloro-2-(6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina (*etapa 3*) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*). LCMS: *m/z* 404,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

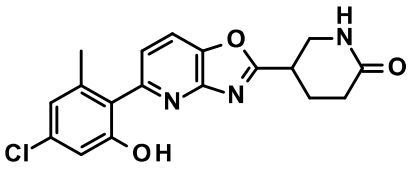
Etapa 5: 4-[2-[(3a*S*,7a*R*)-6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y 4-[2-[(3a*R*,7a*S*)-6-etil-

3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

Separación quiral de 4-[2-(6-etil-3,3a,4,5,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (*Ejemplo 72*, etapa *4*) (154 mg, 0,34 mmol, 1,00 eq) por SFC (columna: Chiralpak AD, eluyente B: 25 % metanol + dietilamina al 0,2 %) para dar los dos enantiómeros ejemplo **72a** (primera elución, Rt = 2,5 minutos) (58 mg, 40 % de rendimiento) como una espuma marrón clara; LCMS: *m/z* 404,3 $[M+H]^+$, ESI pos y ejemplo 72b (segunda elución, Rt = 2,9 minutos) que se volvió a purificar por SFC (columna: Chiralpak AD, eluyente B: 25 % metanol + dietilamina al 0,2 %) para dar ejemplo **72b** (segunda elución, Rt = 2,9 minutos) (46 mg, 32 % de rendimiento) como una espuma marrón clara; LCMS: *m/z* 404,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 73:

5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona



Etapa A: 5-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-2-ona

Se añadieron ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico (41,0 mg, 0,29 mmol, 1,08 eq) y 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (50,0 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq) a ácido polifosfórico (1,0 ml) y la mezcla viscosa se calentó a 100 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se tomó con cucharilla y se añadió a un embudo de separación que contenía NaHCO3 sat. ac. (30 ml) lo que dio como resultado un burbujeo enérgico, cuando terminó el burbujeo, se le añadió DCM (30 ml) y se sacudió. La capa acuosa separada se extrajo posteriormente con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (38,0 mg; 43 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS m/z 295,7 (^{35}Cl) [M+H]+, ESI pos.

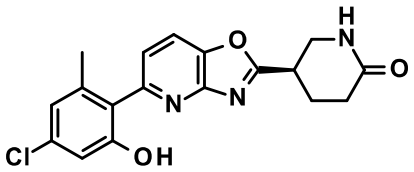
Etapa B: 5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona

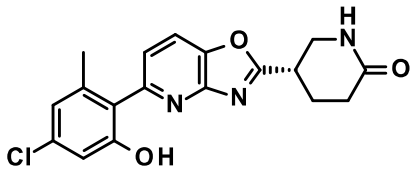
Una solución de 5-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-2-ona (38,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 26,0 mg, 0,14 mmol, 1,09 eq) y carbonato de potasio (45,0 mg, 0,33 mmol, 2,54 eq) en agua (0,5

ml) y 1,4-dioxano (2 ml) se roció (burbujeo de N_2 mientras se sónica) durante 10 min. Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (5,0 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 80 min. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se cargó en sílice. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (24 g, 0-12 % MeOH (con NH_3 0,7 M)/ EtOAc) para dar el compuesto del título (23,0 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS m/z 358,1 (^{35}Cl) [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 73a y 73b:

(5*S*)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona o (5*R*)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona y (5*R*)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona o (5*S*)-5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona

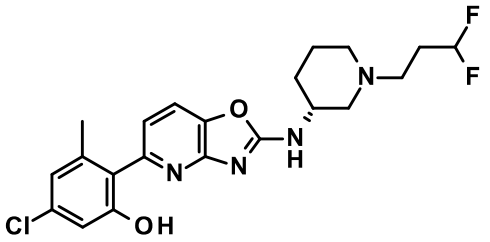




Los compuestos del título se obtuvieron después de separación quiral de la mencionada anteriormente 5-[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-2-ona (SFC quiral en una Waters prep 15 con detección UV por DAD a 210 – 400 nm, 40 °C, 120 bar; columna: Chiralpak IH 10x250 mm, 5 µm; caudal 15ml/ min a 40 % MeOH (Amoniaco al 0,1 %), 60 % de CO_2) para proporcionar **73a** (7,1 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanquecino (ee 95,2 %) y se obtuvo **73b** (5,9 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino (ee: 92,6 %). LCMS m/z 358,1; 360,1 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 74:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-(3,3-difluoropropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa 1: 4-metilbencenosulfonato de 3,3-difluoropropilo

A una solución de 3,3-difluoropropan-1-ol (CAS # 461-52-9, 500 mg, 0,452 ml, 5,20 mmol, 1,00 eq) en DCM (15,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (1,32 g, 1,8 ml, 13,0 mmol, 2,50 eq) seguido de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (CAS # 98-59-9, 1,19 g, 6,24 mmol, 1,20 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, gradiente de 0 % a 30 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (670 mg, 49 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS no conclusiva, sin ionización.

Etapa 2: (3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo clara, LCMS: *m/z* 459,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de (3*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 61, etapa A*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Etapa 3: 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol

A una solución de (3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 74, etapa 2*) (58 mg, 0,12 mmol, 1,00 eq) en DCM (0,32 ml) y metanol (0,16 ml) se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (0,30 ml, 1,20 mmol, 10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM/metanol (9:1), se basificó con solución saturada ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con una mezcla de DCM/metanol (9:1). Las capas orgánicas

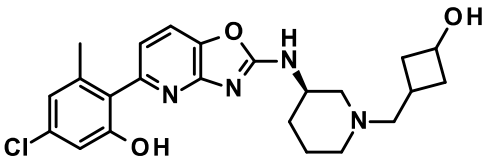
combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-amina, gradiente 0 % a 10 % metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (25 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m/z* 359,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-(3,3-difluoropropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol

A una mezcla de 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol (*Ejemplo 74, etapa 3*) (20 mg, 0,05 mmol, 1,00 eq, 90 % de pureza) en tetrahidrofurano (0,16 ml) y *N*,*N*-dimetilformamida (0,16 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (19 mg, 0,025 ml, 0,14 mmol, 2,85 eq) seguido de adición gota a gota de 3,3-difluoropropil 4-metilbencenosulfonato (*Ejemplo 74, etapa 1*) (16 mg, 0,06 mmol, 1,21 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas antes de añadir 3,3-difluoropropil 4-metilbencenosulfonato (8 mg, 0,03 mmol, 0,61 eq) y *N*,*N*-dimetilformamida (0,16 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo y solución ac. de LiCl al 10 %. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con solución ac. de LiCl al 10 %, una vez con agua y una vez con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, gradiente de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (14 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite blanquecino. LCMS: *m/z* 437,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 75:

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-[(3-hidroxiciclobutil)metil]-3-piperidil]amino]oxazolo-[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: (3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron (*R*)-1-Boc-3-aminopiperidina (1,05 g, 5,24 mmol, 1,29 eq) y trietilamina (1,71 ml, 12,24 mmol, 3,0 eq) a una solución agitada de 5-bromo-2-metilsulfanil-oxazolo[4,5-b]piridina (1,0 g, 4,08 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, se añadieron (*R*)-1-Boc-3-aminopiperidina (1,05 g, 5,24 mmol, 1,29 eq) y trietilamina (1,71 ml, 12,24 mmol, 3,0 eq) adicionales a la mezcla de reacción y se calentó a 90 °C durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con $NaHCO_3$ (10 ml) y EtOAc (10 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los orgánicos combinados se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cartucho, 0-100 % (EtOAc/isohexano)) para dar el compuesto del título (1,6 g, 86 % de rendimiento) como una espuma marrón pálida. LCMS m/z 397,2; 399,3 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-bromo-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;diclorhidrato

A una solución agitada de (3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 75, etapa A*) (2,0 g, 5,03 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (12 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4M en dioxano (5,0 ml, 20,0 mmol, 3,97 eq) y la reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 30 min. A continuación, se le añadió MeOH (5 ml), y la reacción se agitó a t.a durante otras 1,5 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,88 g, 89 % de rendimiento) como un sólido naranja. LCMS m/z 297,1; 299,1 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 3-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carbonil]-ciclobutanona

A una solución agitada de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;diclorhidrato (*Ejemplo 75, etapa B*) (245,0 mg, 0,58 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (500 µL, 2,87 mmol, 4,93 eq) se le añadió ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (73,0 mg, 0,64 mmol, 1,1 eq) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N′,N′*-tetrametiluronio (339,0 mg, 0,89 mmol, 1,53 eq) y la reacción se agitó a ta durante 18 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se cargó en sílice. El crudo se purificó por cromatografía en sílice (40 g, 0-10 % MeOH (NH3 0,7 M): EtOAc, para dar el compuesto del título (373,0 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. LCMS m/z 393,2; 395,2 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 3-[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carbonil]ciclobutanona

Una solución de 3-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carbonil]ciclobutanona (295 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 115 mg, 0,62 mmol, 1,1 eq) y carbonato de potasio (196,0 mg, 1,42 mmol, 2,52 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se roció (burbujeo con N_2 mientras se sónica) durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (22,0 mg, 0,03 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se cargó en sílice. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10 % MeOH (NH_3 0,7 M): EtOAc, para dar el compuesto del título (182 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z 455,3; 457,2 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

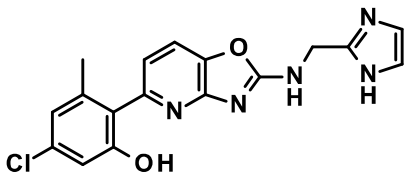
Etapa E: 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-[(3-hidroxiciclobutil)metil]-3-piperidil]amino]-oxazolo-[4,5-b]piridin-5-il]fenol

A una solución agitada de 3-[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carbonil]ciclobutanona (141 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) en THF (9 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de litio aluminio (2,4 M en THF) (425 µl, 1,02 mmol, 3,29 eq) mediante adición gota a gota. La reacción se agitó durante 30 min después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (3 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se cargó en silica. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % MeOH (NH_3 0,7 M): DCM, y después por HPLC preparativa de fase inversa (administrador de muestras Waters 2767, módulo de gradiente binario Waters 2545, organizador de fluidos del sistema Waters, bomba de ACD Waters 515, bomba de relleno Waters 515, detector de matrices de fotodiodos Waters 2998, Waters QDa) en una columna preparativa X-Select CSH C18 ODB, 130 Å, 5 µm, 30 mm X 100 mm, caudal 40 ml min-1 que se eluye con ácido fórmico al 0,1 % en gradiente de agua-MeCN en 12,5 min con UV en todas las longitudes de onda con PDA así como detector QDA y ELS. Una bomba de dilución en la columna proporciona 2 ml min-1 de metanol en todo el procedimiento, que se incluye en los siguientes porcentajes de MeCN. Información de gradiente: 0,0-0,5 min, 5 % de MeCN; 0,5-10,5 min, aumentado de 5 % de MeCN a 32,5 % de MeCN; 10,5-10,6 min, aumentado de 32,5 % de MeCN a 100 % de MeCN; 10,6-12,5 min, se mantuvo a 100 % de MeCN. Las fracciones limpias se evaporaron en un

Genevac para dar el compuesto del título (43,6 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z 433,3; 435,3 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 76:

5-cloro-2-[2-(1*H*-imidazol-2-ilmetilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa 1: 5-cloro-N-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina

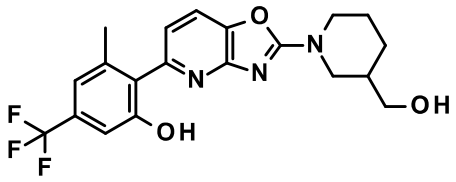
A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 150 mg, 0,71 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió diclorhidrato de 1*H*-imidazol-2-ilmetilamina (CAS # 53332-80-2, 146 mg, 0,86 mmol, 1,21 eq) seguido de trietilamina (290 mg, 0,400 ml, 2,87 mmol, 4,04 eq). La suspensión marrón se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se añadió *N*-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución ac. de LiCl al 5 %. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron tres veces con solución ac. de LiCl al 5 %, una vez con agua y una vez con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 100 % (DCM:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en DCM) para dar el compuesto del título (132 mg, 67 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido amarillo claro. LCMS: *m/z* 250,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 5-cloro-2-[2-(1*H*-imidazol-2-ilmetilamino)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, LCMS: *m/z* 356,1 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 19, con inicio a partir de 5-cloro-N-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 76, etapa 1*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Ejemplo 77:

2-[2-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: [1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3-piperidil]metanol

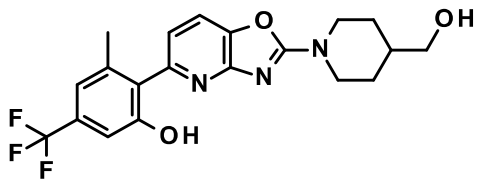
Una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 60 mg, 0,28 mmol, 1,00 eq), 3-piperidilmetanol (CAS # 4606-65-9, 36 mg, 0,31 mmol, 1,10 eq) y trietilamina (33 mg, 0,045 ml, 0,32 mmol, 1,14 eq) en 1,4-dioxano (0,60 ml) se agitó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. LCMS: *m/z* 268,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2-[2-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina, LCMS: *m/z* 408,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de [1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3-piperidil]metanol (*Ejemplo 77, etapa 1*) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8).

Ejemplo 78:

2-[2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: [1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4-piperidil]metanol

Una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (CAS # 1783370-92-2, 50 mg, 0,24 mmol, 1,00 eq), 4-piperidilmetanol (CAS # 6457-49-4, 30 mg, 0,26 mmol, 1,10 eq) y trietilamina (28 mg, 0,038 ml, 0,27 mmol, 1,15 eq) en 1,4-dioxano (0,50 ml) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente de 0 % a 10 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (65 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m/z* 268,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: [1-[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]-4-piperidil]metanol

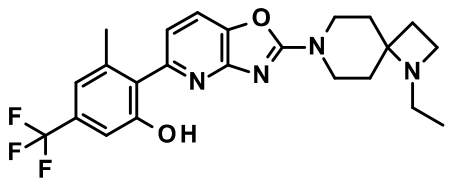
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido ceroso amarillo claro, usando una química similar a la descrita en **Ejemplo 19**, con inicio a partir de [1-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4-piperidil]metanol (*Ejemplo 78, etapa 1*) y 2-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS # 2557358-25-3). LCMS: *m/z* 422,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 2-[2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, usando una química similar a la descrita en **Ejemplo 3** (etapa 3) con inicio a partir de [1-[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]-4-piperidil]metanol (*Ejemplo 78, etapa 2*) y tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano). LCMS: *m/z* 408,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 79:

2-[2-(1-etil-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: 5-cloro-2-(1-etil-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina

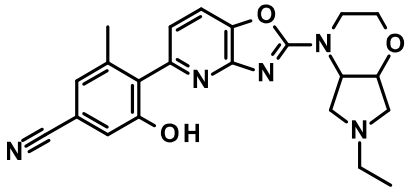
A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0,38 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (0,80 ml) se le añadió 1-etil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (CAS # 1422139-09-0, 66 mg, 0,43 mmol, 1,13 eq) seguido de trietilamina (44 mg, 0,060 ml, 0,43 mmol, 1,14 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y solución saturada ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se adsorbió en ISOLUTE HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 % a 100 % (DCM:metanol:NH_4OH 9:1:0,05) en DCM) para dar el compuesto del título (106 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: *m/z* 307,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2-[2-(1-etil-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina, LCMS: *m/z* 447,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de 5-cloro-2-(1-etil-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)oxazolo[4,5-*b*]piridina (*Ejemplo 79, etapa 1*) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (CAS # 2557358-38-8).

Ejemplo 80:

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[*rel*-(4aS,7aR)-6-etil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo



rac cis

Etapa A: *rel*-(4aS,7aR)-6-etil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-carboxilato

En un tubo sellado, a una mezcla de *rel*-(4aS,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazine-4-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (CAS #1312131-49-9, 150 mg, 657 µmol, 1,0 eq,) en tetrahidrofurano (3,1 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (212 mg, 287 µL, 1,6 mmol, 2,5 eq) seguido de adición gota a gota de yoduro de etilo (123 mg, 63,7 µl, 788 µmol, 1,2 eq) a t.a. A continuación, se agitó la mezcla a 40 °C durante 6h30, después a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, bicarbonato de sodio y agua. Las capas acuosas se reextrajeron con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, después se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título crudo (149 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z: 257,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: *rel*-(4aS,7aR)-6-etil-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazina;cloruro de hidrógeno

A una solución de *rel*-(4aS,7aR)-6-etil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-carboxilato de terc-butilo (147 mg, 544 µmol, 1,0 eq) en diclorometano (4,2 ml) y metanol (2,1 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1,77 g, 1,36 ml, 5,44 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche en una atmósfera de argón. Los disolventes se evaporaron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (154 mg, 110 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z: 157,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-2-[*rel*-(4aS,7aR)-6-etil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridina

Después de **GP1**, se hicieron reaccionar 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (120 mg, 586 µmol, 1,0 eq) y rel-(4aS,7aR)-6-etil-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-

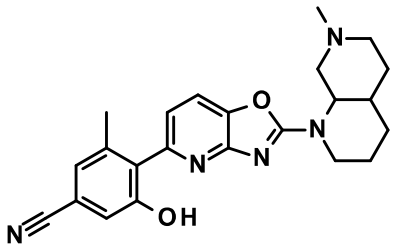
b][1,4]oxazina;cloruro de hidrógeno (150,6 mg, 703,31 µmol, 1,2 eq) a 120 °C durante la noche. Después de la adición de NMP (0,5 ml) se continuó la agitación a 150 °C durante 14 horas. Después del desarrollo, el crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-80 % DCM:MeOH:NH_4OH (110:10:1) en DCM) para dar el compuesto del título (69,5 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 309,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 3-hidroxi-5-metil-4-[2-[rel-(4aS,7aR)-6-etil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo

Después de **GP2b**, se hicieron reaccionar 5-cloro-2-[*rel*-(4aS,7aR)-6-etil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]oxazolo[4,5-b]piridina (68 mg, 220 µmol, 1,0 eq) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) (66,3 mg, 374 µmol, 1,7 eq). Se obtuvo el producto puro después de la cromatografía HPLC (columna: YMC-Triart C_{18}, 12 nm, 5µm, 100 x 30 mm; gradiente: 15-35-50-100 MeCN en agua; 11 min; MeCN / (agua +TEA al 0,1 %)) como un sólido blanco (20,7 mg, 22 % de rendimiento). LCMS: 406,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 81:

3-hidroxi-5-metil-4-[2-(7-metil-2,3,4,4a,5,6,8,8a-octahidro-1,7-naftiridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo



Etapa A: 5-cloro-2-(7-metil-2,3,4,4a,5,6,8,8a-octahidro-1,7-naftiridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

Después de **GP1** se hicieron reaccionar 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (225 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq) y 7-metil-2,3,4,4a,5,6,8,8a-octahidro-1*H*-1,7-naftiridina;diclorhidrato (300 mg, 1,32 mmol, 1,2 eq) en un tubo sellado a 120 °C durante 2,5 horas. Después, se le añadió NMP (3 ml) y la reacción se agitó a 140 °C durante la noche. Después de desarrollo y purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-10 % MeOH en DCM)

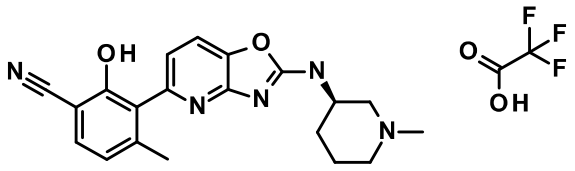
se obtuvo el compuesto del título (36,8 mg, 10 % de rendimiento) como un aceite viscoso marrón claro. LCMS: 307,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 3-hidroxi-5-metil-4-[2-(7-metil-2,3,4,4a,5,6,8,8a-octahidro-1,7-naftiridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo

Después de **GP2b** se hicieron reaccionar 5-cloro-2-(7-metil-2,3,4,4a,5,6,8,8a-octahidro-1,7-naftiridin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (35 mg, 108 µmol, 1,0 eq) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) para proporcionar el compuesto del título (5,8 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 402,3 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 82:

2-hidroxi-4-metil-3-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 3-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzonitrilo

A una mezcla de diisopropilamina (3,03 g, 30,0 mmol, 1,0 eq) y NBS (6,42 g, 36,05 mmol, 1,2 eq) en tolueno (60 ml) se le añadió 2-hidroxi-4-metilbenzonitrilo (4,0 g, 30,04 mmol, 1,0 eq) a 0 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción anterior se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para dar el compuesto del título (1,10 g, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 7,42 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,23 (br. s, 1H), 2,48 (s, 3H).

Etapa B: 3-bromo-4-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo

A una solución de 3-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzonitrilo (1,10 g, 5,19 mmol, 1,0 eq) en MeCN (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,43 g, 10,4 mmol, 2,0 eq), después se le añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,38 ml, 7,78 mmol, 1,5 eq), se agitó a 20 °C durante

1 hora. La solución de reacción anterior se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (1,10 g, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 7,44 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,08 - 1,01 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

Etapa C: 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-((2-(trimetilsilil) etoxi)metoxi)benzonitrilo

A una solución de 3-bromo-4-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo (1,0 g, 2,92 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,09 g, 5,84 mmol, 2,0 eq) en THF (20 ml) se le añadió iPrMgCl-LiCl (4,49 ml, solución 1,3 M en hexano, 2,0 eq) en atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, y después se agitó durante 2 horas a 20 °C. La solución de reacción anterior se inactivó con sulfito de sodio (150 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (0,30 g, 26 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 7,50 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 12H), 1,08 - 0,97 (m, 2H), 0 (s, 9H).

Etapa D: (*R*)-4-metil-3-(2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo

A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzonitrilo (0,080 g, 0,21 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió (*R*)-5-bromo-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (0,080 g, 0,19 mmol, 0,92 eq), CsF (0,078 g, 0,51 mmol, 2,5 eq) y XPhosPdG3 (0,035 g, 0,04 mmol, 0,2 eq), después la mezcla de reacción anterior se agitó a 95 °C durante 1 hora. La solución de reacción anterior se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida, después se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0,1)

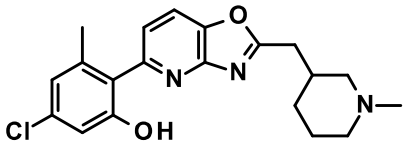
para dar el compuesto del título (0,040 g, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 494,2 $[M+H]^+$, ESI pos. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ = 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,62 - 6,18 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,30 - 4,18 (m, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 2H), 2,81 - 2,47 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 0,90 - 0,76 (m, 2H), 0 (s, 9H).

Etapa E: 2-hidroxi-4-metil-3-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de (*R*)-4-metil-3-(2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) después la mezcla de reacción anterior se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción anterior se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25 mm*4 um; Condición: agua(TFA)-MeCN Inicio B, 22 Final B 42; Tiempo de gradiente(min)7 100 %B Tiempo de espera(min)2, Caudal(ml/min) 25), a continuación, el disolvente se eliminó por liofilización para dar el compuesto del título (4,6 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7,83 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,33 - 3,84 (m, 2H), 3,63 - 3,44 (m, 1H), 3,18 - 2,84 (m, 5H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,78 - 1,56 (m, 1H).

Ejemplo 83:

5-cloro-3-metil-2-[2-[(1-metil-3-piperidil)metil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 5-bromo-2-[(1-metil-3-piperidil)metil]oxazolo[4,5-b]piridina

Se añadieron 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (50,0 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-(1-metil-3-piperidil)acético (46,0 mg, 0,29 mmol, 1,11 eq) a una solución de reactivo de Eaton (1,0 ml) a t.a. y la reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se agitó durante la noche (16 h). La mezcla de reacción se vertió a un matraz cónico en agitación que contenía $NaHCO_3$ sat. (50 ml), cuando el burbujeó terminó, la solución se añadió a un embudo de separación que contenía DCM (30 ml) y se extrajo. La capa acuosa separada se extrajo posteriormente con DCM (2 x 30 ml). Las capas

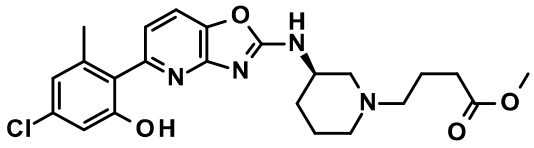
orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (66,0 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. Se usó el compuesto sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS m/z: 310,0; 312,0 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-3-metil-2-[2-[(1-metil-3-piperidil)metil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenol

Una solución de 5-bromo-2-[(1-metil-3-piperidil)metil]oxazolo[4,5-*b*]piridina (66,0 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 36,0 mg, 0,19 mmol, 1,13 eq) y carbonato de potasio (60,0 mg, 0,43 mmol, 2,55 eq) en agua (0,5 ml) y 1,4-dioxano (2,5 ml) se roció durante 5 minutos con nitrógeno. Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (7,0 mg, 0,01 mmol, 0,06 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se cargó en sílice. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 24 g, 0-20 % MeOH (NH_3 0,7 M): EtOAc) para dar el compuesto del título (43,0 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS m/z: 372,2; 374,0 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 84:

4-[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]butanoato de metilo



Etapa A: (3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (CAS # 1207961-50-9, 524 mg, 2,81 mmol, 1,12 eq), (3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 75, etapa A*) (1,0 g, 2,52 mmol, 1,0 eq) y carbonato de cesio (1715,0 mg, 5,26 mmol, 2,09 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) y se roció agua (5 ml) (burbujeo de N_2 mientras se sónica) durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (95,0 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla cruda se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc (50 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cargó en

Celite y se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, 10-100 % MeCN: NH_4HCO_3 10 mM ac.), para dar el compuesto del título (1,16 g, 95 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS m/z: 459,4; 461,4 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;diclorhidrato

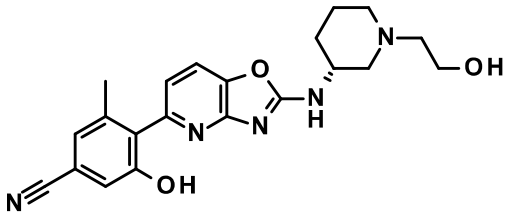
A una solución agitada de (3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,16 g, 2,53 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (22 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (2,5 ml, 10,0 mmol, 3,96 eq) y la reacción se dejó calentar a t.a. La reacción se diluyó con 1,4-dioxano (5 ml) y MeOH (5 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,23 g, 2,85 mmol, >95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z: 359,3; 361,3 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 4-[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]butanoato de metilo

Se disolvió 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3R)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;diclorhidrato (84,0 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq) en trietilamina (82,0 µl, 0,59 mmol, 3,02 eq) y DCM (2,5 ml) y se agitó durante 5 min. A continuación, se le añadió ácido acético (56,0 µl, 0,98 mmol, 5,03 eq) y la mezcla se agitó durante 1 min antes de la adición de 4-oxobutanoato de metilo (31,0 µl, 0,3 mmol, 1,52 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y a continuación, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (83,0 mg, 0,39 mmol, 2,01 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. A continuación, se le añadió 4-oxobutanoato de metilo (21,0 µl, 0,2 mmol, 1,03 eq), y después de 0,5 h, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (42,0 mg, 0,2 mmol, 1,02 eq) y se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (1M, 100 µl), se diluyó con MeOH (5 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar una solución cremosa marrón viscosa. La solución se sonificó en THF (3 ml) y el sólido blanco resultante se recogió por filtración. El sólido se tomó en DCM (10 ml) y K3PO4 (5 ml, 10 % Aq) y se agitó enérgicamente durante 10 min. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo posteriormente con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO4, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10 % (NH3 0,7M)MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (30,0 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z: 459,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 85:

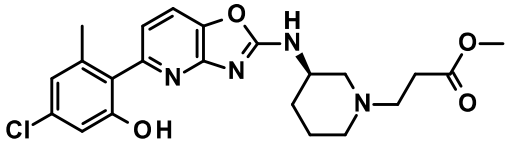
3-hidroxi-4-[2-[[(3*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-5-metil-benzonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título como una espuma marrón oscura, LCMS: *m/z* 394,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de 2-[(3*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]etanol (*Ejemplo 52, etapa 2*) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*).

Ejemplo 86:

3-[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]propanoato de metilo



Etapa A: 3-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]propanoato de metilo

A una solución agitada de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina;diclorhidrato (50,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) (*Ejemplo 75, etapa B*) en MeCN (2,4 ml) se le añadió carbonato de cesio (310,0 mg, 0,95 mmol, 4,0 eq) y la mezcla de reacción se sonificó (2 min) y se agitó durante 0,5 h. A continuación, se le añadió 3-bromopropionato de metilo (29,0 µl, 0,27 mmol, 1,12 eq) y la reacción se agitó durante 1 h. A continuación, la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después, la reacción se filtró a través de Celite, se concentró bajo presión reducida y se cargó en Celite. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (carga seca, C_{18}, 15-60 % MeCN: H_2O (NH_4HCO_3 al 0,1 %)) para proporcionar el compuesto del título (60,0 mg, 53

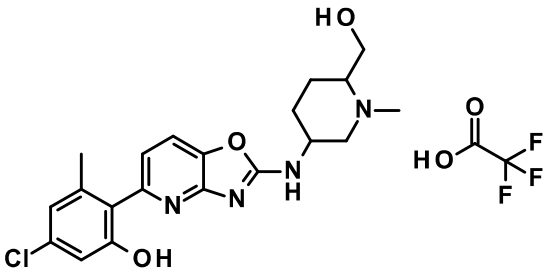
% de rendimiento) como un vidrio blanquecino. LCMS m/z: 383,2 (^{79}Br); 385,2 (^{81}Br) $[M+H]^+$, ES pos.

Etapa B: 3-[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]propanoato de metilo

Después de los procedimientos indicados en el **ejemplo 95**, se hicieron reaccionar el mencionado anteriormente 3-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]propanoato de metilo y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*) para dar el compuesto del título. LCMS m/z: 445,3; 447,3(Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 87:

5-cloro-2-[2-[[6-(hidroximetil)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: 5-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)-1-metilpiridin-1-io (sal HI)

A una solución de (6-(hidroximetil)piridin-3-il) carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,45 mmol, 1,0 eq) (CAS: 323578-38-7) en MeCN (2 ml) se le añadió yodometano (189,9 mg, 1,34 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se concentró a vacío. El residuo se trituró en acetato de etilo (3 ml) y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (2 ml ×2), se secó a vacío para dar el compuesto del título (100,0 mg, 0,42 mmol, 94 % de rendimiento, sal HI) como un sólido amarillo. LCMS: 239,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: (6-(hidroximetil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)-1-metilpiridin-1-io (100,0 mg, 0,42 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml) se le añadió PtO_2 (10 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq)

en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. A continuación, se agitó la mezcla en 2280 mmHg de presión de H_2 durante 48 horas a 25 °C. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (20 ml x 3). El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (100 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,84 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 2H), 2,05 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,60 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa C: (5-Amino-1-metilpiperidin-2-il)metanol (sal HCl)

Una mezcla de (6-(hidroximetil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl/MeOH (2,0 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título (70,0 mg, 0,39 mmol, 95 % de rendimiento, sal HCl) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,10 -3,95 (m, 1H), 3,92 -3,80 (m, 2H), 3,75 -3,50 (m, 1H), 3,43 -3,37 (m, 1H), 3,25 -3,15 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 2H) 1,85 - 1,75 (m, 1H).

Etapa D: (5-((5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il) amino) -1-metilpiperidin-2-il) metanol (sal TFA)

A una solución de (5-amino-1-metilpiperidin-2-il)metanol (55,72 mg, 0,31 mmol, 1,2 eq) en NMP (1 ml) se le añadió DIPEA (99,46 mg, 0,77 mmol, 3,0 eq) y 5-bromo-2-clorooxazolo[4,5-b]piridina (60,0 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq) en porciones. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. El residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (90,0 mg, 77 % de rendimiento, sal TFA) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H) 1,95 - 1,85 (m, 1H).

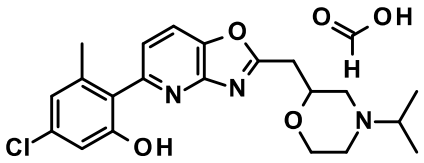
Etapa E: 5-cloro-2-[2-[[6-(hidroximetil)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético

A una solución de (5-((5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino)-1-metilpiperidin-2-il) metanol (80,0 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metilfenil)borónico (49,1 mg, 0,26 mmol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) se le añadió K_2CO_3 (72,86 mg, 0,53 mmol, 3,0 eq) y XPhos Pd G3 (14,9 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en N_2. A continuación, la mezcla se enfrió a

20 °C y se concentró a vacío. El residuo se disolvió con MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25 mm*4 um, Condición: agua(TFA)-MeCN, Inicio B: 22; Final B: 42; Tiempo de gradiente(min): 7; 100 % B Tiempo de espera(min): 2; Caudal(ml/min): 25) para dar el compuesto del título (58,3 mg, 62 % de rendimiento, sal TFA) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 403,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 88:

5-cloro-2-[2-[(4-isopropilmorfolin-2-il)metil]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido fórmico



Etapa A: 5-bromo-2-[(4-isopropilmorfolin-2-il)metil]oxazolo[4,5-b]piridina

Se añadieron 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (50,0 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-(4-isopropilmorfolin-2-il)acético (54,0 mg, 0,29 mmol, 1,09 eq) a una solución de reactivo de Eaton (1,0 ml) a t.a. y la reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió a un matraz cónico en agitación que contenía $NaHCO_3$ sat. (50 ml), cuando el burbujeó terminó, la solución se añadió a un embudo de separación que contenía DCM (30 ml) y se extrajo. La capa acuosa separada se extrajo posteriormente con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (84,0 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LCMS m/z: 340,0; 342,0 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

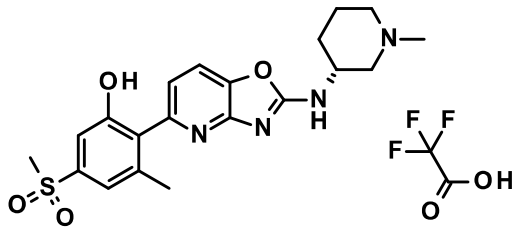
Etapa B: 5-cloro-2-[2-[(4-isopropilmorfolin-2-il)metil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido fórmico

Una solución de 5-bromo-2-[(4-isopropilmorfolin-2-il)metil]oxazolo[4,5-b]piridina (84,0 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (39,0 mg, 0,21 mmol, 1,12 eq) y carbonato de potasio (65,0 mg, 0,47 mmol, 2,51 eq) en agua (0,5 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) se roció con N2 durante 10 min. Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (7,0 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de

reacción se calentó a 90 °C durante 70 min. La reacción se agitó durante la noche. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-12 % MeOH (NH_3 0,7 M): EtOAc) para proporcionar producto material de partida coeluido. Se llevó a cabo una segunda columna de fase inversa (celite carga seca; C_{18}, 10-60 % MeCN (ácido fórmico al 0,1 %): ácido fórmico ac. al 0,1 % para dar el compuesto del título (25,0 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS m/z: 402,2; 404,2 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 89:

3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-metilsulfonil-fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: 3-metil-5-(metilsulfonil)fenol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 3-bromo-5-metilfenol (4500,0 mg, 24,06 mmol, 1,0 eq CAS: 74204-00-5) en DMSO (45 ml) se le añadió CuI (1142,86 mg, 6,02 mmol, 0,25 eq), *L*-Prolina (1385,0 mg, 12,03 mmol, 0,5 eq) e hidróxido de sodio (481,17 mg, 12,03 mmol, 0,5 eq) y metanosulfinato de sodio (7362,5 mg, 72,2 mmol, 3,0 eq), y se agitó la mezcla a 120 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), a continuación, se ajustó a pH=8 mediante solución HCl 1 N, después se extrajo por EtOAc (30 ml x 3), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 10/1 a 1:1) para dar el compuesto del título (3000 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa B: 2-Yodo-3-metil-5-metilsulfonil-fenol

A una mezcla de 3-metil-5-metilsulfonil-fenol (3,0 g, 16,11 mmol, 1,0 eq) en tolueno (25 ml) se le añadió NaH (1,29 g, 32,22 mmol, 2,0 eq 60 %) a 0 °C, y se agitó la mezcla a 0

°C durante 10 min, después se le añadió I_2 (3,26 g, 12,89 mmol, 0,8 eq) a la mezcla y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, a continuación, se ajustó a pH= 6 mediante solución HCl 1 N, después se extrajo mediante EtOAc (20 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para obtener un sólido amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10:0 a 1:1) para dar el compuesto del título (1,3 g, 26 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 312,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 3-metil-5-metilsulfonil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y ácido (2-hidroxi-6-metil-4-metilsulfonil-fenil)borónico

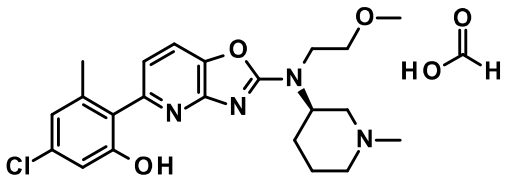
A una mezcla de 2-yodo-3-metil-5-metilsulfonil-fenol (400,0 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,62 g, 6,41 mmol, 5,0 eq) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió KOAc (377,3 mg, 3,84 mmol, 3,0 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (93,7 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq), después se agitó la mezcla a 95 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, condición TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (100 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 313,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-metilsulfonil-fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético

A una solución de 3-metil-5-metilsulfonil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (50,0 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq), 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (*Ejemplo 30, etapa H*) (68,1 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (66,31 mg, 0,48 mmol, 3,0 eq), en 1,4-dioxano (1 ml)/agua (0,2 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (11,71 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de N_2 a 25 °C, después se agitó durante 4 horas a 95 °C. Después la mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (35,9 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 417,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 90:

5-cloro-2-[2-[2-metoxietil-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido fórmico



Etapa A: 5-cloro-*N*-(2-metoxietil)-N-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

Una solución de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina *(Ejemplo 15, etapa 1)* (200 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq) en DMF (2 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 45 mg, 1,12 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 5 min. A continuación, se le añadió éter 2-bromoetil metílico (CAS # 6482-24-2, 0,08 ml, 0,9 mmol, 1,2 eq) a la mezcla de reacción que se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo usando EtOAc adicional (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-10 % (amoníaco 0,7 M/MeOH/DCM)) para dar el compuesto del título (65,0 mg, 25 % de rendimiento) como una goma incolora. LCMS m/z 325,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

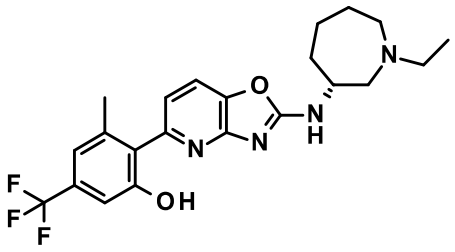
Etapa B: 5-cloro-2-[2-[2-metoxietil-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido fórmico

Una mezcla de 5-cloro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (65,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (41,0 mg, 0,22 mmol, 1,1 eq), aducto dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) tolueno (8,2 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq) y carbonato de potasio (55,3 mg, 0,4 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó con N_2 durante ~5 min, después se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta, después de lo cual se le añadió XPhos Pd G3 (8,5 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante ~5 min y después se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se agitó a esta temperatura durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 ml) y EtOAc (10 ml), después de lo cual se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se concentraron a vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (4 g, 0-10 % ((NH_3 0,7 M en MeOH)/DCM)) y después por cromatografía RP (12 g, 5-55 % (ácido fórmico al 0,1 % en MeCN)/(ácido fórmico al 0,1 % en agua)) para dar el

compuesto del título (26,0 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS m/z 431,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 91:

2-[2-[[(3*R*)-1-Etilazepan-3-il]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa 1: *N*-[(3*R*)-1-etilazepan-3-il]carbamato de terc-butilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, LCMS: *m/z* 243,4 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 46, etapa 1 con inicio a partir de *N*-[(3*R*)-azepan-3-il]carbamato de terc-butilo (CAS # 1354351-56-6) y yodoetano (CAS # 75-03-6).

Etapa 2: 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etilazepan-3-il]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

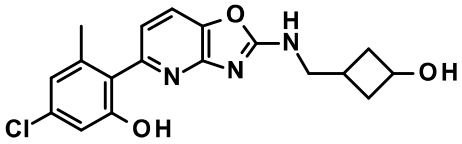
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, LCMS: *m/z* 295,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 52, etapa 2 con inicio a partir de *N*-[(3*R*)-1-etilazepan-3-il]carbamato de terc-butilo (*Ejemplo 91, etapa 1*) y 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (CAS # 1783370-92-2).

Etapa 3: 2-[2-[[(3*R*)-1-Etilazepan-3-il]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla, LCMS: *m/z* 435,3 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en Ejemplo 14, etapa 2 con inicio a partir de 5-cloro-*N*-[(3*R*)-1-etilazepan-3-il]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (*Ejemplo 91, etapa 1*) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (*CAS # 2557358-38-8*).

Ejemplo 92:

5-cloro-2-[2-[(3-hidroxiciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: 3-(Aminometil) ciclobutanol; clorhidrato

A una solución de trans-3-(Boc-aminometil)ciclobutanol (100 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añadió HCl/dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol, 4,03 eq). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (68,0 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa B: 3-[[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]metil]ciclobutanol;ácido 2,2,2-trifluoro-acético

A una solución de 3-(aminometil)ciclobutanol; clorhidrato (68,0 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (0,26 ml, 1,48 mmol, 3,0 eq) en MeCN (7 ml) se le añadió 5-bromo-2-cloro-oxazolo[4,5-b]piridina (115,4 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) en cinco porciones y se agitó la mezcla a 20 °C durante 1h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (45,0 mg, 31 % de rendimiento) como una espuma blanca. LCMS: m/z 298,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

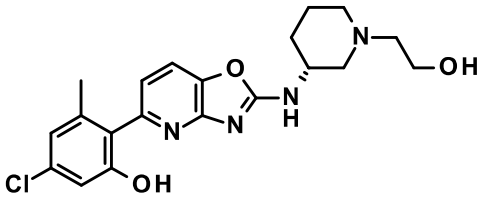
Etapa C: 5-cloro-2-[2-[(3-hidroxiciclobutil)metilamino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

A una solución de 3-[[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]metil]ciclobutanol;ácido 2,2,2-trifluoroacético (20,0 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (18,76 mg, 0,1 mmol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió CsF (40,8 mg, 0,27 mmol, 4,0 eq) y XPhosPdG3 (5,68 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el

compuesto del título (14,5 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 360,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 93:

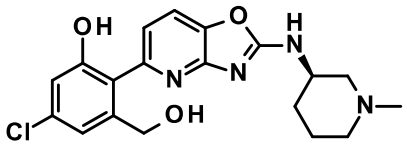
5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina, LCMS: *m/z* 403,2 $[M+H]^+$, ESI pos, usando una química similar a la descrita en **Ejemplo 19**, con inicio a partir de 2-[(3*R*)-3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]etanol (*Ejemplo 52, etapa 2*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*).

Ejemplo 94:

5-cloro-3-(hidroximetil)-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 5-cloro-3-hidroxi-2-yodo-benzaldehído

A una mezcla de 3-cloro-5-hidroxibenzaldehído (CAS # 1829-33-0, 8,1 g, 51,7 mmol, 1,0 eq,) en DMF (81 ml) se le añadió NaH (2,48 g, 103,47 mmol, 2,0 eq 60 %) en porciones a 0 °C en atmósfera de N2, se agitó durante 30 min, después se le añadió I_2 (13,1 g, 51,7 mmol, 1,0 eq) en porciones y se agitó durante 15,5 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en un mol de ácido clorhídrico en solución acuosa (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) y se volvió a purificar por cromatografía en columna

(C_{18}, 20 g, $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 % en agua/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (730 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido verde claro. LCMS: m/z 280,9 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa B: 5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzaldehído

Una mezcla de Cs_2CO_3 (865,13 mg, 2,66 mmol, 1,5 eq) y 5-cloro-3-hidroxi-2-yodo-benzaldehído (500,0 mg, 1,77 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces y se agitó durante 30 min. A continuación, se le añadió a la mezcla SEM-Cl (442,7 mg, 2,66 mmol, 1,5 eq) en una porción. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (500 mg, 68 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 10,02 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 0,89 (t, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa C: [5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol

Se le añadió borohidruro de sodio (55,0 mg, 1,45 mmol, 1,2 eq) en pequeñas porciones a una solución de 5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzaldehído (500,0 mg, 1,21 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml) y agua (0,5 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (470 mg, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), -0,02-0,05 (m, 9H).

Etapa D: Ácido [4-cloro-2-(hidroximetil)-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]borónico

Una mezcla de [5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol (60,0 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) y bis(pinacolato)diboro (183,69 mg, 0,72 mmol, 5,0 eq) en 1,4-dioxano (150 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces y KOAc (42,6 mg, 0,43 mmol, 3,0 eq), se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (10,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) a la mezcla en una porción. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 90 °C durante 2 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para

proporcionar el compuesto del título (40,0 mg, 0,1 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite marrón oscuro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 6,99 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 0,93 (t, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa E: [5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol

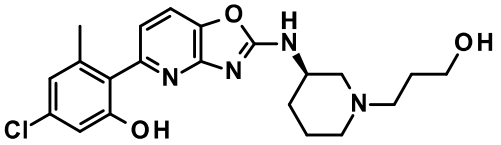
Una mezcla de K_2CO_3 (41,5 mg, 0,3 mmol, 2,5 eq), 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (76,7 mg, 0,18 mmol, 1,5 eq) y ácido [4-cloro-2-(hidroximetil)-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]borónico (40,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces y se le añadió XPhos Pd G3 (10,11 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) a la mezcla. La mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 % en agua/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (27,0 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite rojo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,80 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,18 (br s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 1H), 0,85 (t, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa F: 5-cloro-3-(hidroximetil)-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol

Una solución de [5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil] amino]oxazolo [4,5-b]piridin- 5-il]-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol (14,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) y TFA (0,26 ml, 3,49 mmol, 129,4 eq) en DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, 0,1 % TFA en agua/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (7,25 mg, 0,01 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,87 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 2H), 4,29 - 4,09 (m, 1H), 3,98 - 3,79 (m, 1H), 3,64 - 3,38 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,94 (s, 5H), 2,29 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 95:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-(3-hidroxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: 3-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]propan-1-ol

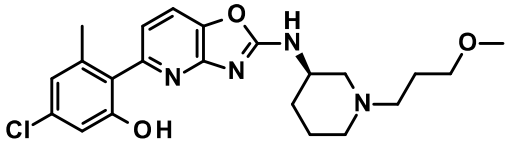
A una solución agitada de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;diclorhidrato (*Ejemplo 75, etapa B*) (50,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (200 µl, 1,15 mmol, 9,66 eq) y 3-bromo-1-propanol (12,0 µl, 0,13 mmol, 1,12 eq) y la reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con DCM (5 ml) y MeOH (1 ml) y después se concentró bajo presión reducida en sílice. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10 % MeOH (NH_3 0,7 M): EtOAc, para dar el compuesto del título (22 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS m/z 355,2,1; 357,2 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-(3-hidroxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

Una solución de 3-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]propan-1-ol (55,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (33,0 mg, 0,18 mmol, 1,14 eq) y carbonato de potasio (43,0 mg, 0,31 mmol, 2,01 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se roció (burbujeo de N_2 mientras se sonifica) durante 10 min. Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (7,0 mg, 0,01 mmol, 0,06 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-50 % MeOH: EtOAc) para dar el compuesto del título (39,0 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LCMS m/z m/z 417,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 96:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-(3-metoxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: 5-bromo-*N*-[(3R)-1-(3-metoxipropil)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

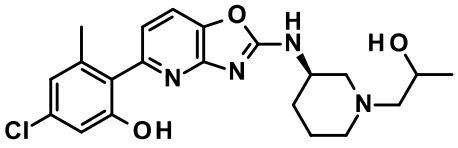
A una solución agitada de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;diclorhidrato (50,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) (*Ejemplo 73, etapa 3*) en MeCN (2,4 ml) se le añadió carbonato de cesio (315,0 mg, 0,97 mmol, 4,07 eq) y la mezcla de reacción se sonificó (2 min) y se agitó durante 0,5 h. A continuación, se le añadió 1-bromo-3-metoxipropano (29,0 µL, 0,26 mmol, 1,1 eq) y la reacción se agitó durante 1 h. Después, la reacción se calentó a 60 °C durante la noche (16 h). La reacción se filtró a través de Celite, se concentró bajo presión reducida y se cargó en Celite. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (carga seca, C18, 40 g, 05-20 % MeCN: H_2O (HCO_2H al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (34,0 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido amorfo incoloro.

Etapa B: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-(3-metoxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol

De acuerdo con los procedimientos experimentales indicados anteriormente (**Ejemplo 95**) se hicieron reaccionar la mencionada anteriormente 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-(3-metoxipropil)-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (34 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (21 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) para dar el compuesto del título (18,6 mg, 46 % de rendimiento). LCMS m/z 431,4; 433,4 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 97:

5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-(2-hidroxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 1-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]propan-2-ol

Una solución de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (*Ejemplo 75, etapa B*) (159 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) (*Ejemplo 75, etapa 3*) y carbonato de potasio (281 mg, 2,0 mmol, 5,0 eq) en DMF (2 ml) se agitó durante 5 min después de lo cual se le añadió una solución de 1-cloro-2-propanol (76,9 mg, 0,81 mmol, 2,0 eq) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de

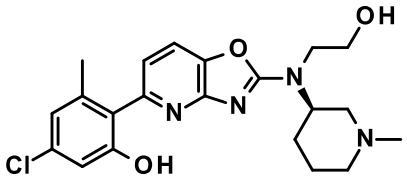
reacción se calentó hasta 90 °C y se continuó la agitación durante 5 horas. Finalmente, la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y se dejó a esta temperatura durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se le añadió HCl 1 M ac. hasta que se alcanzó el pH 7. Se añadió EtOAc (10 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) después de lo cual los orgánicos combinados se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, columna, 0-10 % (MeOH/DCM)), después de lo cual la columna se purgó con 20 % (NH_3 0,7 M en MeOH)/DCM para proporcionar el compuesto del título (21,0 mg, 18 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS m/z: 355,2; 357,1 (Isótopos Br) [M+H]+, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-(2-hidroxipropil)-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol

De acuerdo con los procedimientos experimentales indicados anteriormente (**Ejemplo 95**) se hicieron reaccionar el mencionado anteriormente 1-[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]propan-2-ol (21,0 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (11,6 mg, 0,06 mmol, 1,2 eq) para dar el compuesto del título (8,0 mg, 33 % de rendimiento). LCMS m/z 417,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 98:

5-cloro-2-[2-[2-hidroxietil-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: 5-bromo-N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-N-[(3R)-1-metil-3-piperidil]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

Una solución de 5-bromo-N-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina *(Ejemplo 30, etapa H*) (120 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq) en DMF (2 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 23,1 mg, 0,58 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 5 min. A continuación, se le añadió (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (CAS # 86864-60-0, 0,1 ml, 0,46 mmol, 1,2 eq) y se

agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 7,7 mg, 0,19 mmol, 0,5 eq) se le añadió y a continuación, se agitó a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con solución ac. de LiCl al 10 % (10 ml) y EtOAc (3 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución ac. de LiCl al 10 % (2 x 10 ml) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 5-10 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (76 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS m/z 469,3; 471,3 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 2-[2-[2-[2-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxietil-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol

Una solución de 5-bromo-*N*-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (76,0 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (58,0 mg, 0,31 mmol, 1,92 eq) y carbonato de potasio (47,0 mg, 0,34 mmol, 2,1 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se purgó (burbujeo de N_2 mientras se sonifica) durante 10 min. Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (7,0 mg, 0,01 mmol, 0,06 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con 50 v% salmuera (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (40 g, 0-10 % MeOH (NH_3 al 0,7 M)/ EtOAc) para dar el compuesto del título (91,0 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z 531,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

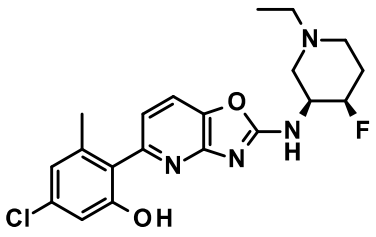
Etapa C: 5-cloro-2-[2-[2-hidroxietil-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

A una solución agitada de 2-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol (79,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y metanol (200 µl) se le añadió HCl 4 M en dioxano (750,0 µl, 3,0 mmol, 20,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. La reacción se concentró hasta la sequedad para dar 68 mg de sólido marrón. Se disolvió 40 mg del material aislado en MeOH (~2 ml) y se aplicó a una columna SCX. La columna se lavó con MeOH (50 ml), y después el producto se eluyó con NH_3 7 M en MeOH. El disolvente se concentró a vacío y el sólido resultante se secó en una desecadora a vacío a 45 °C

para dar el compuesto del título (28,0 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS m/z 417,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 99a:

5-cloro-2-[2-[[(3*S*,4*R*)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: *éster terc-butílico del ácido rel cis*-3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico

De acuerdo con **GP1**, se hicieron reaccionar 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (150 mg, 733 µmol, 1,0 eq) y éster terc-butílico del ácido *rel cis*-3-amino-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (201,9 mg, 879,1 µmol, 1,2 eq) en un tubo sellado en condiciones MW a 140 °C durante 1 h, después se continuó la agitación durante 2 d a 140 °C. Después, se añadieron nuevamente *N,N*-diisopropiletilamina (142,0 mg, 188 µl, 1,1 mmol, 1,5 eq) éster terc-butílico del ácido *rel cis*-3-amino-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (202,0 mg, 879 µmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó a 150 °C durante 1 día. Después de desarrollo y purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente 0-50 % EtOAc en heptano) se obtuvo el compuesto del título (50,2 mg, 18 %) como un aceite viscoso naranja. LCMS: m/z 371,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-2-[2-[[(3*S*,4*R*)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol y 5-cloro-2-[2-[[(3*R*,4*S*)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

De acuerdo con **GP2a,** se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido *rel cis*-3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (175 mg, 353,95 µmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (118,8 mg, 637 µmol, 1,8 eq). El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-50 % EtOAc en heptano) para dar éster terc-butílico del ácido *rel cis* -3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-

fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (147 mg, 80 %) como un aceite viscoso amarillo. LCMS: m/z 477,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

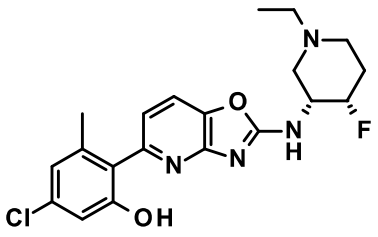
Después de la separación por SFC quiral (columna quiral IK, 5 µm, 250 x 20 mm, 80 ml flujo, 100 bar, 28 % MeOH) se obtuvieron dos fracciones. Primera elución 5-cloro-2-[2-[[(3S,4R)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol (R_t 3,06; 53,4 mg, 34 % de rendimiento) y segunda elución 5-cloro-2-[2-[[(3R,4S)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol (R_t 3,92; 48,5 mg, 33 % de rendimiento). LCMS: 477,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-2-[2-[[(3*S*,4*R*)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol

Se hizo reaccionar el mencionado anteriormente enantiómero 5-cloro-2-[2-[[(3S,4R)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol (53,4 mg, 104 µmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) y MeOH (0,5 ml) con HCl 4 M en dioxano (310 mg, 260 µl, 1,04 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h para dar 5-cloro-2-[2-[[(3*S*,4*R*)-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;cloruro de hidrógeno (50,9 mg, 109 %) como un polvo amarillo claro. LCMS: m/z 377,2 $[M+H]^+$, ESI pos. Se usó el compuesto sin purificación adicional en la siguiente etapa que se tomó con acetaldehído de acuerdo con **GP4**. Se obtuvo el compuesto del título (38,4 mg, 84 % de rendimiento) como un polvo blanquecino. LCMS: 405,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 99b:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*,4*S*)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

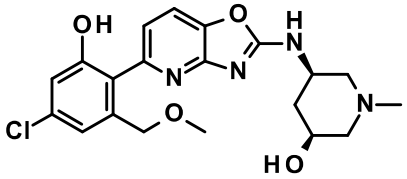


Se hizo reaccionar el mencionado anteriormente enantiómero 5-cloro-2-[2-[[(3R,4S)-1-etil-4-fluoro-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol (48,5 mg, 102 µmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) y MeOH (0,5 ml) con HCl 4 M en dioxano (254 µl, 1,02 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h para dar 5-cloro-2-[2-[[(3*R*,4*S*)-4-fluoro-

3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;cloruro de hidrógeno (49,6 mg, 116 %) como un polvo amarillo claro. LCMS: m/z 377,2 $[M+H]^+$, ESI pos. Se usó el compuesto sin purificación adicional en la siguiente etapa que se tomó con acetaldehído de acuerdo con el procedimiento indicado en **GP4**. Se obtuvo el compuesto del título (32,8 mg, 70 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. LCMS: m/z 405,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 100:

(3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-cloro-2-hidroxi-6-(metoximetil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol



Etapa A: 5-cloro-3-hidroxi-2-yodo-benzaldehído

A una mezcla de 3-cloro-5-hidroxibenzaldehído (CAS # 1829-33-0, 10,0 g, 63,9 mmol, 1,0 eq,) en DMF (100 ml) se le añadió NaH (3,07 g, 127,7 mmol, 2,0 eq 60 %) en porciones a 0 °C en atmósfera de N2, se agitó durante 30 min, a continuación, se le añadió yodo (16,2 g, 63,9 mmol, 1,0 eq) en porciones y se agitó durante 15,5 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en un mol de ácido clorhídrico en solución acuosa (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) y se volvió a purificar por cromatografía en columna (C_{18}, $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (730 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido verde claro. LCMS: m/z 280,9 [M-H]-, ESI neg.

Etapa B: 5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzaldehído

Una mezcla de Cs_2CO_3 (1263,1 mg, 3,88 mmol, 1,5 eq) y 5-cloro-3-hidroxi-2-yodo-benzaldehído (730,0 mg, 2,58 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se desgasificó y purgó con N2 tres veces y se agitó durante 30 min. A continuación, se le añadió a la mezcla SEM-Cl (646,32 mg, 3,88 mmol, 1,5 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2

horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (700,0 mg, 1,7 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 10,02 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 0,89 (t, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa C: [5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol

Se le añadió borohidruro de sodio (77,0 mg, 2,04 mmol, 1,20 eq) en pequeñas porciones a una solución de 5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzaldehído (700,0 mg, 1,7 mmol, 1,0 eq) en metanol (7 ml) y agua (0,7 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (700,0 mg, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), -0,02-0,05 (m, 9H).

Etapa D: 2-[[5-cloro-2-yodo-3-(metoximetil)fenoxi]metoxi]etil-trimetil-silano

A una mezcla de [5-cloro-2-yodo-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metanol (700,0 mg, 1,69 mmol, 1,0 eq) y NaH (97,22 mg, 4,05 mmol, 2,4 eq 60 %) en THF (8 ml) se le añadió Me-I (0,21 ml, 3,38 mmol, 2,0 eq) en una porción en atmósfera de N2 a 25 °C, y se agitó durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 5/1) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (600,0 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 0,91 - 0,85 (m, 2H), -0,03-0,06 (m, 9H).

Etapa E: 2-[[5-cloro-2-yodo-3-(metoximetil)fenoxi]metoxi]etil-trimetil-silano

Una mezcla de 2-[[5-cloro-2-yodo-3-(metoximetil) fenoxi]metoxi] etil -trimetil- silano (60,0 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) y bis (pinacolato) diboro (355,35 mg, 1,4 mmol, 10,0 eq) en1,4-dioxano (150 ml) se desgasificó y purgó con N2 tres veces y KOAc (68,67 mg, 0,7 mmol, 5,0 eq), se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (10,24 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) a la mezcla en una porción. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN para dar el compuesto del título (20,0 mg, 0,05 mmol, 33 % de rendimiento) como un aceite marrón oscuro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,02 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 0,96 - 0,90 (m, 3H), 0,005 (s, 9H).

Etapa F: (3*R*,5*S*)-3-((5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de éster terc-butílico del ácido (3R,5S)-3-amino-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (CAS # 1932513-59-1, 277,94 mg, 1,29 mmol, 2,5 eq) y DIEA (331,6 mg, 2,57 mmol, 5,0 eq) en NMP (1 ml) se le añadió 5-bromo-2-cloro-oxazolo[4,5-b]piridina (120,0 mg, 0,51 mmol, 1,0 eq), se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (TFA al 0,1 %)-MeCN) para dar el compuesto del título (200 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,43 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 0,3H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,76-7,75 (m, 0,6H), 3,72 - 3,55 (m, 2H), 3,41 - 3,29 (m, 0,5H), 3,18 - 3,06 (m, 0,5H), 3,04-2,87 (m, 1H), 2,5-2,17 (m, 1H), 1,67 - 1,50 (m, 1H), 1,37 - 1,15 (m, 9H).

Etapa G: (3*S*,5*R*)-5-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol;clorhidrato

Una solución de (3*R*,5*S*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200,0 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq) y HCl/dioxano (2,0 ml, 8,0 mmol, 16,53 eq) se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla se concentró a vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (HCl al 0,1 %)-MeCN) para dar el compuesto del título (160 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,59 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 1H), 3,38-3,37 (m, 0,5H), 3,33-3,32 (m, 0,5H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,06-3,01(m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H).

Etapa H: (3*S*,5*R*)-5-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-metil-piperidin-3-ol;ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de (3*S*,5*R*)-5-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-3-ol;clorhidrato (150,0 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq), NaOAc (42,23 mg, 0,51 mmol, 1,2 eq), en metanol (2 ml) se le añadió formaldehído (104,45 mg, 1,29 mmol, 3,0 eq, 37 %) en atmósfera de N2, y se agitó a 25 °C durante 0,5 h, a continuación, se le añadió $NaBH_3CN$ (134,81 mg, 2,15 mmol, 5,0 eq) y se continuó la agitación durante 1,5 horas a 25 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (TFA al 0,1 %)-MeCN) para dar el compuesto del título (130,0 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,58 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,47 - 4,13 (m, 2H), 3,57 - 3,31 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,43 - 2,00 (m, 2H).

Etapa I: (3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-cloro-2-(metoximetil)-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)-fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol

Una mezcla de K_2CO_3 (16,92 mg, 0,12 mmol, 2,5 eq), 2-[[5-cloro-3-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metoxi]etil-trimetil-silano (21,0 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq) y (3*S*,5*R*)-5-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin -2-il)amino]-1-metil-piperidin-3-ol;ácido 2,2,2-trifluoroacético (28,1 mg, 0,06 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,200 ml) se desgasificó y purgó con N2 tres veces y se le añadió XPhos Pd G3 (4,12 mg, 0,0 mmol, 0,1 eq) a la mezcla. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 95 °C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, $NH_3{\cdot}H_2O$ al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (20,0 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite rojo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,80 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,95 - 3,75 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,53 - 3,37 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,89 - 2,66 (m, 1H), 2,60 - 2,43 (m, 1H), 2,30 - 2,03 (m, 2H), 1,79 - 1,53 (m, 1H), 0,86 (t, 2H), -0,04 (s, 9H).

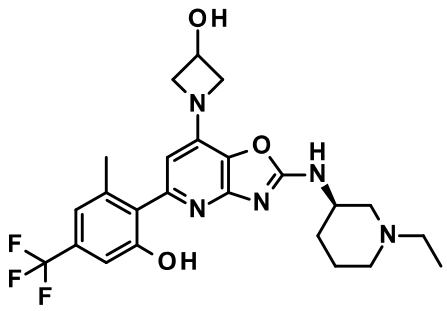
Etapa J: (3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-cloro-2-hidroxi-6-(metoximetil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol

Una solución de (3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-cloro-2-(metoximetil)-6-(2-trimetilsililetoximetoxi) fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-metil-piperidin-3-ol (20,0 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq) y TFA (0,5 ml, 6,73 mmol, 184,82 eq) en DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en

agua/MeCN) para dar el compuesto del título (8,63 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,90 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,80 - 4,34 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,06 - 3,79 (m, 1H), 3,69 - 3,36 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,85 - 2,66 (m, 1H), 2,26 - 2,07 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,94 - 1,49 (m, 1H).

Ejemplo 101:

1-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]azetidin-3-ol



Etapa A: 2-[7-cloro-2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

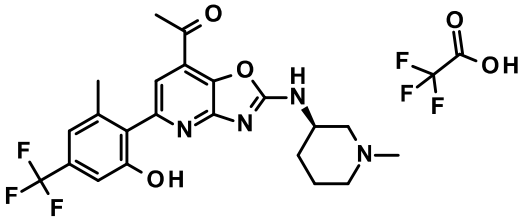
Se disolvió (3*R*)-3-[[7-cloro-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (275,0 mg, 0,46 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml) y se le añadió tribromuro de boro (1 M en DCM) (2,29 ml, 2,29 mmol, 5,0 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en amoniaco 0,7 N en MeOH (5 ml), después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOH (10 ml) y se le añadió una gota de AcOH, seguido de acetaldehído (0,1 ml, 1,83 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó durante 1 h, después se le añadió STAB (242,42 mg, 1,14 mmol, 2,5 eq). La reacción se agitó durante 1 h, después se humedeció con MeOH (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se cargó en seco en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna 12 g, 0-10 % (amoniaco 0,7 N en MeOH/DCM)) para dar el compuesto del título (195 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS: m/z 455,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 1-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)-fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]azetidin-3-ol

Se disolvió 2-[7-cloro-2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (*Ejemplo 101, etapa A*) (150 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) en NMP (2 ml) y se le añadió 3-hidroxiazetidina (482,1 mg, 6,6 mmol, 20,0 eq). La mezcla se selló en un tubo y se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó a 5,1 ml con DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (administrador de muestras Waters 2767, módulo de gradiente binario Waters 2545, organizador de fluidos del sistema Waters, bomba de ACD Waters 515, bomba de relleno Waters 515, detector de matrices de fotodiodos Waters 2998, Waters QDa) en una columna preparativa Waters XBridge BEH C_{18} ODB, 130 Å, 5 µm, 30 mm X 100 mm, caudal 40 ml min^{-1} que se eluyó con 0,3 % de amoníaco en gradiente de agua-MeCN en 12,5 min usando UV en todas las longitudes de onda con PDA así como detector QDA y ELS. Una bomba de dilución en la columna proporciona 2 ml min^{-1} de metanol en todo el procedimiento, que se incluye en los siguientes porcentajes de MeCN. Información de gradiente: 0,0-0,5 min, 25 % de MeCN; 0,5-10,5 min, subió de 25 % de MeCN a 55 % de MeCN; 10,5-10,6 min, subió de 55 % de MeCN a 100 % de MeCN; 10,6-12,5 min, se mantuvo a 100 % de MeCN. Esto proporcionó el compuesto del título (6,35 mg, 3,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 492,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 102:

1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]etanona;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: 6-cloro-4-yodo-2-nitropiridin-3-ol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. En un matraz de fondo redondo de tres bocas, 6-cloro-4-yodo-piridin-3-ol (CAS: 877133-58-9; 5,0 g, 19,57 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (50 ml) se le añadió ácido nítrico fumante (2,45 ml, 58,72 mmol, 3,0 eq) a 20 °C, después se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se pipeteó lentamente en 100 ml de solución sat. ac. de $NaHCO_3$. Se observó la evolución de gas. Se añadieron EtOAc (120

ml) y agua (120 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por columna (PE:EA=4:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (2,7 g, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 301,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 2-Amino-6-cloro-4-yodopiridin-3-ol

A una mezcla de 6-cloro-4-yodo-2-nitro-piridin-3-ol (2,8 g, 9,32 mmol, 1,0 eq) en metanol (28 ml) se añadió cloruro de estaño(II) (8,84 g, 46,6 mmol, 5,0 eq) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (80 ml) y agua (80 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo. El residuo se purificó por columna (PE:EA=5:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (1,7 g, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 270,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-7-yodooxazolo[4,5-b]piridin-2-tiol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 2-amino-6-cloro-4-yodo-piridin-3-ol (2,3 g, 8,5 mmol, 1,0 eq) en THF (23 ml) se le añadió TCDI (3,03 g, 17,01 mmol, 2,0 eq) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (30 ml) y agua (40 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un aceite marrón. El residuo se purificó por columna (PE:EA=10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (1,3 g, 49 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: m/z 313,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 2,5-dicloro-7-yodooxazolo[4,5-b]piridina

A una mezcla de 5-cloro-7-yodo-7,7a-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-2-tiol (900 mg, 2,86 mmol, 1,0 eq) en cloruro de oxalilo (12,1 ml, 143,07 mmol, 50,0 eq) se le añadió DMF (20,9 mg, 0,29 mmol, 0,1 eq), a continuación, se agitó la muestra a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por columna

(PE:EA=5:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (360,0 mg, 1,14 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 314,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: (*R*)-5-cloro-7-yodo-N-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina 2,2,2-trifluoroacetato

A una mezcla de (3*R*)-1-metilpiperidin-3-amina (377,1 mg, 3,3 mmol, 2,0 eq) en MeCN (5 ml) se le añadió 2,5-dicloro-7-yodo-oxazolo[4,5-b]piridina (520,0 mg, 1,65 mmol, 1,0 eq) y DIEA (0,54 ml, 3,3 mmol, 2,0 eq), a continuación, se agitó la mezcla a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 1ml de agua, después se diluyó con 3 ml de MeOH para obtener una mezcla marrón. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Condición TFA al 0,1 % en agua/ACN). El eluido se secó por liofilización para obtener un sólido amarillo. El sólido se volvió a purificar por HPLC preparativa (Columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 um; Condición: agua(TFA)- ACN; Inicio B: 15; Final B: 35; Tiempo de gradiente(min): 9; 100 %B Tiempo de espera(min): 2; Caudal(ml/min): 25) para proporcionar el compuesto del título (325 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 393,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: (*R*)-1-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)etan-1-ona

Se desgasificó 5-cloro-7-yodo-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (100,0 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq) y tributil(1-etoxivinil)estannano (0,44 g, 1,21 mmol, 4,77 eq) en DMF (3 ml) con nitrógeno durante 5 minutos. Se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (58,78 mg, 0,05 mmol, 0,2 eq), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un sólido blanco. El residuo se purificó por columna (PE:EA=20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (40,0 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 309,2 [M+H]+, ESI pos.

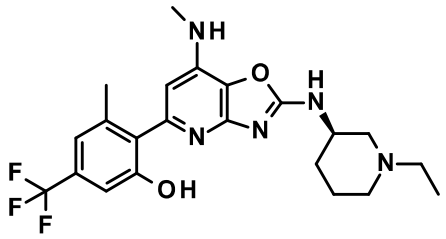
Etapa G: 1-[5-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]etanona;2,2,2-ácido trifluoroacético

A una solución de 1-[5-cloro-2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-7-il]etanona (10,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) y ácido [2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (28,49 mg, 0,13 mmol, 4,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua

(0,2 ml) se le añadió CsF (19,7 mg, 0,13 mmol, 4,0 eq) y XPhos Pd G3 (2,74 mg, 0,0 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para obtener el compuesto del título (5,03 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 449,2 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 103:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-(metilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: (3*R*)-3-[[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se suspendieron 2-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (725,71 mg, 2,3 mmol, 1,2 eq), XPhos Pd G3 (121,59 mg, 0,14 mmol, 0,08 eq), $NaHCO_3$ sat. ac. (1,75 ml) y (3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 75, etapa A*) (760 mg, 1,91 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (12 ml) y se desgasificaron con N_2 (5 min). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió, se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-10 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (824 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z 541,4 (^{35}Cl) [M+H]+, ESI pos.

Etapa B: (3*R*)-3-[[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxido-oxazolo[4,5-b]piridin-4-io-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se le añadió metiltrioxorenio(VII) (79,7 mg, 0,32 mmol, 0,2 eq) a una solución agitada de peróxido de hidrógeno ac. al 30 % (0,82 ml, 8,0 mmol, 5,0 eq) y (3R)-3-[[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900,0 mg, 1,6 mmol, 1,0 eq) en MeOH (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h y después se le añadió metiltrioxorenio(VII) adicional (83,7 mg, 0,34 mmol, 0,2 eq) y se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se le añadió lentamente a una solución agitada de Na_2SO_3 10 % en peso acuoso (30 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fases y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-10 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (600 mg, 62 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 523,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: (3*R*)-3-[[7-cloro-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)-fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (3*R*)-3-[[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxido-oxazolo[4,5-b]piridin-4-io-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 103, etapa B*) (420 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq) en DMF (12 ml) y se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,41 ml, 4,82 mmol, 6,0 eq) con agitación enérgica a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, después se le añadió NaOH 2 N acuoso (2 ml), y se agitó la mezcla durante otros 45 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con LiCl 10 % en peso acuoso (3 x 25 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (300 mg, 62 % de rendimiento) como una goma marrón clara. LCMS m/z 541,4 (^{35}Cl) [M+H]+, ESI pos.

Etapa D: (3*R*)-3-[[7-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-metilo

Se suspendieron *N*-metilcarbamato de terc-butilo (270,6 mg, 2,06 mmol, 10,0 eq), XPhos Pd G3 (52,39 mg, 0,06 mmol, 0,3 eq), XPhos (29,5 mg, 0,06 mmol, 0,3 eq), (3*R*)-3-[[7-cloro-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120,0 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (336,1 mg, 1,03 mmol, 5,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y se desgasificó la mezcla (N_2, 5 min). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se añadieron XPhos (29,5 mg, 0,06 mmol, 0,3 eq) y XPhosPdG3 (52,39 mg, 0,06 mmol, 0,3 eq) adicionales. La mezcla se colocó en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante otras 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un separador de fases y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 0-10 %

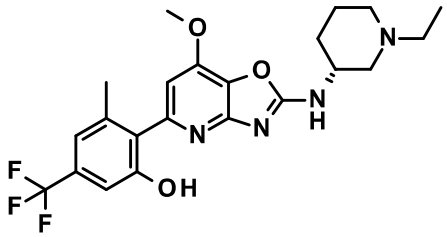
MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (76,0 mg, 32 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 636,5 [M+H]+, ESI pos.

Etapa E: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-(metilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Se disolvió (3*R*)-3-[[7-[tert-butoxicarbonil(metil)amino]-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (76,0 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) en DCM (4 ml) y se le añadió tribromuro de boro (1 M en DCM) (0,33 ml, 0,33 mmol, 5,0 eq). Se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h, después se concentró *a vacío*. El residuo resultante se disolvió en amoniaco 0,7 N en MeOH (5 ml), después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOH (4 ml) y se le añadió una gota de AcOH, seguido de acetaldehído (0,02 ml, 0,27 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó durante 1 h, después se le añadió STAB (56,76 mg, 0,27 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó durante 1 h, a continuación, se le añadió MeOH húmedo (5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se cargó en seco en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 4g, 0-20 % (amoníaco 0,7 N en MeOH)/DCM) para dar el compuesto del título (17,4 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS: m/z 450,4 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 104:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: 6-bromo-4-metoxi-2-nitro-piridin-3-ol

A una solución agitada magnéticamente de 4,6-dibromo-2-nitro-piridin-3-ol (450 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) en DMSO (12 ml) se le añadió metóxido de sodio (81,6 mg, 1,51 mmol, 1,00 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos, después se le añadió metóxido de sodio adicional (1,5 eq) y se continuó la agitación durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 15-20 °C y se inactivó con

HCl 1,5 N. La capa ac. (pH ~ 1) se extrajo dos veces con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el crudo se purificó por cromatografía de fase normal (DCN-MeOH 0 a 10 %) al compuesto del título (239 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z: 251 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-metoxi-2-nitro-piridin-3-ol

Una mezcla de 6-bromo-4-metoxi-2-nitro-piridin-3-ol (55 mg, 210 µmol, 1,0 eq), 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (100 mg, 315 µmol, 1,5 eq), carbonato de cesio (136,7 mg, 420 µmol, 2,0 eq) y XPhos Pd G3 (18,7 mg, 22,0 µmol, 0,105 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml) se purgó con argón y se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró en decalite y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El crudo se purificó por HPLC preparativa (columna: YMC-Triart C_{18}, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm; gradiente: MeCN / agua + HCOOH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 23 % de rendimiento). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 2,54 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 7,10 (s, 1 H) 7,16 - 7,19 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 10,31 - 10,52 (m, 1 H). La reacción se repitió a una escala mayor.

Etapa C: 2-Amino-6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-metoxi-piridin-3-ol

Se disolvió 6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-metoxi-2-nitro-piridin-3-ol (122 mg, 354 µmol, 1,0 eq) en metanol (12,2 ml) y se le añadió Pd/C (12,2 mg, 11,46 µmol, 0,032 eq) a ta. La mezcla se desgasificó 3 veces y a continuación, se agitó en atmósfera de H_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró en decalite, se enjuagó con MeOH y se evaporó hasta la sequedad para dar el compuesto del título (104,9 mg, 91 %) como un polvo verde oscuro. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS m/z: 315,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 2-[7-metoxi-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluoro-metil)fenol

A una solución de 2-amino-6-[2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-metoxi-piridin-3-ol (104 mg, 331 µmol, 1,0 eq) en DMF (1,1 ml) en atmósfera de argón se le añadió 1,1'-thiocarbonildiimidazol (59 mg, 331 µmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. Después, se le añadió K_2CO_3 (91,5 mg, 662 µmol, 2,0 eq) seguido de yoduro de metilo (54,5 mg, 24 µl, 384 µmol, 1,16 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. Después de enfriar a t.a., a continuación, la muestra se extrajo con cloruro de amonio, agua y acetato de etilo. Las capas acuosas se reextrajeron con

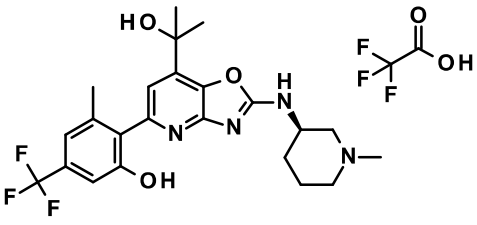
acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-20 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (98,5 mg, 79 % e rendimiento) como una espuma blanca. LCMS m/z: 371,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

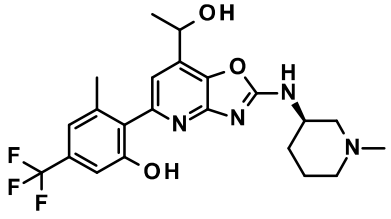
Etapa F: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

A una mezcla incolora de 2-[7-metoxi-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (32,6 mg, 86 µmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (400 µl) se le añadió en agitación [(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amina (13,0 mg, 102 µmol, 1,18 eq) seguido de trietilamina (10,1 mg, 13,9 µl, 100 µmol, 1,16 eq) a t.a. La solución se agitó a 90 °C durante 3 días. A continuación, se le añadió NEt_3 (10,1 mg, 13,9 µl, 100 µmol, 1,16 eq) y [(3*R*)-ona-etil-3-piperidil] amina (13 mg, 102 µmol, 1,18 eq) y se continuó la agitación a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se extrajo con EtOAc, agua y cloruro de amonio. Las capas acuosas se reextrajeron con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, gradiente: MeCN/agua + TEA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (13,1 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z: 451,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 105 y 106:

2-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético y 2-[7-(1-hidroxietil)-2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol





Etapa A: (*R*)-5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-carboxilato de metilo

A una solución de (*R*)-5-cloro-7-yodo-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (*Ejemplo 60, etapa E*) (90,0 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq) y metanol (172,1 mg, 3,44 mmol, 15,0 eq) en DMF (5 ml) se le añadió TEA (116 mg, 1,15 mmol, 5,0 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (16,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq). La mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces y se agitó a 80 °C en atmósfera de CO a 2280 mmHg durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua-MeCN), para dar el compuesto del título (60,0 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 325,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: (*R*)-2-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)propan-2-ol y (*R*)-1-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)etan-1-ona

A una solución de (*R*)-5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-carboxilato de metilo (40,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió metil litio (0,88 ml, 1,23 mmol, 10,0 eq) gota a gota a -65 °C y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (1 ml) a -50 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar (R)-2-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)propan-2-ol (20,0 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo y 1-(*R*)-1-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)etan-1-ona (10,0 mg, 26 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS de (R)-2-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)propan-2-ol: m/z 325,4, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 2-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético y (*R*)-1-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)etan-1-ona

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de (*R*)-2-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)propan-2-ol (20,0 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq), 1-(*R*)-1-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)etan-1-ona (9,5 mg, 0,03 mmol, 0,5 eq), CsF (46,77 mg, 0,31 mmol, 5,0 eq) y ácido [2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (40,63 mg, 0,18 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml)/agua (0,2 ml) se le añadió XPhos Pd G3 (5,22 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 125 °C durante 2 horas en el

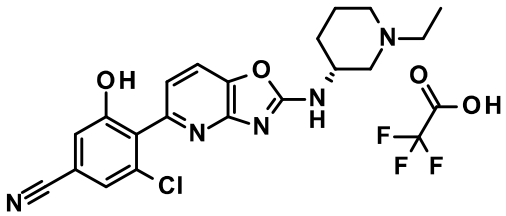
microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C_{18} (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar (R)-2-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético (16,4 mg, 0,03 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 465,2, $(M+H)^+$(ESI$^+$); y (*R*)-1-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1-metilpiperidin-3-il)-amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)etan-1-ona (5,0 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 449,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa D: 2-[7-(1-hidroxietil)-2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de (*R*)-1-(5-(2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1-metilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-7-il)etan-1-ona (5,0 mg, 0,01 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,84 mg, 0,02 mmol, 2,0 eq), y se agitó la mezcla durante 0,5 horas a 25 °C. Después de la filtración, los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna C_{18} (20 g, $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (2,31 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 451,1 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 107:

3-cloro-4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-hidroxi-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: Ácido 3-cloro-5-hidroxi-4-yodobenzoico

A una mezcla de ácido 3-cloro-5-hidroxibenzoico (CAS: 53984-36-4; 0,205 g, 1,19 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (172,0 mg, 4,3 mmol, 3,62 eq) a 0 °C en atmósfera de N_2, se agitó durante 30 minutos, a continuación, se le añadió una solución de I_2 (238,0 mg, 0,94 mmol, 0,79 eq) en DMF (2 ml) a 20 °C y se agitó durante 15,5 h a

25 °C. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentró a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título (70,0 mg, 20 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 296,8 [M-H]-, ESI neg.

Etapa B: 3-cloro-5-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo

A una solución de ácido 3-cloro-5-hidroxi-4-yodo-benzoico (3,5 g, 11,73 mmol, 1,0 eq) en metanol (35 ml) se le añadió ácido sulfúrico (664,99 mg, 6,64 mmol, 0,57 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron EtOAc (60 ml) y agua (60 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por columna (PE:EA=5:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (3,30 g, 90 % de rendimiento) que se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS: m/z 310,9 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa C: 3-cloro-5-hidroxi-4-yodobenzamida

A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-4-yodo-benzoato de metilo (3,3 g, 10,6 mmol, 1,0 eq) en NH_3/MeOH (40,0 ml, 280 mmol, 26,5 eq) se le añadió TBD (444 mg, 3,19 mmol, 0,3 eq). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron EtOAc (60 ml) y agua (60 ml), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na2SO4, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por columna (PE:EA=5:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (820,0 mg, 2,76 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 297,9 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa D: 3-cloro-5-hidroxi-4-yodobenzonitrilo

A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-4-yodo-benzamida (100,0 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) se le añadió $SOCl_2$ (0,12 ml, 1,68 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna

(PE:EA=10:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (70,0 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 277,9 [M-H]-, ESI neg.

Etapa E: Ácido (2-cloro-4-ciano-6-hidroxifenil)borónico

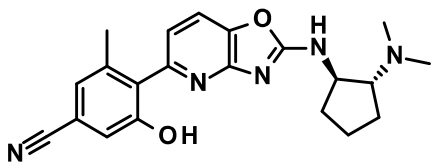
A una mezcla de 3-cloro-5-hidroxi-4-yodo-benzonitrilo (70,0 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (253,5 mg, 1,0 mmol, 4,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió KOAc (73,8 mg, 0,75 mmol, 3,0 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (18,31 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq), después se agitó la mezcla a 95 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a r.t, se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por columna (PE:EA = 10:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (40,0 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa F: 3-cloro-4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-hidroxi-benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de ácido (2-cloro-4-ciano-6-hidroxi-fenil)borónico (40,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) y 5-bromo-N-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (*Ejemplo 21, etapa H*) (106,8 mg, 0,24 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió CsF (123,1 mg, 0,81 mmol, 4,0 eq) y XPhos Pd G3 (17,17 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 95 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. La mezcla se filtró, y se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (2,91 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 398,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 108:

4-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]ciclopentil]carbámico

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (120 mg, 599 µmol, 1,0 eq) y éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbámico (155,7 mg, 777 µmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (1,67 ml) se le añadió trietilamina (108 µl, 777 µmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120 °C. Después de enfriar a t.a., se extrajo con EtOAc y agua. Las capas acuosas se reextrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo (280 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z: 353,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbámico

A una mezcla de éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]ciclopentil]-carbámico (280 mg, 0,778 mmol, 1,0 eq) y ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*Ejemplo 25, etapa D*) (234 mg, 1,32 mmol, 1,7 eq) en 1,4-dioxano (4,8 ml) y agua (1,2 ml) se le añadió carbonato de cesio (760 mg, 2,33 mmol, 3,0 eq), seguido de la adición de XPhos Pd G3 (98,75 mg, 116,66 µmol, 0,15 eq) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, cloruro de amonio y agua. Las capas acuosas se reextrajeron dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-50 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (273,1 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite viscoso marrón claro. LCMS m/z: 450,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 4-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;1:1 cloruro de hidrógeno

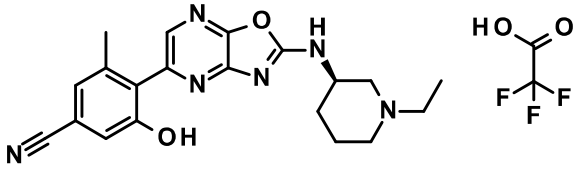
A una solución de éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbámico (273,1 mg, 607,6 µmol, 1,0 eq) en metanol (2,5 ml) y DCM (5 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1,52 ml, 6,08 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a t.a. durante la noche en una atmósfera de argón. Los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (233,9 mg, 96 %) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 350,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 4-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopentil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

A una suspensión de éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbámico (90 mg, 224 µmol, 1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (2,4 ml) se le añadió formaldehído (408 mg, 36,7 µl, 492,6 µmol, 2,2 eq) y acetato de sodio (45,9 mg, 559,8 µmol, 2,5 eq). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (189,8 mg, 895,7 µmol, 4,0 eq). Después de 5 min, la mezcla de reacción (todavía una suspensión) se dejó llegar a t.a. y se continuó la agitación durante 2h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con bicarbonato de sodio, agua y DCM. Las capas acuosas se reextrajeron dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo (77 mg, polvo amarillo claro) se purificó por medio de SFC (columna quiral AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, 25 % MeOH + DEA al 0,2 %) para dar el compuesto del título (51 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 378,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 109:

4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: 3-(benciloxi)-6-cloropirazin-2-amina

A una solución agitada de alcohol bencílico (4,49 ml, 43,18 mmol, 1,0 eq) en THF (90 ml) a t.a. se le añadió NaH (1,73 g, 43,18 mmol, 1,0 eq, 60 %), Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se le añadió 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (9,0 g, 43,18 mmol, 1,0 eq; CAS: 212779-21-0) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y agua (80 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de

petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1), después se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (Columna Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 um, condición: Hexano-EtOH Inicio B 12 Finl B 12; Tiempo de gradiente(min) 15 100 %B Tiempo de espera(min) 5 Caudal(ml/min) 140) para dar el compuesto del título (2,3 g, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 236,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: (*R*)-3-Isotiocianatopiperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 4,27 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se le añadió una solución de tiofosgeno (0,490 g, 4,27 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) gota a gota a 0 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción anterior se purificó por columna en gel de sílice directamente (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el compuesto del título (0,85 g, 3,08 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ [ppm]: 7,45 - 7,27 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,62 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,28 - 2,95 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 2H).

Etapa C: (*R*)-3-(3-(3-(benciloxi)-6-cloropirazin-2-il)tioureido)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 3-(benciloxi)-6-cloropirazin-2-amina (0,600 g, 2,55 mmol, 1,0 eq) en THF (6 ml) se le añadió NaH (203,67 mg, 5,09 mmol, 2,0 eq) a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después se añadió la solución de (*R*)-3-isotiocianatopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,703 g, 2,55 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) gota a gota a 0 °C y se continuó la agitación a 20 °C durante 1 hora. La solución de reacción anterior se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el compuesto del título (0,500 g, 36 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS: m/z 512,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: (*R*)-1-(6-cloro-3-hidroxipirazin-2-il)-3-(piperidin-3-il)tiourea

A una solución de (*R*)-3-(3-(3-(benciloxi)-6-cloropirazin-2-il)tioureido)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,50 g, 0,98 mmol, 1,0 eq) en TFA (1,0 ml, 13,2 mmol, 13,47 eq) se le añadió anisol (0,21 ml, 1,95 mmol, 2,0 eq), a continuación, se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción anterior se concentró bajo presión reducida y se purificó por

cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %, agua-ACN) para proporcionar el compuesto del título (0,060 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 288,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: (*R*)-1-(6-cloro-3-hidroxipirazin-2-il)-3-(1-etilpiperidin-3-il)tiourea

A una solución de (*R*)-1-(6-cloro-3-hidroxipirazin-2-il)-3-(piperidin-3-il)tiourea (0,040 g, 0,1 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml) se le añadió TEA (0,020 g, 0,2 mmol, 2,0 eq), se agitó durante 30 min, a continuación, se añadieron ácido acético (0,030 g, 0,5 mmol, 5,0 eq), 4A MS (0,050 g) y acetaldehído (0,07 ml, 0,5 mmol, 5,0 eq), se agitó a 20 °C durante 20 min. Después, se le añadió $NaBH_3CN$ (0,032 g, 0,5 mmol, 5,0 eq) y se continuó la agitación a 20 °C durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 % en agua/MeCN), para dar el compuesto del título (0,040 g, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 315,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: (*R*)-5-cloro-N-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]pirazin-2-amina

A una mezcla de (*R*)-1-(6-cloro-3-hidroxipirazin-2-il)-3-(1-etilpiperidin-3-il)tiourea (0,030 g, 0,02 mmol, 1,0 eq) y tetrabutilazanio; yoduro (0,008 g, 0,02 mmol, 1,0 eq) en THF (0,5 ml) se le añadió H_2O_2 (0,005 g, 0,05 mmol, 2,0 eq) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación, la solución de reacción anterior se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %, agua-ACN) para dar el compuesto del título (0,020 g, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 282,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

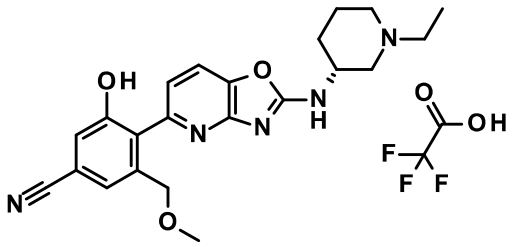
Etapa G: 4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;2,2,2-ácido trifluoroacético

A una solución de (*R*)-5-cloro-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]pirazin-2-amina (Ejemplo *109, etapa F*) (0,010 g, 0,03 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metilfenil)borónico (0,004 g, 0,03 mmol, 1,0 eq), CsF (0,009 g, 0,06 mmol, 2,5 eq) y Xphos Pd G3 (0,004g, 0,01 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción anterior se agitó a 95 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %, agua-MeCN) y se volvieron a purificar por HPLC preparativa (Columna Waters Xbridge C_{18} 150*50 mm* 10 µm Condición agua (NH_4HCO_3)-ACN Inicio B 26 Final B 56 Tiempo de gradiente(min) 10 100 %B Tiempo de espera(min)2 Caudal(ml/min)30) para

dar el compuesto del título (0,001 g, 7,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 379,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 110:

4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-(metoximetil)benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 2-Amino-5-bromo-3-metoxibenzoato de bencilo

A una solución de 2-amino-3-metoxi-benzoato de bencilo (10,0 g, 55,2 mmol, 1,0 eq CAS: 5121-34-6) en metanol (40 ml) se le añadió la solución de Br_2 (3,4 ml, 66,2 mmol, 1,2 eq) en ácido acético (20 ml) gota a gota a 0-10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHSO_3$ ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo=100/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (10,0 g, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,43 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,46 (br. s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Etapa B: 2-Amino-5-ciano-3-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 2-amino-5-bromo-3-metoxi-benzoato de metilo (10,0 g, 38,45 mmol, 1,0 eq) en NMP (50 ml) se le añadió CuCN (4,13 g, 46,14 mmol, 1,2 eq), Se agitó la mezcla a 180 °C durante 2 horas en MW. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el compuesto del título (6,0 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 207,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 2-bromo-5-ciano-3-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 2-amino-5-ciano-3-metoxi-benzoato de metilo (5,7 g, 27,64 mmol, 1,0 eq), CuBr (5,95 g, 41,5 mmol, 1,5 eq) en MeCN (80 ml) se le añadió nitrito de butilo (4,28 g, 41,5 mmol, 1,5 eq), Se agitó la mezcla a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el compuesto del título (4,0 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,78 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa D: Ácido 2-bromo-5-ciano-3-hidroxibenzoico

A una solución de 2-bromo-5-ciano-3-metoxi-benzoato de metilo (3,8 g, 14,1 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se le añadió BBr_3 (13,6 ml, 140,7 mmol, 10,0 eq) a -65 °C, después se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para dar el compuesto del título (2,9 g, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 13,76 (br. s, 1H), 11,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

Etapa E: 2-bromo-5-ciano-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)-benzoato de 2-trimetilsililetoximetilo

Una solución de ácido 2-bromo-5-ciano-3-hidroxi-benzoico (2,9 g, 11,9 mmol, 1,0 eq), Cs_2CO_3 (7,81 g, 23,96 mmol, 2,0 eq) en DMF (50 ml) se agitó durante 10 min a 25 °C, a continuación, se le añadió el SEM-Cl (4,0 g, 23,96 mmol, 2,0 eq) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para dar el compuesto del título (3,60 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,83 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,49 (d, 4H), 3,82 - 3,73 (m, 4H), 0,96 - 0,87 (m, 4H), -0,01 (s, 9H), -0,07 (s, 9H).

Etapa F: 4-bromo-3-(hidroximetil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo

A una solución de 2-bromo-5-ciano-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de 2-trimetilsililetoximetilo (3,0 g, 5,97 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) se le añadió $NaBH_4$ (903,31 mg, 23,9 mmol, 4,0 eq) y se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el compuesto del título (1,6 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7,55 (d, 1H), 7,48(d, 1H), 5,65 (t, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,52 (d, 2H), 3,73 (t, 2H), 0,88 (t, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa G: 4-bromo-3-(metoximetil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo

A una solución de 4-bromo-3-(hidroximetil)-5-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzonitrilo (200 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) se le añadió NaH (44,7 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq 60 %) y se agitó durante 10 min a 25 °C, a continuación, se le añadió MeI (0,1 ml, 1,61 mmol, 2,88 eq) y se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla se inactivó con agua (30 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EtOAc, 50:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (130 mg, 63 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ [ppm]: 7,60(s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,39 (s, 1H), 0,88 (t, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa H: 3-(metoximetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo

A una mezcla de 4-bromo-3-(metoximetil)-5-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzonitrilo (130,0 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (441,68 mg, 1,75 mmol, 5,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió KOAc (102,8 mg, 1,05 mmol, 3,0 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (25,5 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq), después se agitó la mezcla a 95 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (20,0 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,40 (s, 12H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa I: (*R*)-4-(2-((1-Etilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3 (metoximetil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzonitrilo

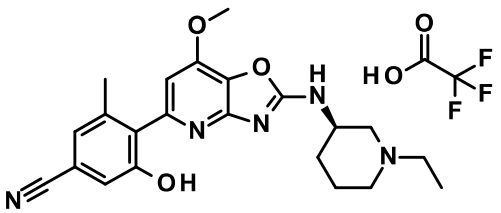
A una mezcla de (3*S*,5*R*)-5-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol;ácido 2,2,2-trifluoroacético (28,22 mg, 0,06 mmol, 1,3 eq), 3-(metoximetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzonitrilo (20,0 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (16,5 mg, 0,12 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió XPhos Pd G_3 (4,01 mg, 0,1 eq) y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió después a 25 °C, se concentró bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (15,0 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 538,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa J: 4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-(metoximetil)benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una mezcla de 4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(metoximetil)-5-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzonitrilo (15,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (27,06 mg, 0,28 mmol, 10,0 eq) y se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (7,7 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 408,1 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 111:

4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: *R*-5-cloro-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)-7-yodooxazolo[4,5-b]piridin-2-amina; ácido trifluoroacético

A una mezcla de *R*-1-metil piperidin-3-amina (81,4 mg, 0,64 mmol, 2,5 eq) en MeCN (3 ml) se le añadió 2,5-dicloro-7-yodooxazolo[4,5-b]piridina (80,0 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq) y DIEA (0,08 ml, 0,51 mmol, 2,0 eq) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de MeOH. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) y se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C_{18} 75*30 mm*3 um; Condición: agua(TFA)-CAN; Inicio B: 15; Final B: 35; Tiempo de gradiente(min): 9; 100 %B Tiempo de espera(min): 2; Caudal (ml/min): 25) para dar el compuesto del título (70,0 mg, 68 % de rendimiento, sal TFA) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 407,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: *R*-5-cloro-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)-7-metoxioxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

Una mezcla de 1,10-fenantrolina (3,46 mg, 0,02 mmol, 0,2 eq), *R*-5-cloro-*N*-(1-etilpiperidin -3-il)-7-yodooxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido trifluoroacético (50,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq), Cs_2CO_3 (62,42 mg, 0,19 mmol, 2,0 eq) y CuI (1,82 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) en metanol (0,5 ml). Se burbujeó N_2 en la mezcla de reacción durante 3 minutos. A continuación, se selló el recipiente de reacción y se calentó en un microondas a 110 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) y se volvió a purificar cromatografía en columna (C_{18}, $NH_3.H_2O$ al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (10,0 mg, 26 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 311,1 [M+H]+, ESI pos.

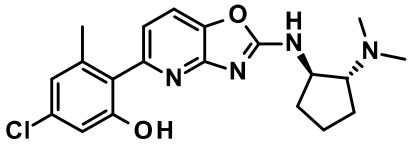
Etapa C: 4-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-7-metoxi-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo;2,2,2-ácido trifluoroacético

A una solución de ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil fenil)borónico (13,67 mg, 0,08 mmol, 3,0 eq) y *R*-5-cloro-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)-7-metoxioxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (8,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió CsF (20,0 mg, 0,13 mmol, 5,11 eq) y XPhos Pd G3 (2,18 mg, 0,0 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 95 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na2SO4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento: columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; Condición: agua (NH_4HCO_3)-ACN Inicio B: 36; Final B: 66; Tiempo de gradiente (min): 9; 100 % B Tiempo de espera(min): 2; Caudal (ml/min): 25.). Después de

la liofilización, el compuesto se volvió a purificar por HPLC preparativa (Procedimiento: Columna: YMC Triart C_{18} 150*25 mm*5 um; Condición: agua(TFA)-ACN, Inicio B: 19; Final B: 39; Tiempo de gradiente(min): 10; 100 %B Tiempo de espera(min): 2; Caudal (ml/min): 25) para dar el compuesto del título (1,06 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 408,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 112:

5-cloro-2-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]ciclopentil]carbámico

De acuerdo con **GP1**, se hicieron reaccionar 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (115 mg, 573,1 µmol, 1,0 eq) y éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbámico (126,27 mg, 630,45 µmol, 1,1 eq) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 107 %) como un cristalino marrón claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbámico

De acuerdo con **GP2a**, se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]ciclopentil]-carbámico (240 mg, 612,2 µmol, 1,0 eq) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*) para dar el compuesto del título (195,1 mg, 62 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: 459,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 2-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol

A una solución de éster terc-butílico del ácido *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbámico (190,5 mg, 373,58 umol, 1,0 eq)

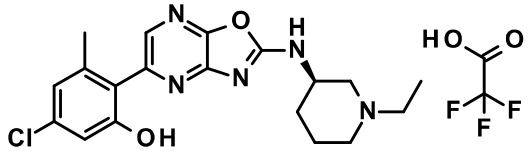
en DCM (3,2 ml) y metanol (1,6 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1,11 g, 0,9 ml, 3,74 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. en una atmósfera de argón durante 4,5 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Después, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con DCM. A continuación, se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio y agua. Las capas acuosas se reextrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-80 % DCM:MeOH:NH_4OH (110:10:1) en DCM) para dar el compuesto del título (93,7 mg, 69 %) como un sólido blanco. LCMS: 359,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 5-cloro-2-[2-[[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

De acuerdo con **GP4**, el mencionado anteriormente 2-[2-[[(1R,2R)-2-aminociclopentil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-cloro-3-metil-fenol se hizo reaccionar para obtener el compuesto del título después de cromatografía HPLC (Columna: Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm; MeCN / (agua +TEA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (34,3 mg, 40 %). LCMS: 385,3 $[M-H]^-$, ESI neg.

Ejemplo 113:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-il]-3-metil-fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético

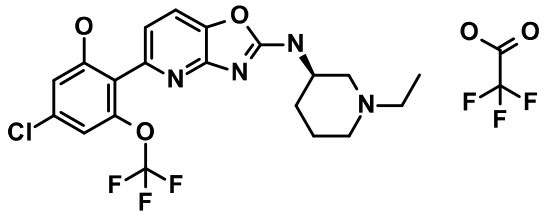


A una solución de la mencionada anteriormente (*R*)-5-cloro-N-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]pirazin-2-amina (Ejemplo *109, etapa F*) (0,010 g, 0,03 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metilfenil)borónico (0,005 g, 0,03 mmol, 1,0 eq), CsF (0,009 g, 0,06 mmol, 2,5 eq) y XPhos Pd G3 (0,004 g, 0,01 mmol, 0,2 eq). A continuación, la mezcla de reacción anterior se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción anterior se enfrió a t.a., se filtró y el filtrado se concentró. El crudo se purificó posteriormente por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 % en

agua/MeCN) para dar el compuesto del título (0,002 g, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 388,1 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 114:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometoxi)fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: 4-cloro-2-yodo-6-(trifluorometoxi)anilina

A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina (CAS # 175205-77-3, 9,10 g, 43,0 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (50 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (9,6 g, 42,7 mmol, 0,99 eq) a 0 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción anterior se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3).La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml x 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 100:1) para dar el compuesto del título (10,0 g, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 7,59 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,36 (br s, 2H).

Etapa B: 2-(benciloxi)-4-cloro-6-(trifluorometoxi)anilina

A una solución de alcohol bencílico (5,77 g, 53,3 mmol, 3,0 eq) en tolueno (120 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (17,4 g, 53,3 mmol, 3,0 eq), a continuación, se agitó a 20 °C durante 30 min. A continuación, se le añadió 4-cloro-2-yodo-6-(trifluorometoxi)anilina (6,0 g, 17,8 mmol, 1,0 eq), 1,10-fenantrolina (0,64 g, 3,56 mmol, 0,2 eq), CuI (0,34 g, 1,78 mmol, 0,1 eq), y se agitó a 110 °C durante 12 horas. La solución de reacción anterior se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 50:1) para obtener un aceite negro

que se purificó después por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %, agua-MeCN) para dar el compuesto del título (2,2 g, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 318,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa C: 1-(benciloxi)-5-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno

A una mezcla de 2-(benciloxi)-4-cloro-6-(trifluorometoxi)anilina (0,70 g, 2,2 mmol, 1,0 eq) en HCl (7,0 ml, 37 % de pureza) se le añadió la solución de $NaNO_2$ (0,30 g, 4,41 mmol, 2,0 eq) en agua (3 ml) a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 0,5 h, a continuación, se le añadió gota a gota la solución de KI (1,46 g, 8,81 mmol, 4,0 eq) en agua (4 ml) a 0 °C y se continuó la agitación a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con sulfito de sodio saturado (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 20:1) para dar el compuesto del título (0,30 g, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,18 (s, 2H).

Etapa D: 2-(2-(benciloxi)-4-cloro-6-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 1-(benciloxi)-5-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno (0,20 g, 0,47 mmol, 1,0 eq) en THF (1 ml) se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,22 mg, 1,18 mmol, 2,53 eq), después se adicionó gota a gota iprMgCl-LiCl (0,54 ml, 0,7 mmol, 1,5 eq) a -5 °C, a continuación, se agitó a 20 °C durante 1 hora. La solución de reacción anterior se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (50 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 50:1) para dar el compuesto del título (30,0 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 1,30 (s, 12H).

Etapa E: (*R*)-5-(2-(benciloxi)-4-cloro-6-(trifluorometoxi)fenil)-N-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

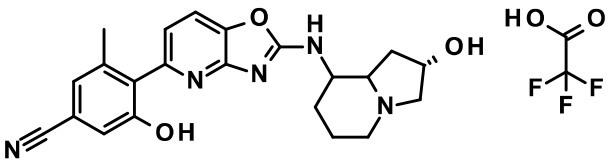
A una solución de 2-(2-(benciloxi)-4-cloro-6-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,030 g, 0,07 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió (*R*)-5-bromo-N-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (0,031 g, 0,07 mmol, 1,0 eq), CsF (0,026 g, 0,17 mmol, 2,5 eq) y XPhos Pd G3 (0,012 g, 0,01 mmol, 0,2 eq), después la mezcla de reacción anterior se agitó a 90 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 10:1, Rf = 0,1) para dar el compuesto del título (0,020 mg, 29 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS: m/z 547,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa F: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometoxi)fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético

La solución de (*R*)-5-(2-(benciloxi)-4-cloro-6-(trifluorometoxi)fenil)-N-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (0,010 mg, 0,02 mmol, 1,0 eq) en TFA (0,5 ml, 6,73 mmol, 368 eq) se agitó a 75 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna 3_Phenomenex Luna C_{18} 75*30 mm*3 um Condición agua (TFA)-MeCN Inicio B 29Final B 49 Tiempo de gradiente(min) 10100 %B Tiempo de espera(min) 2 Caudal(ml/min) 25) para obtener un sólido amarillo. A continuación, el sólido amarillo anterior se volvió a purificar por HPLC preparativa (Columna Waters Xbridge C_{18} 150*50 mm* 10 un Condición agua (NH4HCO3)-MeCN Inicio B 50Final B 80 Tiempo de gradiente(min) 10100 %B Tiempo de espera(min) 2 Caudal (ml/min) 30) para dar el compuesto del título (1,33 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 457,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 115:

3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(2*S*)-2-hidroxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: (2-bromopiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromopiridin-3-amina (10,0 g, 57,8 mmol, 1,0 eq) en THF (200 ml) se le añadió LiHMDS (115,6 ml, 115,6 mmol, 2,0 eq) gota a gota a 0 °C, a continuación, se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después se le añadió lentamente la solución de di-t-butildicarbonato (13,3 g, 60,7 mmol, 1,05 eq) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La solución de reacción anterior se inactivó con cloruro de amonio saturado (500 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para dar el compuesto del título (12,0 g, 70 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 275,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: (2-alilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-bromopiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (5,0 g, 18,31 mmol, 1,0 eq) en MeCN (400 ml) se le añadió 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,15 g, 36,61 mmol, 2,0 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,67 g, 0,92 mmol, 0,05 eq) y CsF (6,95 g, 45,77 mmol, 2,5 eq), a continuación, se agitó a 70 °C durante 2 horas. La solución de reacción anterior se diluyó con agua (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el compuesto del título (3,80 g, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 235,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: (S)-(2-(2,3-dihidroxipropil)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-alilpiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,0 g, 4,27 mmol, 1,0 eq) en *terc*-butanol (40 ml) y agua (40 ml) se le añadió AD-mix-α (8,31 g, 10,67 mmol, 2,5 eq) y metanosulfonamida (406,0 mg, 4,27 mmol, 1,0 eq). Se continuó la agitación a 20 °C durante 4 horas, a continuación, se le añadió otro lote de AD-mix-α (8,31 g, 10,67 mmol, 2,5 eq) y la reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La solución de reacción anterior se inactivó con sulfito de sodio (150 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3).Las fase orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter

de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (600,0 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 269,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: Cloruro de (*S*)-8-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indolizin-4-io

A una solución de (S)-(2-(2,3-dihidroxipropil)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (600,0 mg, 2,24 mmol, 1,0 eq) en DCM (9 ml) se le añadió TEA (250,0 mg, 2,47 mmol, 1,1 eq), a continuación, se le añadió la solución de cloruro de etanosulfonilo (0,2 ml, 2,1 mmol, 0,94 eq) en DCM (3 ml) a 0 °C, después se agitó a 20 °C durante 2 horas. El disolvente de la solución de reacción se eliminó mediante flujo de nitrógeno para obtener un sólido blanco, a continuación, se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (neutral, agua-MeCN).Después, el disolvente se eliminó por liofilización para dar el compuesto del título (300 mg, 47 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS: m/z 251,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: Clorhidrato de ((2*S*)-2-hidroxioctahidroindolizin-8-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de cloruro de (*S*)-8-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indolizin-4-io (300 mg, 1,05 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml) se le añadió PtO_2 (47,5 mg, 0,21 mmol, 0,2 eq), a continuación, se agitó a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de H_2. La mezcla de reacción anterior se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (250 mg, 0,85 mmol, producto crudo) como un sólido amarillo. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 4,71 - 4,42 (m, 2H), 4,19 - 3,93 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 3,35- 3,34 (m, 3H), 2,60 - 2,39 (m, 1H), 2,00 - 1,64 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

Etapa F: Clorhidrato de (2*S*)-8-aminooctahidroindolizin-2-ol

A una solución de clorhidrato de ((2*S*)-2-hidroxioctahidroindolizin-8-il)carbamato de terc-butilo (250,0 mg, 0,85 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió HCl/dioxano (2,19 ml, 8,75 mmol, 10,25 eq) y se continuó la agitación a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción anterior se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (250 mg, producto crudo) como un aceite amarillo. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 4,44 - 4,34 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,97 - 2,95 (m, 2H), 1,86 - 1,63 (m, 4H), 1,58 - 1,42 (m, 2H).

Etapa G: (2*S*)-8-((5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino)octahidroindolizin-2-ol 2,2,2-trifluoroacetato

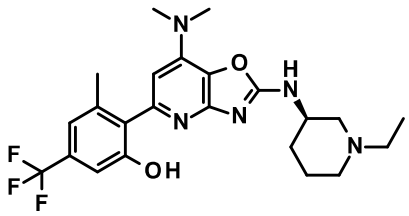
A una solución de clorhidrato de (2*S*)-8-aminooctahidroindolizin-2-ol (250,0 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió DIPEA (836,84 mg, 6,49 mmol, 5,0 eq). Posteriormente se le añadió una solución de 5-bromo-2-clorooxazolo[4,5-b]piridina (272,59 mg, 1,17 mmol, 0,9 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) gota a gota a 0 °C, después la mezcla de reacción anterior se agitó a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción anterior se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %, agua-MeCN), a continuación, se eliminó el disolvente por liofilización para dar el compuesto del título (50,0 mg, 8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 355,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa H: 3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[(2*S*)-2-hidroxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de (2*S*)-8-((5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino)octahidroindolizin-2-ol 2,2,2-trifluoroacetato (20,0 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metilfenil)borónico (7,6 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq), CsF (16,0 mg, 0,11 mmol, 2,46 eq) y XPhos Pd G3 (7,0 mg, 0,01 mmol, 0,19 eq). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 %, agua-MeCN). El disolvente se eliminó por liofilización y sólido amarillo se purificó por HPLC preparativa (Columna YMC Triart C_{18} 150 x 25 mm x 5 µm; condición agua(TFA)-MeCN Inicio B 22 Final B 42 Tiempo de gradiente(min) 10 100 %B Tiempo de espera(min) 2; caudal (ml/min) 25) para dar el compuesto del título (1,93 mg, 8 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS: m/z 406,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 116:

2-[7-(dimetilamino)-2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: (3*R*)-3-[[7-bromo-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)-fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (3*R*)-3-[[5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxido-oxazolo[4,5-b]piridin-4-io-2-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*Ejemplo 103, etapa B*) (580 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) y se le añadió bromuro de oxalilo (0,95 ml, 6,66 mmol, 6,0 eq) con agitación enérgica a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, después se le añadió NaOH 2 N acuoso (2 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó LiCl acuoso 10 % en peso (3 x 50 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-7 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (250 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z 585,1 (^{79}Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: (3*R*)-3-[[7-(dimetilamino)-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)-fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se combinaron dimetilamina (2 M en THF) (2,0 ml, 4,0 mmol, 38,26 eq), RuPhos Pd G3 (26,23 mg, 0,03 mmol, 0,3 eq), (3*R*)-3-[[7-bromo-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)-fenil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (72,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (136,3 mg, 0,42 mmol, 4,0 eq) en un vial sellado. Esto se calentó a 90 °C en un reactor de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó en seco en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-10 % (amoniaco 0,7 N en MeOH)/DCM) para dar el compuesto del título (62,0 mg, 90 % de rendimiento) como una goma marrón. LCMS m/z 550,5 $[M+H]^+$, ESI pos.

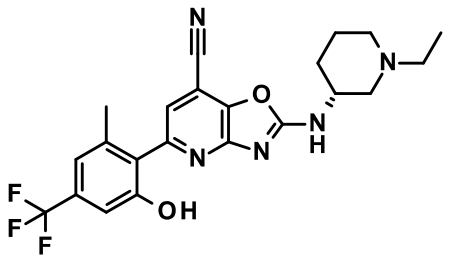
Etapa C: 2-[7-(dimetilamino)-2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

Se disolvió (3*R*)-3-[[7-(dimetilamino)-5-[2-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) se disolvió en DCM (4 ml) y se le añadió tribromuro de boro (1 M en DCM) (0,53 ml, 0,53 mmol, 5,0 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en amoniaco 0,7 N en MeOH (5 ml), después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOH (4 ml) y se le añadió una gota de AcOH, seguido de acetaldehído (0,02 ml, 0,42 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó durante 1 h, después se le añadió STAB (89,62 mg, 0,42 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó durante 1 h, después se le añadió MeOH húmedo (5 ml), y la mezcla se dejó reposar durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó en seco en sílice y se

purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna 4g, 0-15 % (amoniaco 0,7 N en MeOH)/DCM) para dar un sólido naranja (40 mg). Esto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (administrador de muestras Waters 2767, módulo de gradiente binario Waters 2545, organizador de fluidos del sistema Waters, bomba de ACD Waters 515, bomba de relleno Waters 515, detector de matrices de fotodiodos Waters 2998, Waters QDa) en una columna preparativa Waters XBridge BEH C18 ODB, 130 Å, 5 µm, 30 mm X 100 mm, caudal 40 ml min^{-1} que se eluye con 0,3 % de amoníaco en gradiente de agua-MeCN en 12,5 min con UV en todas las longitudes de onda con PDA y detector QDA y ELS. Una bomba de dilución en la columna proporciona 2 ml min^{-1} de metanol en todo el procedimiento, que se incluye en los siguientes porcentajes de MeCN. Información de gradiente: 0,0-0,5 min, 40 % de MeCN; 0,5-10,5 min, subió de 40 % de MeCN a 70 % de MeCN; 10,5-10,6min, subió de 70 % de MeCN a 100 % de MeCN; 10,6-12,5 min, se mantuvo a 100 % de MeCN. Esto proporcionó el compuesto del título (7,2 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 464,5 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 117:

2-[[(3*R*)-1-Etyl-3-piperidil]amino]-5-[2-hidroxi-6-metil-4 (trifluorometil)fenil]-oxazolo[4,5-b]piridin-7-carbonitrilo

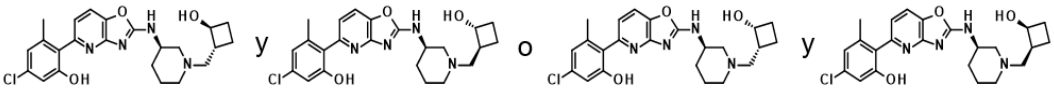


Se suspendieron ferrocianuro de potasio trihidratado (74,3 mg, 0,18 mmol, 4,0 eq), 2-[7-cloro-2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (Ejemplo *101, etapa A*) (25,0 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq), Pd-117 (CAS # 205319-06-8, 23,6 mg, 0,03 mmol, 0,75 eq) y KOAc (8,62 mg, 0,13 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y se le añadió agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (N_2, 5 min), a continuación, se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en 20 % MeOH en DCM (20 ml), después se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa

(administrador de muestras Waters 2767, módulo de gradiente binario Waters 2545, organizador de fluidos del sistema Waters, bomba de ACD Waters 515, bomba de relleno Waters 515, detector de matrices de fotodiodos Waters 2998, Waters QDa) en una columna preparativa Waters XBridge BEH C_{18} ODB, 130 Å, 5 µm, 30 mm X 100 mm, caudal 40 ml min^{-1} que se eluye con 0,3 % de amoníaco en gradiente de agua-MeCN en 12,5 min con UV en todas las longitudes de onda con PDA y detector QDA y ELS. Una bomba de dilución en la columna proporciona 2 ml min^{-1} de metanol en todo el procedimiento, que se incluye en los siguientes porcentajes de MeCN. Información de gradiente: 0,0-0,5 min, 25 % de MeCN; 0,5-10,5 min, subió de 25 % de MeCN a 55 % de MeCN; 10,5-10,6 min, subió de 55 % de MeCN a 100 % de MeCN; 10,6-12,5 min, se mantuvo a 100 % de MeCN. Esto proporcionó el compuesto del título (2,7 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 446,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 118a y 118b:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-[[*rac* *trans*-2-hidroxiciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo-[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol o 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-[[*rac* *cis*-2-hidroxi-ciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol y 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-[[*rac* *trans*-2-hidroxiciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo-[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol o 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-[[*rac* *cis*-2-hidroxi-ciclobutil]metil]-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: 2-[[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]metil]ciclo-butanona

Una solución de metanosulfonato de (2-oxociclobutil)metilo (150 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq) en MeCN (3 ml) se le añadió gota a gota a una suspensión de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina;diclorhidrato (Ejemplo *75, etapa B*) (307 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) y carbonato de cesio (1,11 g, 3,39 mmol, 4,1 eq) en MeCN (5 ml) y se continuó la agitación a t.a. durante la noche (16 h). A continuación, se le añadió carbonato de cesio (270 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) y metanosulfonato de (2-oxociclobutil)metilo (50,0 mg, 0,28 mmol, 0,34 eq) en MeCN (1 ml) y la reacción se agitó durante una hora adicional. La reacción se concentró bajo presión reducida y se cargó en sílice. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (sílice, 40 g,

0-10 % MeOH (NH_3 0,7 M): EtOAc) para dar el compuesto del título (167,0 mg, 52 % de rendimiento) como una goma incolora. LCMS m/z: 379,2; 381,2 (Isótopos br) [M+H]+, ESI pos.

Etapa B: 2-[[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]metil]ciclobutanona

Una solución del mencionado anteriormente 2-[[(3*R*)-3-[(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidil]metil]-ciclobutanone (162 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq), ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (93,0 mg, 0,5 mmol, 1,17 eq) y carbonato de potasio (120,0 mg, 0,87 mmol, 2,03 eq) en 1,4-dioxano (3 ml)) y agua (1 ml) se roció con N_2 durante 10 min. Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (16,0 mg, 0,02 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a t.a. Se le añadió ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (16,0 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq) y carbonato de potasio (30,0 mg, 0,22 mmol, 0,51 eq) seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (6,0 mg, 0,01 mmol, 0,02 eq) después se roció durante 5 min. La reacción se calentó a 90 °C durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida directamente en sílice. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (en sílice, 0-15 % MeOH: EtOAc) para dar el compuesto del título (102 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z 441,3; 443,4 (Isótopos Cl) [M+H]+, ESI pos.

Etapa C: 5-cloro-2-(2-(((3*R*)-1-((2-hidroxiciclobutil)metil)piperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metilfenol

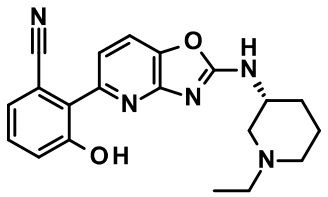
A una solución agitada de 2-[[(3*R*)-3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidil]metil]ciclobutanona (95,0 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (25,0 mg, 0,66 mmol, 3,07 eq) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se inactivó con HCl 1 M (~500 µl) y la reacción se agitó durante 15 min. A continuación, se le añadió MeOH (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h y después a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Waters XBridge BEH C_{18} columna prep ODB, 130 Å, 5 µm, 30 mm X 100 mm, caudal 40 ml min; información de gradiente: 0,0-0,5 min, 25 % de MeCN; 0,5-10,5 min, subió de 25 % de MeCN a 55 % de MeCN; 10,5-10,6 min, subió de 55 % de MeCN a 100 % de MeCN; 10,6-12,5 min, se mantuvo a 100 % de MeCN para dar **118b** (9,57 mg, 10 % de rendimiento) y **118a** (1,81 mg, 1,9 % de rendimiento). LCMS (**118b**) m/z 433,4;

345,4 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ [ppm]: 7,67 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 2H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06 – 2,01 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 2H), 1,81 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,24 – 1,13 (m, 1H).

LCMS (**118a**) m/z 433,4; 345,4 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ [ppm]: 7,67 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,86 – 2,69 (m, 2H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 1H).

Ejemplo 119:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-benzonitrilo



Etapa A: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-benzonitrilo

Una mezcla de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metoxi-benzonitrilo (CAS 3 214360-47-1, 50,0 mg, 0,2 mmol, 1,1 eq), 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (Ejemplo *21, etapa H*) (60,0 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (180,0 mg, 0,55 mmol, 3,0 eq) y XPhosPdG3 (16,0 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq) en MeCN (1,8 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min, después se calentó a 60 °C y se agitó durante ~16 h. Se dejó que la reacción se enfriara ata, después se concentró a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % MeOH(NH3)/DCM) para dar el compuesto del título (23,2 mg, 26 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS m/z: 378,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

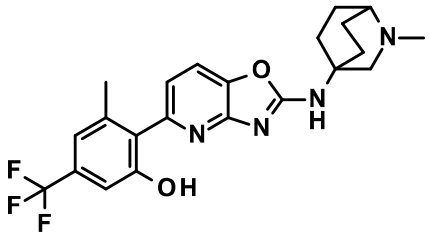
La reacción se repitió una vez más con inicio a partir de 80 mg de 5-bromo-N-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina.

Etapa B: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-benzonitrilo

Se le añadió gota a gota BBr_3 (0,95 ml, 0,95 mmol, 10 eq) a una solución agitada de 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metoxi-benzonitrilo (48,0 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) y yoduro de tetrabutilamonio (120,0 mg, 0,32 mmol, 3,5 eq) en DCM (3 ml) a 0 °C y la reacción se dejó a ta. La reacción se agitó durante otras ~16 h, a continuación, se inactivó mediante la adición gota a gota a una solución agitada de NH_3 en MeOH (50 ml, 7 M) a 0 °C. El disolvente se concentró a vacío, y el residuo resultante se tomó en DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se ajustó a ~pH 12 con NaOH (2 M ac.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se ajustó después a ~pH 7 con HCl (1M a q.) y después se extrajo de nuevo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron a vacío y después se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (cartucho 12 g, 0-10 % MeOH (NH_3 0,7 M) / DCM) para dar el compuesto del título (9,2 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 364,3 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 120:

3-metil-2-[2-[(2-metil-2-azabiciclo[2.2.2]octan-4-il)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 4-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico

A una mezcla de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (150 mg, 0,748 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (0,91 ml) se le añadió éster terc-butílico del ácido 4-amino-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (186,11 mg, 0,822 mmol, 1,10 eq) seguido de trietilamina (84,72 mg, 116,7 µl, 0,837 mmol, 1,12 eq). La solución marrón se agitó a 90 °C durante la noche. Después se añadieron éster terc-butílico del ácido 4-amino-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (64 mg, 0,234 mmol, 0,314 eq) y trietilamina (84,72 mg, 116,7 ul, 0,837 mmol, 1,120 eq) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a 100 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en NMP (0,91 ml). A la reacción se le añadió trietilamina (84,7 mg, 117 µl, 0,837 mmol, 1,12 eq) y se

agitó durante dos horas a 140 °C. Nuevamente, se le añadió trietilamina (117 µl, 0,837 mmol, 1,12 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a t.a, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (~20 ml), y solución ac. de LiCl 10 % (~5 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (~20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (~10 ml) y salmuera (~10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, gradiente 0 - 10 % MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (63 mg, 59 %) como un sólido blanco. LCMS m/z: 379,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 2-azabiciclo[2.2.2]octan-4-il-(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amina

De acuerdo con **GP3** se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 53 % de rendimiento). LCMS m/z: 279,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-metil-2-azabiciclo[2.2.2]octan-4-il)amina

A una mezcla de 2-azabiciclo[2.2.2]octan-4-il-(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amina (30 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (1,16 ml) se le añadió trietilamina (16,77 mg, 23,1 µl, 0,166 mmol, 1,54 eq) y se agitó durante 5 minutos a t.a. A continuación, se le añadió formaldehído, solución acuosa al 37 % (11,6 mg, 10,66 µl, 0,143 mmol, 1,33 eq) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (68,6 mg, 0,324 mmol, 3,01 eq) y se continuó la agitación a t.a. durante 3 horas. Nuevamente, se le añadió formaldehído, solución acuosa al 37 % (11,6 mg, 10,7 µl, 0,14 mmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (~30 ml) y solución sat. ac. de $NaHCO_3$ (~5ml). La capa acuosa se reextrajo dos veces con DCM (~30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, DCM/MeOH gradiente 0 % a 20 % metanol + NH_3 al 1 %) para dar el compuesto del título (19 mg, 60 %) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 293,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

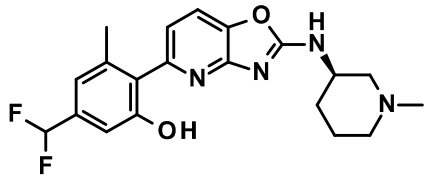
Etapa D: 3-metil-2-[2-[(2-metil-2-azabiciclo[2.2.2]octan-4-il)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol

De acuerdo con **GP2b,** se hicieron reaccionar 5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-(2-metil-2-azabiciclo[2.2.2]octan-4-il)amina (16 mg, 54,7 µmol, 1,0 eq) y 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenol (24 mg, 19,8 µl, 79,4 µmol, 1,45 eq) para

dar el compuesto del título como un sólido amarillo (7,3 mg, 28 % de rendimiento). LCMS m/z: 431,2[M-H]$^-$, ESI neg.

Ejemplo 121:

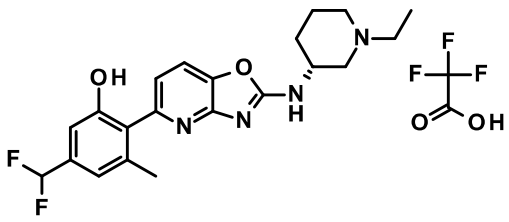
5-(difluorometil)-3-metil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



De forma similar a **GP2a,** se hicieron reaccionar 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético (Ejemplo *30, etapa H*) (143,7 mg, 0,34 mmol, 1,2 eq) y 5-(difluorometil)- 3-metil -2- (4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol (80,0 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq). El crudo purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) y se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; condición: agua (NH_4HCO_3)-MeCN; Inicio B: 29; Final B: 59; Tiempo de gradiente(min): 9; 100 % B Tiempo de espera(min): 2; Caudal (ml/min): 25) para proporcionar el compuesto del título (14,49 mg, 0,04 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 389,3 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 122:

5-(difluorometil)-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético

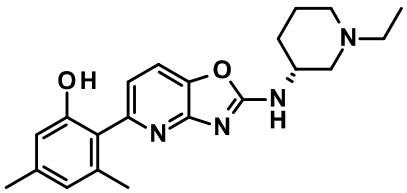


De acuerdo con **GP2a** se hicieron reaccionar 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (Ejemplo *21, etapa H*) (41,2 mg, 0,13 mmol, 1,2 eq) y 5-(difluorometil)-3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (30,0 mg, 0,11

mmol, 1,0 eq). El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condición TFA al 0,1 % agua/ACN, 60 g cartucho C_{18}, detección en 220 nm y 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (4,38 mg, 0,01 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 403,2 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 123:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3,5-dimetil-fenol



Etapa A: 2-Iodo-3,5-dimetil-fenol

A una mezcla de 3,5-dimetilfenol (5,0 g, 40,93 mmol, 1,0 eq, CAS: 108-68-9) en tolueno (100 ml) se le añadió NaH (3,27 g, 81,86 mmol, 2,0 eq 60 %) a 0 °C en atmósfera de N_2, se agitó durante 30 min, después se le añadió I_2 (8,31g, 32,74 mmol, 0,8 eq) y se agitó durante 15,5 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en HCl 1 N (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (1,10 g, 11 %) como un sólido blanco. LCMS: m/z 246,9 [M-H]-, ESI neg.

Etapa B: 1-benciloxi-2-yodo-3,5-dimetil-benceno

A una solución de 2-yodo-3,5-dimetil-fenol (1,1 g, 4,43 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,23g, 8,87 mmol, 2,0 eq) en porciones, seguido de adición gota a gota de bromuro de bencilo (0,79 ml, 6,65 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se detuvo con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el compuesto del título (1,3 g, 87 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,52 (d, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 2H),

7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Etapa C: 2-(2-benciloxi-4,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una mezcla de 1-benciloxi-2-yodo-3,5-dimetil-benceno (650,0 mg, 1,92 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (643,71 mg, 3,46 mmol, 1,8 eq) en THF (7 ml) y se le añadió gota a gota nBuLi (1,15 ml, 2,88 mmol, 1,5 eq) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a -60 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en una solución ac. de NH_4Cl (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 20:1) para dar el compuesto del título (500,0 mg, 1,48 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7,47 (d, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 6,62 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,28 (d, 6H), 1,27 (s, 12H).

Etapa D: Ácido (2-hidroxi-4,6-dimetil-fenil)borónico y 3,5-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Una mezcla de 2-(2-benciloxi-4,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (250,0 mg, 0,74 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (3 ml) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces antes de añadir Pd/C (15 mg) y $Pa(OH)_2$ (15,0 mg) a la mezcla en una porción. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (100,0 mg, 0,4 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 6,49 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,87 (s, 7H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,38 (s, 12H).

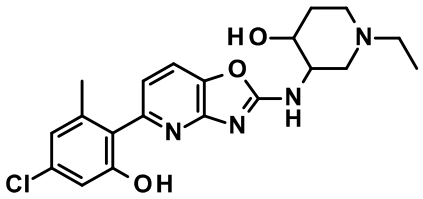
Etapa E: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3,5-dimetil- fenol

Una mezcla de CsF (104,08 mg, 0,75 mmol, 2,5 eq), ácido (2-hidroxi-4,6-dimetil-fenil)borónico (50,0 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq) y 5-bromo-N-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]-piridin-2-amina (97,96 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces y se le añadió Pd(dppf)Cl2 (22,04 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) a la mezcla. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 90 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el residuo se purificó por cromatografía

en columna C18 (20 g, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (5,1 mg, 0,01 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 367,2. [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 124:

3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-4-ol



Etapa A: 3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-4-ol

A una mezcla marrón-naranja oscura de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (300 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y NMP (1,5 ml) se le añadió en agitación 3-amino-1-etil-piperidin-4-ol;clorhidrato (308 mg, 1,7 mmol, 1,2 eq) seguido de trietilamina (359,3 mg, 495 µl, 3,55 mmol, 2,5 eq) a t.a. La solución marrón se agitó a 100 °C durante16 h y después se calentó a 150 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción marrón oscura se le añadió en agitación más 3-amino-1-etil-piperidin-4-ol;clorhidrato (100 mg, 0,553 mmol, 0,4 eq) y trietilamina (72,6 mg, 100 µl, 0,72 mmol, 0,501 eq) a t.a. y la mezcla se calentó a 150 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0 %-90 % DCM:MeOH:NH_4OH (v/v) 110:10:1 en DCM) para dar el compuesto del título (80 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LCMS m/z: 297,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

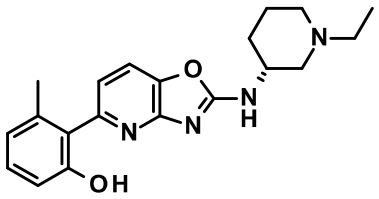
Etapa B: 3-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-4-ol

De acuerdo con **GP2a** se hizo reaccionar 3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-4-ol (80 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq) con ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (79,6 mg, 0,43 mmol, 1,6 eq) para dar el compuesto del título como un

sólido blanco (20 mg, 19 % de rendimiento). LCMS m/z: 401,2; 403,2 (Isótopos Cl) [M-H]-, ESI neg.

Ejemplo 125:

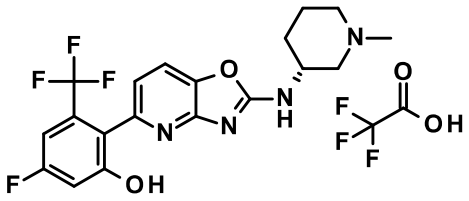
2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



De acuerdo con **GP2a**, se hicieron reaccionar 5-cloro-N-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (Ejemplo *14, etapa 1*) (60 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq) y ácido (2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (52 mg, 0,34 mmol, 1,6 eq) para dar el compuesto del título (26 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido liofilizado amorfo blanco. LCMS m/z: 353,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 126:

5-fluoro-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: 1-(benciloxi)-2-bromo-5-fluoro-3-(trifluorometil)benceno

A una solución de 2-bromo-5-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (500,0 mg, 1,93 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (533,6 mg, 3,86 mmol, 2,0 eq), seguido de la adición de BnBr (495,3 mg, 2,9 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N ac.(20 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

(éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (550,0 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 5,30 (s, 2H).

Etapa B: 2-(2-(benciloxi)-4-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 1-benciloxi-2-bromo-5-fluoro-3-(trifluorometil)benceno (300,0 mg, 0,86 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (319,76 mg, 1,72 mmol, 2,0 eq) en THF (5 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,62 ml, 1,55 mmol, 1,8 eq) a -60 °C, después la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) y se lavó con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (60,0 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7,44-7,36 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 1,28 (s, 12H).

Etapa C: 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenol

A una mezcla de 2-(2-(benciloxi)-4-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (40,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió Pd/C (10,0 mg, 10 %) y la reacción se agitó a t.a. durante 1 h en atmosfera de H_2 a 1100 mmHg. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (30,0 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 305,0 [M-H]-, ESI neg.

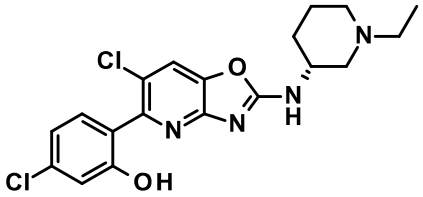
Etapa D: 5-fluoro-2-[2-[[(3R)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético

A una solución de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético (Ejemplo *30, etapa H*) (40,0 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq), 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetra metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenol (25,91 mg, 0,08 mmol, 0,9 eq) y K_2CO_3 (38,95 mg, 0,28 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml)/agua (0,2 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (6,88 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 2 horas a 95 °C. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en

columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (5,23 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 411,1 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 127:

5-cloro-2-[6-cloro-2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol



Etapa A: 6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 6-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (800,0 mg, 3,94 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (8 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (578,75 mg, 4,33 mmol, 1,1 eq), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), luego se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml × 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (710 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 236,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 2-(6-Amino-3-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-5-clorofenol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina (700,0 mg, 2,95 mmol, 1,0 eq), ácido 4-cloro-2-hidroxifenil borónico (558,89 mg, 3,24 mmol, 1,1 eq) y K_2CO_3 (813,54 mg, 5,9 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (215,47 mg, 0,29 mmol, 0,1 eq). La mezcla se evacuó y rellenó con nitrógeno durante tres veces y se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato

de etilo = 10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (600,0 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 284,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa C: 2-Amino-5-cloro-6-(4-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 2-(6-amino-3-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-5-clorofenol (50,0 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) y BBr_3 (439,31 mg, 1,75 mmol, 10,0 eq) se le añadió en DCM (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno, se agitó a -60 °C durante 10 minutos, después se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua helada (2 ml) y se neutralizó mediante $NH_3 \cdot H_2O$. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, NH3·H2O al 0,1 % en agua/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (20,0 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 270,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa D: 5-cloro-2-(6-cloro-2-mercaptooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 2-amino-5-cloro-6-(4-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ol (20,0 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) en DMF (3 ml) se añadió TCDI (19,7 mg, 0,11 mmol, 1,5 eq) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (20,0 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 312,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 5-cloro-2-(2,6-diclorooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol

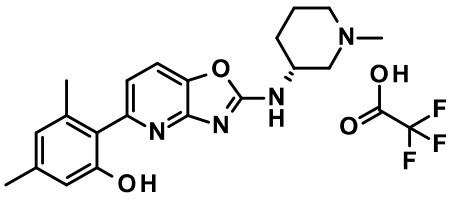
El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 5-cloro-2-(6-cloro-2-mercaptooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol (20,0 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en cloruro de oxalilo (405,32 mg, 3,19 mmol, 50,0 eq) se le añadió DMF (0,47 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (5 ml), después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se lavó con salmuera (15 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (20,0 mg, 0,06 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 316,7 [M+H]+, ESI pos.

Etapa F: 5-cloro-2-[6-cloro-2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. La mezcla de 5-cloro-2-(2,6-diclorooxazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol (20,0 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,5 ml) se le añadió DIEA (16,35 mg, 0,13 mmol, 2,0 eq), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml), después se extrajo con EA (10 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; condición: agua (NH_4HCO_3)-CAN; Inicio B: 41; Final B: 71; Tiempo de gradiente(min): 9; 100 %B Tiempo de espera(min): 2; Caudal(ml/min): 25) para dar el compuesto del título (4,49 mg, 0,01 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 407,1 [M+H]+, ESI pos.

Ejemplo 128:

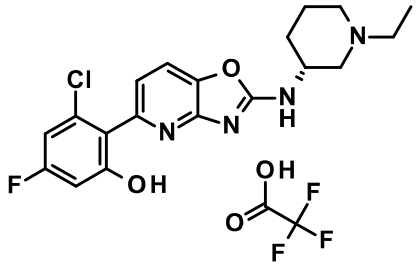
3,5-dimetil-2-[2-[[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético



De acuerdo con **GP2a** se hicieron reaccionar 3,5-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol *(Ejemplo 123, etapa D)* (63,79 mg, 0,26 mmol, 2,0 eq) y 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina (40,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq). El crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % agua/MeCN) para dar el compuesto del título (6,83 mg, 11 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 353,2. $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 129:

3-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-fluoro-fenol;2,2,2-ácido trifluoroacético



Etapa A: 3-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenol y 5-cloro-3-fluoro-2-yodofenol

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 3-cloro-5-fluoro fenol (1,0 g, 6,82 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml) se le añadió NaH (0,55 g, 13,7 mmol, 2,0 eq, 60 %) a 0 °C en atmósfera de N_2, se agitó durante 30 min para obtener una solución amarilla, a continuación, se le añadió yodo (1,73 g, 6,82 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 15,5 h a 25 °C y se obtuvo una mezcla blanca. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (20 ml), después se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (40 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 5/1) para dar una mezcla de 3-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenol y 5-cloro-3-fluoro-2-yodofenol =2:1 (700 mg, 38 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11,26 (br. s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (d, 1H).

Etapa B: 1-cloro-5-fluoro-2-yodo-3-metoxi-benceno y 5-cloro-1-fluoro-2-yodo-3-metoxibenceno

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una solución de 3-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenol (700 mg, 2,57 mmol, 1,0 eq) en DMF (1 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1674,2 mg, 5,14 mmol, 2,0 eq) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 min, a continuación, se le añadió MeI (1094,6 mg, 7,71 mmol, 3,0 eq) a la mezcla y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3), se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó en xNa_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:0 a 10:1) para dar una mezcla de 1-cloro-5-fluoro-2-yodo-3-metoxi-benceno y 5-cloro-1-fluoro-2-yodo-3-metoxibenceno =2:1 (450 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 Hz) δ [ppm]: 7,20 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,87 (s, 3H).

Etapa C: 2-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(4-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 1-cloro-5-fluoro-2-yodo-3-metoxi-benceno (200 mg, 0,7 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (194,9 mg, 1,05 mmol, 1,5 eq) en THF (3 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,42 ml, 0,84 mmol, 1,2 eq) a -78 °C, y se agitó la mezcla a -10 °C durante 30 min para obtener una solución incolora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada ac. de NH_4Cl (5 ml), después se diluyó con agua (5 ml). Después de la extracción con EtOAc (30 ml x 3), la fase orgánica se lavó con salmuera (40 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(4-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano =2:1 (70,0 mg, 35 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 6,74 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

Etapa D: Ácido (2-cloro-4-fluoro-6-hidroxi-fenil)borónico y ácido (4-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (70,0 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq) en DCM (0,5 ml) BBr_3 (612,03 mg, 2,44 mmol, 10,0 eq) se le añadió en atmósfera de nitrógeno para obtener una solución blanca, y se agitó la mezcla a -60 °C durante 10 minutos, a continuación, se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (2 ml) y se neutralizó mediante la adición solución de amoniaco ac. para obtener una solución amarilla. Después de eliminar el disolvente, la solución se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condición $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 % agua/ACN) para proporcionar una mezcla de ácido (2-cloro-4-fluoro-6-hidroxi-fenil)borónico y ácido (4-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico =2:1 (25,0 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 189,0 $[M-H]^-$, ESI neg.

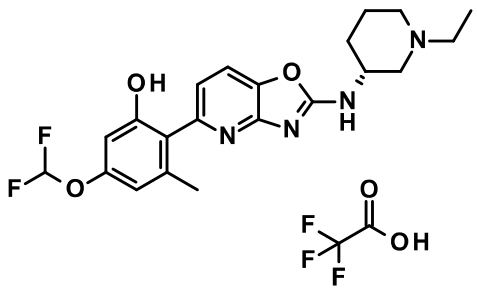
Etapa E: (*R*)-3-cloro-2-(2-((1-etilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-5-fluorofenol 2,2,2-trifluoroacetato y (R)-5-cloro-2-(2-((1-etilpiperidin-3-il)amino)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-fluorofenol 2,2,2-trifluoroacetato

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (Ejemplo *21, etapa H*) (32,3 mg, 0,07 mmol, 0,7 eq), ácido (2-cloro-4-fluoro-6-hidroxi-fenil)borónico y ácido (4-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (20,0 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq 70 %) y K_2CO_3 (29,0 mg, 0,21 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (7,68 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) para obtener una mezcla roja, después se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2 para obtener una solución marrón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 ml) y después se diluyó con MeOH (2 ml) para obtener una solución marrón. La solución se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (cartucho C_{18}, condición TFA al 0,1 % agua/ACN) para proporcionar 3-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-fluoro-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,51 mg, 4,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 391,1 $[M+H]^+$, ESI pos. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,79 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,63 (d, 1H),4,20-4,14(m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,26-3,24(m, 2H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,76-1,6 0 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 3H).

Se obtuvo 5-cloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-fluoro-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,5 mg, 2,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 391,1 $[M+H]^+$, ESI pos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 (br. s, 0,45 H), 9,45 (br. s, 0,30 H), 9,03 (br. s, 0,38 H), 7,92 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,33-3,23(m, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H),2,88-2,68 (m, 1H), 2,18-2,10(m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 1H),1,58-1,50 (m, 1H). 1,39-1,36 (m, 3H).

Ejemplo 130:

5-(difluorometoxi)-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 3-(difluorometoxi)-5-metilfenol

A una solución de orcinol (CAS # 504-15-4, 5,00 g, 40,3 mmol, 1,0 eq) en DMF (150 ml) y agua (25 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2,62 g, 80,6 mmol, 2,0 eq), seguido de 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de sodio (CAS # 1895-39-2, 7417,6 mg, 48,3 mmol, 1,2 eq), a 25 °C después se agitó durante 15 min, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (pH~5), se extrajo con EtOAc (100 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 6:1) para dar el compuesto del título (1,70 g, 24 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz,) δ [ppm]: 6,66 -6,29 (m, 4H), 4,79 (br s, 1H), 2,31 (s, 3H).

Etapa B: 5-(difluorometoxi)-2-yodo-3-metilfenol

A una solución de 3-(difluorometoxi)-5-metil-fenol (390 mg, 2,24 mmol, 1,0 eq) en tolueno (4 ml) se le añadió NaH (179,2 mg, 4,48 mmol, 2,0 eq 60 %). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se le añadió una solución de yodo (397,9 mg, 1,57 mmol, 0,7 eq) en tolueno (4 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (pH~4), se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml x 2), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1, Rf = 0,5) para dar el compuesto del título (250 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 298,8 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa C: 1-(benciloxi)-5-(difluorometoxi)-2-yodo-3-metilbenceno

A una solución de 5-(difluorometoxi)-2-yodo-3-metil-fenol (250,0 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (230,3 mg, 1,67 mmol, 2,0 eq), seguido de adición gota a gota de bromuro de bencilo (0,15 ml, 1,25 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml × 3), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:0 a 20:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa D: 2-(2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 1-benciloxi-5-(difluorometoxi)-2-yodo-3-metil-benceno (230 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (219,4 mg, 1,18 mmol, 2,0 eq) en THF (5 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,46 ml, 1,15 mmol, 1,95 eq) gota a gota a -60 °C y se continuó la agitación a -60 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con una solución sat. ac. de NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (240 mg, 0,62 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz,) δ [ppm]: 7,46 (d, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 6,64-6,27 (m, 3H), 5,00(s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

Etapa E: 5-(difluorometoxi)-3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Una solución de 2-[2-benciloxi-4-(difluorometoxi)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (160,0 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (6 ml) y metanol (2 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces, a continuación, se le añadió Pd/C (60 mg) y la mezcla se desgasificó y purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h en atmósfera de hidrógeno (15 psi). Después, la mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con MeOH (20 ml x 2), y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 0:1) para dar el compuesto del título (120,0 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 301,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

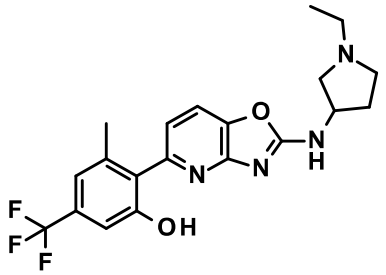
Etapa F: 5-(difluorometoxi)-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una mezcla de 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (Ejemplo *21, etapa H*) (30,0 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq), 5-(difluorometoxi)-3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (30,1 mg, 0,1 mmol, 1,47 eq) y K_2CO_3 (47,14 mg, 0,34 mmol, 5,0 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se desgasificó y purgó con atmósfera de nitrógeno tres veces. A continuación, se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (4,99 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces. Después, se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con MeOH (20 ml) y EtOAc (20 ml), se filtró

y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condición TFA al 0,1 %/MeCN) para dar el compuesto del título (19,3 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 419,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 131:

2-[2-[(1-etilpirrolidin-3-il)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxílico

De acuerdo con **GP1**, se hicieron reaccionar 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-*b*]piridina (150 mg, 0,748 mmol, 1,0 eq) y éster terc-butílico del ácido 3-aminopirrolidin-1-carboxílico (155 mg, 0,83 mmol, 1,1 eq) para dar el compuesto del título (265 mg, 94 %) como un sólido marrón. LCMS m/z: 383,1 $[M+H\text{-}tBu]^+$, ESI pos.

Etapa B: (5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-pirrolidin-3-il-amina

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[(5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxílico (262 mg, 0,7 mmol, 1,0 eq) en MeOH (2,5 ml) y se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1,57 ml, 6,26 mmol, 9,0 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a t.a. durante 2 h. Se eliminó el disolvente y el crudo se tomó en acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). LC-MS mostró que el producto estaba en la capa acuosa. Se le añadió a la capa acuosa NaOH 1 N (5 ml) (pH 10). Precipitó un sólido marrón claro. La fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM / MeOH con NH_3 al 1 % 0-10 % MeOH)

para dar el compuesto del título (54 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z: 239,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: (5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-(1-etilpirrolidin-3-il)amina

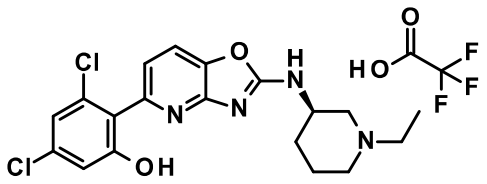
De acuerdo con **GP4** (5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-pirrolidin-3-il-amina;clorhidrato (50 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) y acetaldehído (13,4 mg, 15,19 µL, 0,3 mmol, 2,0 eq) para dar el compuesto del título (11 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z: 267,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 2-[2-[(1-etilpirrolidin-3-il)amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

De acuerdo con **GP2b** se hicieron reaccionar (5-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-(1-etilpirrolidin-3-il)amina (10 mg, 0,037 mmol, 1,0 eq) y ácido [2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (12 mg, 0,054 mmol, 1,45 eq) para dar el compuesto del título (8,5 mg, 50 %) como un sólido amarillo. LCMS m/z: 407,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 132:

3,5-dicloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 3,5-dicloro-2-yodofenol

Se configuró un reactor de 100 ml en atmósfera inerte. Se disolvió (3,11 g, 12,3 mmol, 1,0 eq) yodo en tolueno (10 ml) y se agitó hasta su disolución completa (0,5 h) a 25 °C, se alimentó tolueno (5 ml) en el reactor seguido de la adición de NaH (982 mg, 24,5 mmol, 2,0 eq 60 %). La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se le añadió una solución de 3,5-diclorofenol (2,0 g, 12,27 mmol, 1,0 eq) en tolueno (8 ml) durante 0,5 h manteniendo la temperatura interna < 10 °C. Después de finalizada la adición, se continuó la agitación durante 4 h. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N ac (10 ml) manteniendo la temperatura interna < 15 °C. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (1,4 g, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 286,7 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa B: 1,5-dicloro-2-yodo-3-metoxibenceno

Se configuró un reactor de 100 ml en atmósfera inerte. A una mezcla de 3,5-dicloro-2-yodo-fenol (1,4 g, 4,85 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (2,37 g, 7,27 mmol, 1,5 eq) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota MeI (1375,7 mg, 9,69 mmol, 2,0 eq), en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, después se agitó la mezcla a 50 °C durante 4 h. La reacción se inactivó posteriormente mediante la adición de HCl 1 N (10 ml) manteniendo la temperatura interna < 15 °C. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (1,0 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 7,14 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Etapa C: 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una mezcla de 1,5-dicloro-2-yodo-3-metoxi-benceno (500,0 mg, 1,65 mmol, 1,0 eq), 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (552,8 mg, 2,97 mmol, 1,8 eq), en THF seco (10 ml) se le añadió gota a gota *n*BuLi (1,19 ml, 2,97 mmol, 1,8 eq) en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante -70 °C a 30 min, La mezcla se vertió en solución sat. ac. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 20/1) para dar el compuesto del título (270,0 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Etapa D: Ácido (2,4-dicloro-6-hidroxifenil)borónico

A una solución de 2-(2,4-dicloro-6-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (270 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (2,30 g, 17,8 mmol, 20,0 eq) en atmósfera de nitrógeno a -60 °C y después se agitó la mezcla a 25 °C

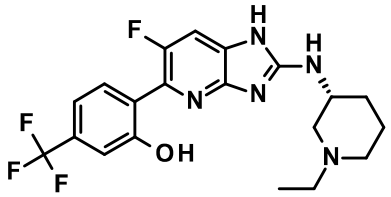
durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml agua a 0 °C, el pH se ajustó a 8 mediante la adición de solución ac. de NaOH 1 N. La mezcla se lavó con DCM (10 ml x 3) y posteriormente se acidificó con solución ac. de HCl 1 N a pH=4 y se formó un precipitado blanco. Se recogió por filtración y se secó al aire para dar el compuesto del título (0,8 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco LCMS: m/z 203,9, $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa E: 3,5-dicloro-2-[2-[[(3R)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una solución de ácido (2,4-dicloro-6-hidroxifenil)borónico (353,15 mg, 0,340 mmol, 3 eq), 5-bromo-*N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (Ejemplo *21, etapa H*) (50,0 mg, 0,110 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (78,55 mg, 0,570 mmol, 5 eq) en 1,4-dioxano (2 ml)/agua (0,2 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (8,32 mg, 0,010 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar a t.a. se añadieron EtOAc (40 ml) y agua (40 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 5). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (7,95 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 407,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 133:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: 2,6-dicloro-3-fluoro-5-nitropiridina

A una solución de H_2SO_4 (21,3 g, 216,9 mmol, 4,0 eq) se le añadió 2,6-dicloro-3-fluoro-piridina (CAS # 52208-50-1, 9,0 g, 54,2 mmol, 1,0 eq) a 0 °C para obtener una solución amarillo clara. Después, se le añadió ácido nítrico fumante (26,3 g, 271,1 mmol, 5,0 eq) a

la mezcla a 0 °C para obtener un solución amarilla, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora, después se agitó la mezcla a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de agua helada, a continuación, se extrajo con EtOAc (200 ml x 3), se lavó con salmuera (200 ml x 2), se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para obtener el compuesto del título (5,40 g, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-δ_6, 400 MHz) δ [ppm]: 8,97 (d, 1H).

Etapa B: 2-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-nitropiridina

A una solución de 2,6-dicloro-3-fluoro-5-nitro-piridina (450 mg, 2,13 mmol, 1,0 eq), ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)-fenilborónico (516,1 mg, 2,35 mmol, 1,1 eq; CAS: 312936-89-3), CsF (991,8 mg, 6,4 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) / agua (1 ml) en atmósfera de N_2 a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a t.a., se añadieron EtOAc (40 ml) y agua (40 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 5). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (TFA al 0,1 %)-MeCN) para dar el compuesto del título (300 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 8,50-8,47 (m, 1H), 7,66-7,47 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Etapa C: 5-fluoro-6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-nitropiridin-2-amina

Una solución de 2-cloro-5-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-nitro-piridina (250,0 mg, 0,71 mmol, 1,0 eq) y NH_3/MeOH (2,04 ml, 14,26 mmol, 20,0 eq) se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (150,0 mg, 0,45 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 331,8, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa D: 5-fluoro-6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piridin-2,3-diamina

A una solución de 5-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-nitro-piridin-2-amina (770 mg, 2,32 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml) se le añadió Pd/C (50,0 mg, 10 %) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. Se agitó la mezcla bajo un balón de H_2 durante 2 h a 20 °C. La mezcla de reacción se

filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (10 ml x 5). Los filtrados combinados se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título (600,0 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 302,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 6-fluoro-5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ol

A una solución de 5-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piridin-2,3-diamina (600,0 mg, 1,99 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) se le añadió CDI (580,8 mg, 3,59 mmol, 1,8 eq), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para obtener el compuesto del título (500 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 328,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa F: 2-cloro-6-fluoro-5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 6-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ol (500 mg, 1,53 mmol, 1,0 eq) y $POCl_3$ (9,37 g, 61,12 mmol, 40,0 eq) se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para obtener el compuesto del título (150 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 346,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa G: *N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]-6-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una solución de 2-cloro-6-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina (150,0 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq) y (3*R*)-1-etilpiperidin-3-amina (556,38 mg, 4,34 mmol, 10,0 eq), DIEA (111,95 mg, 0,87 mmol, 2,0 eq) en NMP (3 ml) se agitó a 130 °C durante 32 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó en un sistema de cromatografía ultrarrápida automatizado (ACN-TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (85,0 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 438,2 [M+H]+, ESI pos.

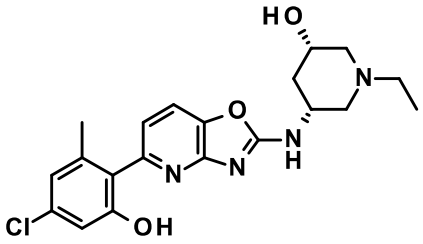
Etapa H: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-6-fluoro-1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol

A una solución de *N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]-6-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)-fenil]-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (85,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) en

DCM (1 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (0,4 g, 3,08 mmol, 20 eq) en atmósfera de N_2 a -60 °C, y después se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (20 ml) a -60 °C. Después, la mezcla se inactivó con solución ac. de amoniaco (a pH~8). Se filtró el precipitado y el filtrado se concentró a vacío para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (ACN-$NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (15,5 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 424,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 134:

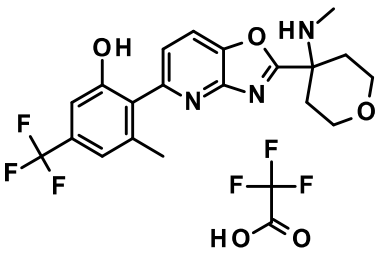
(3*S*,5*R*)-5-[[5-(4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-etil-piperidin-3-ol



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido liofilizado amorfo blanquecino, usando una química similar a la descrita en **Ejemplo 28** (etapa 4) con inicio a partir de (3*S*,5*R*)-5-[(5-clorooxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino]-1-etil-piperidin-3-ol (*Ejemplo 28, etapa 3*) y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*). LCMS: m/z 401,1; 403,1 (Isótopos Cl) [M-H]-, ESI neg.

Ejemplo 135:

3-metil-2-[2-[4-(metilamino)tetrahidropiran-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: (4-((6-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de DIEA (1,05 g, 8,15 mmol, 2,0 eq), ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico (1,00 g, 4,08 mmol, 1,0 eq), HOBt (825,6 mg, 6,12 mmol, 1,5 eq) y EDCI (1,22 g, 6,12 mmol, 1,5 eq) en DMF (10 ml) se le añadió 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (770,6 mg, 4,08 mmol, 1,0 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (800 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido rosa. LCMS: m/z 418,0, $[M+2+H]^+$ (Isótopo Br), ESI pos.

Etapa B: (4-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de DIAD (194,3 mg, 0,96 mmol, 2,0 eq) y PPh_3 (252 mg, 0,96 mmol, 2,0 eq) en THF (3 ml) se le añadió (4-((6-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)carbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (C18, TFA al 0,1 % en agua-MeCN) para dar el compuesto del título (60,0 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido rosa. LCMS: m/z 400,0, $[M+2+H]^+$ (Isótopo Br), ESI pos.

Etapa C: (4-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de (4-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (150,0 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) se le añadió *t*-BuOK/THF (0,56 ml, 0,56 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de MeI (53,1 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas y a continuación, se concentró bajo presión reducida

para dar el compuesto del título (100,0 mg, 0,24 mmol, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 414,0, $[M+2+H]^+$ (Isótopo Br), ESI pos.

Etapa D: 4-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-amina

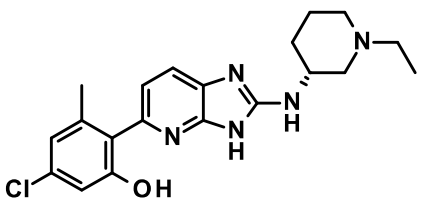
El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una mezcla de (4-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (44,24 mg, 0,39 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h después se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (80,0 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 312,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa E: 3-metil-2-[2-[4-(metilamino)tetrahidropiran-4-il]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-5-(trifluorometil)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético

El aparato se secó por calentamiento con una pistola de calentamiento a vacío. A una solución de 4-(5-bromooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;ácido 2,2,2 trifluoroacético (70,0 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq), ácido [2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (54,19 mg, 0,25 mmol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió K_2CO_3 (68,0 mg, 0,49 mmol, 3,0 eq), a continuación, se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (18,0 mg, 0,02 mmol, 0,15 eq) a la mezcla a 25 °C. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y se purificó por cromatografía en columna C18 (TFA al 0,1 % agua-MeCN) y se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C_{18} 150 x 25 mm x 10 µm; condición: agua (TFA)-CAN; Inicio B: 25; Final B: 55; Tiempo de gradiente(min): 11; 100 %B Tiempo de espera(min): 2; Caudal(ml/min): 25) para dar el compuesto del título (4,86 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 408,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 136:

5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol



Etapa A: (5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amina

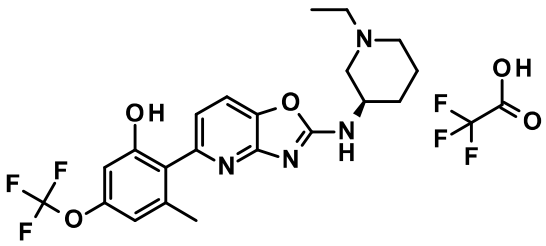
A una mezcla de [(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amina; diclorhidrato (259,6 mg, 1,29 mmol, 3,0 eq) en *N*-metil-2-pirrolidinona (1 ml) se le añadió *N,N*-diisopropil etilamina (500,36 mg, 676 µl, 3,87 mmol, 9,0 eq). Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente se le añadió 5-bromo-2-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridina (CAS # 1260669-88-2, 100 mg, 0,430 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un baño de aceite durante 16 horas. Después, se le añadió más [(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amina; diclorhidrato (259,6 mg, 1,29 mmol, 3,0 eq) y se continuó la agitación a 150 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se extrajo con TBME (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-80 % DCM/MeOH/NH_4OH 110:10:1 en DCM) para dar el compuesto del título (96 mg, 63 %) como una espuma marrón clara. LCMS: m/z 324,1; 326,1 (Isótopos Br) $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa B: 5-cloro-2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-fenol

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma marrón clara (48 mg, 40 %), usando una química similar a la descrita en **Ejemplo 18** (etapa 3) con inicio a partir de (5-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amina y ácido (4-cloro-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (*CAS # 1207961-50-9*). LCMS: m/z 386,2; 388,3 (Isótopos Cl) $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 137:

2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa A: 3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina

Una mezcla de 3-bromo-5-(trifluorometoxi)anilina (6,8 g, 26,56 mmol, 1,0 eq), trimetilboroxina (11,38 ml, 39,84 mmol, 1,5 eq) y K_2CO_3 (7,33 g, 53,12 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (400 ml) y agua (80 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces y se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,97 g, 1,33 mmol, 0,05 eq) a la mezcla. Se agitó la mezcla a 100 ºC durante 12 h. Después, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =100:1 a 5/1) para dar el compuesto del título (5,0 g, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 6,42 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

Etapa B: 3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol

A una mezcla de 3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (5,0 g, 26,2 mmol, 1,0 eq) en H_2SO_4 (10 ml)/agua (10 ml) se le añadió $NaNO_2$ (3,61 g, 52,3 mmol, 2,0 eq) y se purgó con nitrógeno tres veces. Se agitó la mezcla a 80 ºC durante 3 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =100:1 a 5/1) para dar el compuesto del título (1,4 g, 23 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ [ppm]: 6,62 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,32 (s, 3H). LCMS: m/z 191,0, $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa C: 2,6-Diyodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol

A una mezcla de 3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol (1,40 g, 7,29 mmol, 1,00 eq) en tolueno (20 ml) se le añadió NaH (583 mg, 14,6 mmol, 2,0 eq, 60 %) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno, se agitó durante 30 min, a continuación, se le añadió yodo (1849,4 mg, 7,29 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 15,5 h a 25 °C. La mezcla se vertió en HCl 1 N ac. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 10/1) para dar el compuesto del título (2,0 g, 62 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: m/z 442,8, $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa D: 2-Yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol

A una solución de *N*-[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]carbamato de bencilo (10,0 g, 38,12 mmol, 1 eq) en metanol (100 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 10 %) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. Se agitó la mezcla bajo balón de H_2 a 20 °C durante 2 h. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (100 ml x 5). Los filtrados combinados se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título (1400,0 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 316,9, $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa E: 1-(benciloxi)-2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)benceno

A una solución de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol (1,4 g, 1,36 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (376,6 mg, 2,73 mmol, 2,0 eq) en DMF (20 ml) se le añadió BnBr (350,11 mg, 2,05 mmol, 1,5 eq) en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (10 ml) manteniendo la temperatura interno < 15 °C. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 10/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7,53-7,51 (m, 2H), 7,37-7,32(m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Etapa F: 2-(2-(benciloxi)-6-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una mezcla de *n*BuLi (0,53 ml, 1,32 mmol, 1,8 eq) y 1-benciloxi-2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)benceno (300,0 mg, 0,74 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (205,14 mg, 1,1 mmol, 1,5 eq) en atmósfera de nitrógeno y se continuó la agitación a -70 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en solución sat. ac. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 10/1) para dar el compuesto del título (110,0 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7,48-7,46 (m, 2H), 7,37-7,32(m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,02(s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

Etapa G: 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5(trifluorometoxi)fenol

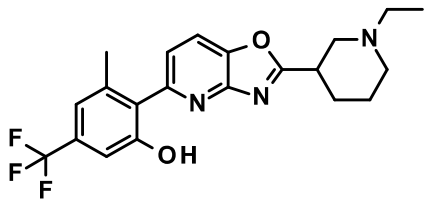
A una solución de 2-[2-benciloxi-6-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (2 ml)/metanol (2 ml) se le añadió Pd/C (10,0 mg, 10 %) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. Se agitó la mezcla en atmósfera de H_2 a 20 °C durante 2 h. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (10 ml x 5). Los filtrados combinados se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título (60,0 mg, 0,19 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

Etapa H: 2-[2-[[(3*R*)-1-etil-3-piperidil]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenol;ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una mezcla de 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenol (20,0 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq), 5-bromo-N-[(3R)-1-etil-3-piperidil]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (Ejemplo *21, etapa H*) (33,1 mg, 0,08 mmol, 1,2 eq) y K_2CO_3 (34,7 mg, 0,25 mmol, 4,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml)/agua (0,2 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (2,3 mg, 0,0 mmol, 0,05 eq) en atmósfera de nitrógeno y se continuó la agitación a 95 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, condición TFA al 0,1 % en agua/MeCN) para dar el compuesto del título (12,3 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 437,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 138:

2-[2-(1-etil-3-piperidil)oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)fenol



Etapa A: 5-bromo-2-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridina

La mezcla de 2-amino-6-bromopiridin-3-ol (100 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) y ácido 1-etilpiperidin-3-carboxílico (83,2 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) en PPA (1,0 ml) se agitó a 150 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó

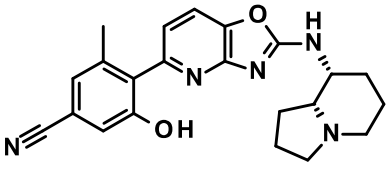
con agua helada (150 ml), a continuación, se trató con carbonato de sodio saturado para ajustar el pH a aproximadamente 10 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm Condición agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN Inicio B 5 Final B 35 Tiempo de gradiente (min) 9100 %B Tiempo de espera(min) 2 Caudal(ml/min) 25) para dar el compuesto del título (10 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 312,0 $[M+2+H]^+$ (Isótopos Br), ESI pos.

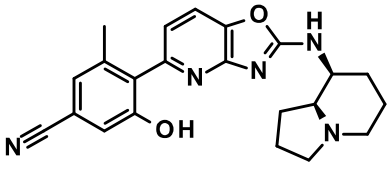
Etapa B: 2-[2-(1-etil-3-piperidil)oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-metil-5-(trifluorometil)-fenol

A una solución de 5-bromo-2-(1-etilpiperidin-3-il)oxazolo[4,5-b]piridina (10,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió ácido (2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico (14,2 mg, 0,06 mmol, 2,0 eq), Na_2CO_3 (10,3 mg, 0,1 mmol, 3,0 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (4,72 mg, 0,01 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción anterior se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (C_{18}, $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 % en agua-MeCN) para dar el compuesto del título (7,97 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 406,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 139a y 139b:

4-[2-[[(8*S*,8a*S*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[[(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y 4-[2-[[(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[[(8*S*,8a*S*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo





Etapa A: *N*-[*rel*-(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]-5-bromo-oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina

A una mezcla de *rel*-(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-amina;diclorhidrato disponible comercialmente (603 mg, 2,83 mmol, 1,1 eq), DIEA (1,66 g, 12,9 mmol, 5,0 eq) en DMF (10 ml) se le añadió 5-bromo-2-cloro-oxazolo[4,5-*b*]piridina (600 mg, 2,57 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (TFA al 0,1 %)-MeCN) para dar el compuesto del título (700 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 339,1, $[M+H]^+$ ESI pos.

Etapa B: 3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[*rel*-(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo

A una mezcla de ácido (4-ciano-2-hidroxi-6-metil-fenil)borónico (Ejemplo *25, etapa D*) (661,3 mg, 3,74 mmol, 1,8 eq), CsF (1,26 g, 8,3 mmol, 4,0 eq), *N*-[*rel*-(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]-5-bromo-oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina (700 mg, 2,08 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml)/agua (4 ml) se le añadió XPhos Pd G3 (175,9 mg, 0,21 mmol, 0,1 eq) y se agitó durante 2 h a 95 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (TFA al 0,1 %)-MeCN) para dar el compuesto del título (400 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 390,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa C: 4-[2-[[(8*S*,8a*S*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[[(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y 4-[2-[[(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o 4-[2-[[(8*S*,8a*S*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo-[4,5-b]piridin-5-il]-3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

Los compuestos del título se obtuvieron después de la separación quiral del mencionado anteriormente 3-hidroxi-5-metil-4-[2-[[*rel*-(8*R*,8a*R*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroindolizin-8-il]amino]oxazolo[4,5-b]piridin-5-il]benzonitrilo (400 mg, 1,03 mmol, 1,0 eq) por separación por SFC. (Instrumento : ACSWH-PREP-SFC-C, Procedimiento Columna : DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm x 10 µm). Enantiómero 1 (**139a**): (111,4 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7,66 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,14 - 2,12 (m, 3H), 2,10-2,09 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 2H), 1,86 - 1,66 (m, 5H), 1,45 - 1,31 (m, 1H). LCMS: m/z 390,4, $(M+H)^+$ (ESI+) y Enantiómero 2 (**139b)** (112,3 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ [ppm]:

7,67 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,14 - 2,12 (m, 3H), 2,10-2,09 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 2H), 1,86 -1,66 (m, 5H), 1,45 - 1,31 (m, 1H). LCMS: m/z 390,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula I puede usarse de manera conocida per se como el ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

Por comprimido

Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

Ejemplo B

Un compuesto de fórmula I puede usarse de manera conocida per se como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

Por cápsula

Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg