



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016016158-0 B1



(22) Data do Depósito: 12/01/2015

(45) Data de Concessão: 13/12/2022

(54) Título: DERIVADOS DE HETEROCICLILA BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE IRAK4, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/454; A61K 31/428; C07D 413/14.

(30) Prioridade Unionista: 13/01/2014 IN 158/CHE/2014; 20/06/2014 IN 3000/CHE/2014.

(73) Titular(es): AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED.

(72) Inventor(es): VENKATESHWAR RAO GUMMADI; SUSANTA SAMAJDAR.

(86) Pedido PCT: PCT IB2015050217 de 12/01/2015

(87) Publicação PCT: WO 2015/104688 de 16/07/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/07/2016

(57) Resumo: DERIVADOS DE HETEROCICLILA BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE IRAK4. A presente invenção fornece compostos inibidores de enzima quinase de heterociclila bicíclicos de fórmula (I), os quais são terapeuticamente úteis como inibidores de quinase, particularmente inibidores de IRAK4. (I) em que A, Y, Z, X1, X2, X3, R1, R3, 'm', 'n' e 'p' têm os significados fornecidos no relatório descritivo e sais farmacêuticamente aceitáveis ou estereoisômeros dos mesmos que são úteis no tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios, em particular seu uso em doenças ou distúrbios mediados pela enzima quinase, particularmente a enzima IRAK4. A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um dos compostos de fórmula (I) junto com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável para esta finalidade.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE HETEROCICLILA BICÍCLICOS COMO INIBIDORES DE IRAK4, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS**".

[001] O presente Pedido reivindica o benefício dos Pedidos Provisórios Indianos 158/CHE/2014 depositado em 13 de Janeiro de 2014 e 3000/CHE/2014 depositado em 20 de Junho de 2014, os quais são aqui incorporados por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere a compostos úteis para o tratamento de câncer e doenças inflamatórias associadas à quinase associada ao receptor de interleucina-1 (IRAK) e, mais particularmente, compostos que modulam a função de IRAK-4. A invenção também fornece composições farmacêuticamente aceitáveis que compreendem os compostos da presente invenção e métodos de uso das ditas composições no tratamento de doenças associadas à IRAK-4.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] A Quinase-4 Associada ao Receptor de Interleucina-1 (IL-1) (IRAK-4) é uma enzima quinase de serina/treonina que desempenha um papel essencial na transdução de sinal por receptores Toll/IL-1 (TIRs). Diversas enzimas IRAK são componentes-chave nas vias de transdução de sinal mediadas pelo receptor de interleucina-1 (IL-1R) e receptores Toll-like (TLR) (Janssens, S. *et al.*, Mol. Cell. 11, 2003, 293-302) . Há quatro membros na família IRAK em mamíferos: IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M e IRAK-4. Estas proteínas são caracterizadas por um domínio de morte N-terminal típico que media a interação com proteínas adaptadoras da família MyD88 e um domínio de quinase localizado centralmente. Foi mostrado que as proteínas IRAK, bem como MyD88, desempenham um papel na transdução de outros sinais que não aqueles provenientes de receptores de IL-1R, incluindo sinais desencadeados por ativação de receptores de IL-18 (Kanakaraj, *et al.* J.

Exp. Med. 189 (7): 1999, 1129-1138) e receptores de LPS (Yang, *et al.*, J. Immunol. 163, 1999, 639-643). Dos quatro membros da família IRAK em mamíferos, IRAK-4 é considerada como sendo a "IRAK mestre". Sob condições de superexpressão, todas as IRAKs podem mediar a ativação de cascatas de sinalização ao fator nuclear- κ B (NF- κ B) e proteína quinase ativada por mitógeno induzida por estresse (MAPK). No entanto, foi mostrado que apenas a IRAK-1 e IRAK-4 têm atividade de quinase ativa. Enquanto que a atividade de quinase da IRAK-1 poderia ser dispensável para sua função em ativação de NF- κ B induzida por IL-1 (Kanakaraj *et al.*, J. Exp. Med. 187 (12), 1998, 2073-2079) e (Xiaoxia Li, *et al.*, Mol. Cell Biol. 19 (7), 1999, 4643-4652), a IRAK-4 requer sua atividade de quinase para transdução de sinal (Li, S. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99 (8), 2002, 5567-5572) e (Lye, E. *et al.*, J. Biol. Chem. 279 (39); 2004, 40653-8). Dado o papel central da IRAK4 em sinalização a Toll/IL-1R e proteção imune, inibidores de IRAK4 foram implicados como agentes terapêuticos valiosos em doenças inflamatórias, sepsia e doenças autoimunes (Wietek C., *et al.*, Mol. Interv. 2:2002, 212-215).

[004] Camundongos que carecem de IRAK-4 são viáveis e mostram anulação completa da produção de citocinas inflamatórias em resposta à IL-1, IL-18 ou LPS (Suzuki *et al.*, Nature, 416 (6882), 2002, 750-756). Similarmente, pacientes humanos que carecem de IRAK-4 são gravemente imunocomprometidos e não são sensíveis a estas citocinas (Medvedev *et al.*, J. Exp. Med., 198 (4), 2003, 521-531 e Picard *et al.*, Science 299 (5615), 2003, 2076-2079). Camundongos *knock-in* que contêm IRAK4 inativa eram completamente resistentes a choque induzido por lipopolissacarídeo e CpG (Kim T.W. *et al.*, J. Exp. Med. 204: 2007, 1025 -36) e (Kawagoe T., *et al.* J. Exp. Med. 204 (5): 2007, 1013-1024) e foi ilustrado que a atividade de quinase IRAK4 é essencial para a produção de citocinas, ativação de MAPK e indução

de genes regulados por NF- κ B em resposta a ligantes de TLR (Koziczak-Holbro M., *et al.*, J. Biol. Chem.; 282 (18): 2007; 13552-13560). Inativação de quinase IRAK4 (IRAK4 KI) em camundongos leva à resistência a EAE em virtude de uma redução na infiltração de células inflamatórias no SNC e produção de IL-17 mediada por células T CD4+ específicas para antígeno (Kirk, A. *et al.* The Journal of Immunology, 183 (1), 2009, 568-577).

[005] As estruturas de cristal revelaram que a IRAK-4 contém aspectos estruturais característicos tanto de quinases de serina/treonina quanto tirosina, bem como novos atributos adicionais, incluindo o resíduo "guardião" de tirosina único. Análise estrutural de IRAK-4 revelou a similaridade subjacente com a família de quinase; a ranhura de ligação a ATP em sanduíche entre um arranjo bilobal. O lobo N-terminal consiste essencialmente em uma beta-folha antiparalela torcida de cinco fitas e uma hélice-alfa e o lobo C-terminal maior é predominantemente alfa-helicoidal. No entanto, a estrutura revela algumas características únicas para a quinase IRAK-4, incluindo uma alfa-hélice adicional a partir da extensão N-terminal no lobo N-terminal, um loop mais longo entre as hélices alfa-D e alfa-E e uma hélice alfa-G significativamente movida, bem como seus loops adjacentes. O sítio de ligação a ATP em IRAK-4 não tem uma bolsa profunda na parte de trás, mas tem uma bolsa frontal característica. Esta bolsa de ligação de formato único constitui uma excelente oportunidade para a concepção de inibidores de IRAK-4.

[006] O desenvolvimento de inibidores da quinase IRAK-4 gerou várias novas classes de ligantes de proteína que incluem tiazol e piridina amidas (George M. Buckley *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 18 (11), 2008, 3211-3214) , aminobenzimidazóis (Powers J.P. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16 (11), 2006, 2842-2845), imidazo[1,2-a]piridinas (Buckley, G.M. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (11),

2008, 3656-3660) e (Buckley G, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (11), 2008, 3291-3295), imidazo[1,2-b]piridazinas e benzimidazol-indazol (documentos WO2008030579; WO2008030584). Aparentemente, todos eles ainda estão no estágio pré-clínico inicial.

[007] Apesar de várias descrições sobre diferentes inibidores de quinase, no entanto, com o aumento do número de pacientes afetados por doenças mediadas por enzimas quinase, parece haver uma necessidade não atendida de novos fármacos que possam tratar tais doenças de forma mais eficaz. Há ainda uma necessidade de inibidores de quinase mais recentes, incluindo inibidores de múltiplas quinase, que possam ser adicionalmente úteis no tratamento de distúrbios em virtude de variações na atividade de várias quinases e que possuam papel mais amplo. Eles também podem ser úteis como parte de outros regimes terapêuticos para o tratamento de distúrbios, individualmente ou em combinação com compostos de quinase de proteína bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

[008] Um objetivo aqui é fornecer compostos de heterociclila bicíclicos da fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável dos mesmos como inibidores de quinase, particularmente inibidores de IRAK4.

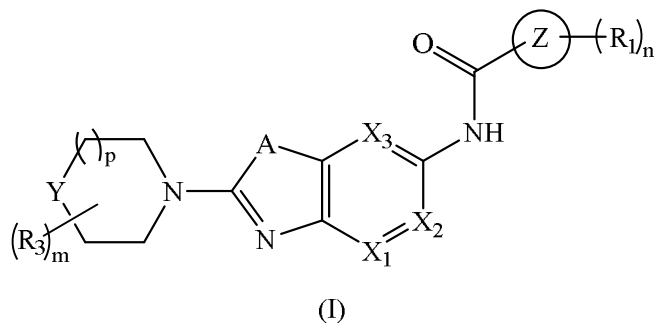
[009] Outro objetivo é fornecer uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[0010] Ainda um outro objetivo é permitir o uso de derivados de heterociclila bicíclicos de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável dos mesmos para o tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios, em particular seu uso em doenças ou

distúrbios em que há uma vantagem em inibição da enzima quinase, mais particularmente a enzima IRAK4.

SUMARIO DA INVENÇÃO

[0011] Em um aspecto de acordo com a presente invenção, ela compreende derivados de heterociclila bicíclicos de fórmula geral (I):



ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo;

em que,

X_1 e X_3 são independentemente CH ou N; X_2 é CR_2 ou N; contanto que um e não mais do que um de X_1 , X_2 ou X_3 seja N;

A é O ou S;

Y é $-CH_2-$ ou O;

Anel Z é arila ou heterociclila;

R_1 , em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclila opcionalmente substituída; em que o substituinte é alquila, alcóxi, aminoalquila, halo, hidroxila, hidroxialquila ou $-NR_aR_b$;

R_2 é hidrogênio, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou $-NR_aR_b$; em que o substituinte é alquila, amino, halo ou hidroxila;

R_3 , em cada ocorrência, é alquila ou hidroxila;

R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquila, acila ou heterociclila;

'm' e 'n' são independentemente 0, 1 ou 2;

'p' é 0 ou 1.

[0012] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece uma

composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável tal como um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[0013] Em ainda outro aspecto, a presente invenção se refere à preparação dos compostos de fórmula (I).

[0014] Em ainda outro aspecto do presente Pedido, ele permite o uso de derivados de heterociclila bicíclicos de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável dos mesmos para o tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios mediados pela enzima IRAK4.

[0015] Mais particularmente, a invenção se refere ao uso de derivados de heterociclila bicíclicos de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as proporções, como um medicamento para inibição de IRAK ou IRAK4 ou outras quinases relacionadas.

[0016] Derivados de heterociclila bicíclicos de fórmula geral (I) da presente invenção possuem um papel terapêutico de inibição de IRAK ou IRAK4 ou outras quinases relacionadas úteis na área de doenças e/ou distúrbios que incluem, porém sem limitações, câncer, doenças e/ou distúrbios alérgicos, doenças e/ou distúrbios autoimunes, doenças e/ou distúrbios inflamatórios e/ou condições associadas à inflamação e dor, doenças proliferativas, distúrbios hematopoiéticos, doenças malignas hematológicas, distúrbios ósseos, doenças e/ou distúrbios fibróticos, doenças metabólicas, doenças e/ou distúrbios musculares, doenças e/ou distúrbios respiratórios, doenças e/ou distúrbios pulmonares, doenças de desenvolvimento genéticas e/ou doenças e/ou distúrbios neurológicos e neurodegenerativos, neuropatia desmielinizante inflamatória crônica, doenças e/ou distúrbios vasculares, cardíacos ou cardiovasculares, doenças e/ou distúrbios oftálmicos/oculares, repara-

ção de feridas, infecções e doenças virais. Portanto, a inibição de uma ou mais quinases teria várias indicações terapêuticas.

[0017] DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0018] A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado conforme normalmente entendido por aqueles versados na técnica à qual o assunto aqui pertence. Conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, a menos que especificado o contrário, os termos a seguir têm o significado indicado de modo a facilitar a compreensão da presente invenção.

[0019] As formas no singular "um", "uma", "o" e "a" abrangem as referências no plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[0020] Conforme usado aqui, os termos "opcional" ou "opcionalmente" significam que o evento ou circunstância subsequentemente descrita pode ou não ocorrer e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre, bem como casos em que não ocorre. Por exemplo, "alquila opcionalmente substituída" se refere àquela "alquila" que pode ser substituída, bem como àquela alquila que não é substituída.

[0021] Deverá ser entendido que substituintes e padrões de substituição nos compostos da presente invenção podem ser selecionados por aqueles versados na técnica para resultar em compostos quimicamente estáveis, os quais podem ser prontamente sintetizados por meio de métodos conhecidos na técnica, bem como os métodos apresentados abaixo, a partir de materiais de iniciação prontamente disponíveis. Se um substituinte é, em si, substituído por mais de um grupo, deverá ser entendido que estes múltiplos grupos podem estar no mesmo carbono ou em carbonos diferentes, contanto que uma estrutura estável resulte.

[0022] Conforme usado aqui, o termo "opcionalmente substituído" se refere à substituição de um a seis átomos de hidrogênio em uma dada estrutura pelo radical de um substituinte especificado incluindo, porém sem limitações: halo, ciano, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila, arila, heterociclila, amino, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquila, arilaminoalquila, hidroxila, hidroxialquila, cicloalquila, arila, heterocíclico e alifático. Deverá ser entendido que o substituinte pode ser adicionalmente substituído.

[0023] Conforme usado aqui, o termo "alquila" se refere a grupos alifáticos saturados incluindo, porém sem limitações, grupos C_1 - C_{10} alquila de cadeia linear ou grupos C_1 - C_{10} alquila de cadeia ramificada. De preferência, o grupo "alquila" se refere a grupos C_1 - C_6 alquila de cadeia linear ou C_1 - C_6 grupos alquila de cadeia ramificada. Mais preferencialmente, o grupo "alquila" se refere a grupos C_1 - C_4 alquila de cadeia linear ou C_1 - C_4 grupos alquila de cadeia ramificada. Exemplos de "alquila" incluem, porém sem limitações, metila, etila, 1-propila, 2-propila, n-butila, sec-butila, terc-butila, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, neo-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 3-hexila, 1-heptila, 2-heptila, 3-heptila, 4-heptila, 1-octila, 2-octila, 3-octila ou 4-octila e assim por diante. O grupo "alquila" pode ser opcionalmente substituído.

[0024] O termo "acila" se refere a um grupo $R-CO-$ em que R é um grupo alquila definido acima. Exemplos de grupos "acila" são, porém sem limitações, CH_3CO- , CH_3CH_2CO- , $CH_3CH_2CH_2CO-$ ou $(CH_3)_2CHCO-$.

[0025] Conforme usado aqui, o termo "alcóxi" se refere a um radical C_1 - C_{10} hidrocarboneto alifático saturado linear ou ramificado ligado a um átomo de oxigênio que está ligado a uma estrutura central. De preferência, grupos alcóxi têm um a seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alcóxi incluem, porém sem limitações, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi, 3-metil butó-

xi e assim por diante.

[0026] Conforme usado aqui, o termo "haloalquila" se refere a um grupo alquila (como definido acima) substituído por um ou mais halogênios. Um radical mono-haloalquila, por exemplo, pode ter um átomo de cloro, bromo, iodo ou flúor. Os radicais di-halo- e poli-haloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos ou diferentes átomos de halogênio. Exemplos de haloalquila incluem, porém sem limitações, clorometila, diclorometila, triclorometila, dicloroetila, dicloropropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila e assim por diante.

[0027] Conforme usado aqui, o termo "haloalcóxi" se refere a radicais em que um ou mais dos átomos de hidrogênio dos grupos alcóxi são substituídos por um ou mais halogênios. Exemplos representativos de grupos "haloalcóxi" incluem, porém sem limitações, difluorometóxi (-OCHF₂), trifluorometóxi (-OCF₃) ou trifluoroetóxi (-OCH₂CF₃).

[0028] Conforme usado aqui, o termo "arila", individualmente ou em combinação com outro(s) termo(s), significa um sistema aromático carbocíclico que contém um ou dois anéis, em que tais anéis podem ser fundidos. O termo "fundido" significa que o segundo anel está ligado ou é formado por ter dois átomos adjacentes em comum com o primeiro anel. O termo "fundido" é equivalente ao termo "condensado". Exemplos de grupos arila incluem, porém sem limitações, fenila, naftila, indanila e assim por diante. A menos que especificado o contrário, todos os grupos arila descritos aqui podem ser substituídos ou não substituídos.

[0029] Conforme usado aqui, "amino" se refere a um grupo -NH₂.

[0030] Conforme usado aqui, "alquilamino" se refere a um grupo amino em que o átomo de hidrogênio do grupo amino é substituído pelo grupo alquila.

[0031] Conforme usado aqui, "arilamino" se refere ao grupo amino em que um dos átomos de hidrogênio é substituído por um grupo arila.

[0032] Conforme usado aqui, "alquilaminoalquila" se refere ao grupo "alquilamino" substituído pelo grupo alquila definido acima.

[0033] Conforme usado aqui, "arilaminoalquila" se refere ao grupo arilamino, tal como definido acima, substituído com um grupo alquila.

[0034] Conforme usado aqui, "nitro" se refere a um grupo -NO_2 .

[0035] Conforme usado aqui, "alquilamino" ou "cicloalquilamino" se refere a um grupo -N , em que um átomo de nitrogênio do dito grupo é ligado ao grupo alquila ou cicloalquila, respectivamente. Exemplos representativos de grupos "alquilamino" e "cicloalquilamino" incluem, porém sem limitações, -NHCH_3 e -NH-ciclopropila . Um grupo amino pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos grupos adequados.

[0036] "Aminoalquila" se refere a um grupo alquila, como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquila foram substituídos por um grupo amino, como definido acima. Exemplos representativos de um grupo aminoalquila incluem, porém sem limitações, $\text{-CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH(CH}_3\text{)NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)NH}_2$. Um grupo aminoalquila pode ser não substituído ou substituído por um ou mais grupos adequados.

[0037] Conforme usado aqui, o termo "cicloalquila", individualmente ou em combinação com outro(s) termo(s), significa um anel de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ hidrocarboneto cíclico saturado. Uma cicloalquila pode ser um anel simples o qual, tipicamente, contém de 3 a 7 átomos de carbono no anel. Exemplos de cicloalquilas de anel simples incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e assim por diante. Uma cicloalquila pode, alternativamente, ser policíclica ou conter mais de um anel. Exemplos de cicloalquilas policíclicas incluem carbociclilas ligadas em ponte, fundidas e espirocíclicas.

[0038] Conforme usado aqui, o termo "ciano" se refere ao grupo -

CN.

[0039] Conforme usado aqui, o termo "hidróxi" ou "hidroxila" se refere ao grupo -OH.

[0040] Conforme usado aqui, o termo "hidroxialquila" ou "hidroxialquila" significa alquila substituído por um ou mais grupos hidroxila, em que os grupos alquila são como definido acima. Exemplos de "hidroxialquila" incluem, porém sem limitações, hidroximetila, hidroxietila, hidroxipropila, propan-2-ol e assim por diante.

[0041] Conforme usado aqui, o termo "halo" ou "halogênio", individualmente ou em combinação com outro(s) termo(s), significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0042] Conforme usado aqui, o termo "heterociclila" inclui as definições de "heterocicloalquila" e "heteroarila".

[0043] O termo "heterocicloalquila" se refere a um sistema de anel não aromático, saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou policíclico, de 3 a 15 elementos tendo pelo menos um heteroátomo ou heterogrupos selecionado a partir de O, N, S, S(O), S(O)₂, NH ou C(O), com os átomos restantes do anel sendo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de "heterocicloalquila" incluem, porém sem limitações, azetidina, oxetana, imidazolidina, pirrolidina, oxazolidina, tiazolidina, pirazolidina, tetra-hidrofuranila, piperidina, piperazina, tetra-hidropiranila, morfolina, tiomorfolina, 1,4-dioxana, dioxidotiomorfolina, oxapiperazina, oxapiperidina, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiofenila, di-hidropiranila, indolina, indolinilmetila, azepana, 2-aza-biciclo[2.2.2]octana, azocina, cromana, xantena e seus N-óxidos. A ligação de um substituinte heterocicloalquila pode ocorrer através de um átomo de carbono ou um heteroátomo. Um grupo heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos adequados dos um ou mais grupos supracitados.

De preferência, "heterocicloalquila" se refere a anel com 4 a 7 elementos selecionado a partir do grupo que consiste em azetidinila, oxetanila, imidazolidinila, pirrolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, pirazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiomorfolinila, 1,4-dioxanila, azepanila e N-óxidos dos mesmos. Mais preferivelmente, "heterocicloalquila" inclui azetidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila ou azepanila. Todas as heterocicloalquilas são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos supracitados.

[0044] O termo "heteroarila" se refere a um sistema de anel heterocíclico aromático que contém 5 a 20 átomos no anel, adequadamente 5 a 10 átomos no anel, o qual pode ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclicos, tricíclicos ou policíclicos) fundidos juntos ou covalentemente ligados. De preferência, "heteroarila" é um anel de 5 a 6 elementos. Os anéis podem conter de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o átomo de N ou S é opcionalmente oxidado ou o átomo de N é opcionalmente quaternizado. Qualquer posição do anel adequada da porção heteroarila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida.

[0045] Exemplos de heteroarila incluem, porém sem limitações: furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, cinolinila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1H-tetrazolila, oxadiazolila, triazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzofuranila, benzotienila, benzotriazinila, ftalazinila, tiantreno, dibenzofuranila, dibenzotienila, benzimidazolila, indolila, isoindolila, indazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalínila, purinila, pteridinila, 9H-carbazolila, α -carbolina, indolizínila, benzoisotiazolila, benzoxazolila, pirrolopiridila, furopiridinila, purinila, benzotiadiazolila, benzo-oxadiazolila, benzotriazolila, benzotriadiazolila, carbazolila, dibenzotienila, acridinila e assim por diante. De preferência, "heteroarila" se refere a um anel de 5 a 6 elementos selecionado a

partir do grupo que consiste em furanila, tiofeno, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, cinolinila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1H-tetrazolila, oxadiazolila, triazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila e piridinila. Mais preferivelmente, pirazolila, piridila, oxazolila e furanila. Todas as heteroarilas são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos supracitados.

[0046] Conforme usado aqui, o termo "incluindo", bem como outras formas, tais como "incluem", "inclui" e "incluído", não são limitativos.

[0047] A frase "farmaceuticamente aceitável" se refere a compostos ou composições que são fisiologicamente toleráveis e, tipicamente, não produzem reação alérgica ou desfavorável similar incluindo, porém sem limitações, distúrbios gástricos ou tonturas quando administrados a mamíferos.

[0048] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a um produto obtido por meio de reação do composto da presente invenção com um ácido ou uma base adequada. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem aqueles derivados de bases inorgânicas adequadas, tais como os sais de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn e Mn; exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartarato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, 4-metilbenzeno-sulfonato ou p-toluenossulfonato e assim por diante. Determinados compostos da presente invenção (compostos de fórmula (I)) podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com várias bases orgânicas, tais como lisina, arginina, guanidi-

na, dietanolamina ou metformina. Sais de base adequados incluem, porém sem limitações, sais de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio ou zinco.

[0049] Conforme usado aqui, o termo "estereoisômero" é um termo usado para todos os isômeros de compostos individuais de fórmula (I) que diferem apenas quanto à orientação de seus átomos no espaço. O termo estereoisômero inclui isômeros de imagem de espelho (enantiômeros) de compostos de fórmula (I), misturas de isômeros de imagem de espelho (racematos, misturas racêmicas) de compostos de fórmula (I), isômeros geométricos (cis/trans ou E/Z, R/S) de compostos de fórmula (I) e isômeros de compostos de fórmula (I) com mais de um centro quiral os quais não são imagens de espelho uns dos outros (diastereoisômeros).

[0050] Conforme usado aqui, o termo "composição" se destina a abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

[0051] Conforme usado aqui, o termo "composição farmacêutica" se refere a (uma) composição(ões) que contém(êm) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula (I) ou seu sal farmaceuticamente aceitável; e um veículo farmaceuticamente aceitável convencional.

[0052] A(s) composição(ões) farmacêutica(s) da presente invenção pode(m) ser administrada(s) por via oral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, pílulas, cápsulas, grânulos ou elixires. A administração, no entanto, também pode ser realizada por via retal, por exemplo, na forma de supositórios, ou parentericamente, por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente, na forma de soluções ou suspensões injetáveis estéreis, ou topica-

mente, por exemplo, na forma de pomadas ou cremes ou produtos transdérmicos, na forma de emplastos ou de outras maneiras, por exemplo, na forma de aerossóis ou sprays nasais.

[0053] A(s) composição(ões) farmacêutica(s) contém(êm), em geral, de cerca de 1% a 99%, por exemplo, cerca de 5% a 75% ou de cerca de 10% a cerca de 30% em peso do composto de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. A quantidade do composto de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo na(s) composição(ões) farmacêutica(s) pode variar de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg ou de cerca de 2,5 mg a cerca de 500 mg ou de cerca de 5 mg a cerca de 250 mg ou qualquer faixa compreendida dentro da faixa mais ampla de 1 mg a 1000 mg ou maior ou menor do que a faixa supracitada.

[0054] Conforme usado aqui, o termo "veículo farmaceuticamente aceitável" se refere a qualquer dos veículos farmacêuticos convencionais, tais como solução salina tamponada com fosfato, água, emulsões (por exemplo, tal como emulsões óleo/água ou água/óleo) e vários tipos de agentes umectantes. As composições também podem incluir estabilizantes e conservantes. Exemplos de veículos, estabilizantes e adjuvantes são mencionados na literatura, por exemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

[0055] Os termos "tratamento"/"tratar" significam qualquer tratamento de uma doença em um mamífero, incluindo: (a) inibição da doença, isto é, redução ou interrupção do desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou (b) alívio da doença, isto é, provocar a regressão dos sintomas clínicos e/ou (c) alívio ou revogação de uma doença e/ou seus sintomas concomitantes.

[0056] Conforme usado aqui, o termo "prevenir" e "prevenção" se referem a um método de prevenção do aparecimento de uma doença

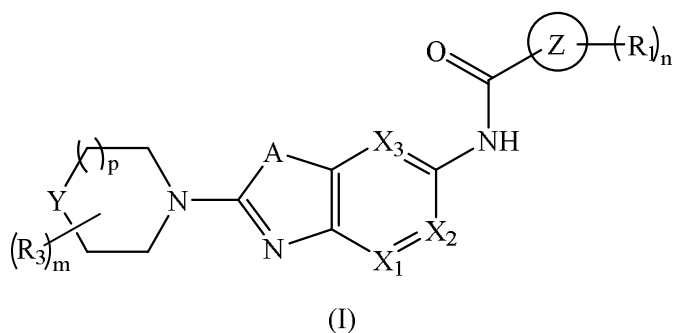
e/ou seus sintomas concomitantes ou evitar que um indivíduo adquira uma doença. Conforme usado aqui, "prevenir" e "prevenção" também incluem retardar o aparecimento de uma doença e/ou seus sintomas concomitantes e reduzir o risco de que um indivíduo adquira uma doença.

[0057] Conforme usado aqui, o termo "indivíduo" se refere a um animal, de preferência um mamífero e, mais preferivelmente, um ser humano.

[0058] Conforme usado aqui, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de um composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou uma composição que compreende o composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, eficaz para produzir a resposta terapêutica desejada em um determinado paciente que está sofrendo de uma doença ou distúrbio mediado por enzimas quinase, em particular a enzima IRAK ou IRAK4. Em particular, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui a quantidade do composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo a qual, quando administrada, induz uma modificação positiva na doença ou distúrbio a ser tratado ou é suficiente para prevenir o desenvolvimento de, ou até certo ponto aliviar, um ou mais dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado em um indivíduo. Em relação à quantidade terapêutica do composto, uma quantidade do composto que usada para o tratamento de um indivíduo é suficientemente baixa para evitar efeitos secundários indevidos ou graves, dentro do âmbito do bom juízo médico. A quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou composição variará com a condição particular a ser tratada, a gravidade da condição a ser tratada ou prevenida, a duração de tratamento, a natureza da terapia concorrente, a idade e condição física do usuário final, o composto

ou a composição específica usada e o veículo farmacêuticamente aceitável empregado em particular.

[0059] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I):



ou um sal ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em que,

X_1 e X_3 são independentemente CH ou N; X_2 é CR_2 ou N; contanto que um e não mais do que um de X_1 , X_2 ou X_3 é N;

A é O ou S;

Y é $-CH_2-$ ou O;

Anel Z é arila ou heterociclila;

R_1 , em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclila opcionalmente substituída; em que o substituinte é alquila, alcóxi, aminoalquila, halo, hidroxila, hidroxialquila ou $-NR_aR_b$;

R_2 é hidrogênio, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou $-NR_aR_b$; em que o substituinte é alquila, amino, halo ou hidroxila;

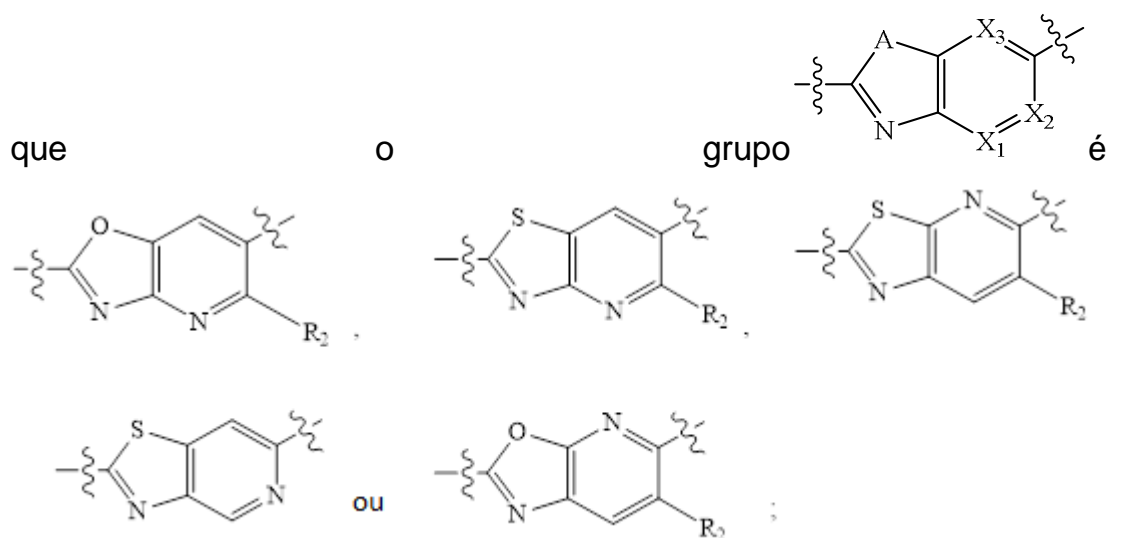
R_3 , em cada ocorrência, é alquila ou hidroxila;

R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquila, acila ou heterociclila;

'm' e 'n' are independentemente 0, 1 ou 2;

'p' é 0 ou 1.

[0060] Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, em



em que R_2 é como definido no composto de fórmula (I).

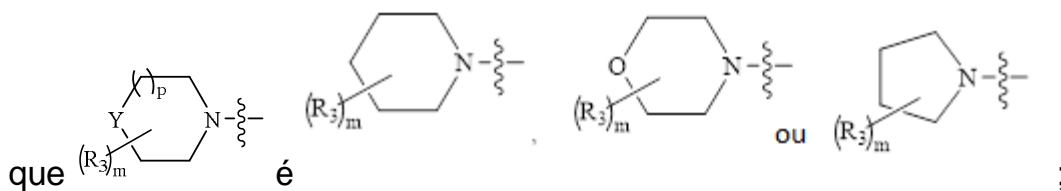
[0061] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o Anel Z é arila ou heterociclila de 5 ou 6 elementos.

[0062] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o Anel Z é fenila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1H-tetrazolila, oxadiazolila, triazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxetanila, imidazolidinila, pirrolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, pirazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiomorfolinila, 1,4-dioxanila, dioxidotiomorfolinila, oxapiperazinila, oxapiperidinila, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiranila ou tetra-hidropiranila; cada um dos quais é opcionalmente substituído por alquila, alcóxi, halogênio, hidroxila, hidroalquila ou $-NR_aR_b$; R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquila ou acila.

[0063] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o Anel Z é fenila, oxazolila, furanila, tienila ou piridila; cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais R_1 .

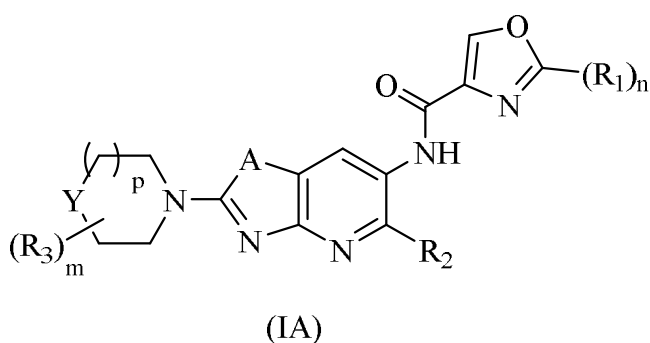
[0064] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) ou um sal

ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, em



em que R_3 e 'm' são definidos no composto de fórmula (I).

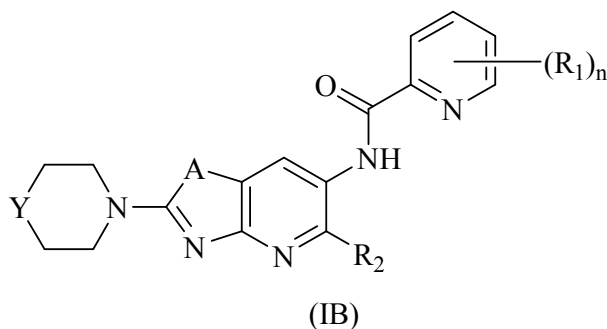
[0065] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (IA):



ou um sal ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em que, A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , 'm', 'p' e 'n' são os mesmos como definido no composto de fórmula (I).

[0066] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (IB):

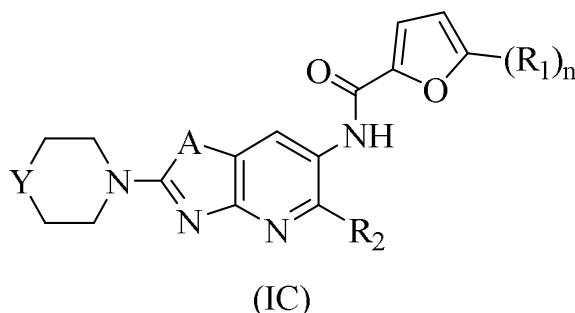


ou um sal ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em que, A, Y, R_1 , R_2 e 'n' são os mesmos como definidos no composto de fórmula (I).

[0067] Em ainda outra modalidade, o composto de fórmula (I) é um

composto de fórmula (IC):



ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo;

em que A, Y, R₁, R₂, R₃ e 'n' são os mesmos como definido compostos de fórmula (I).

[0068] As modalidades abaixo são ilustrativas da presente invenção e não se destinam a limitar as reivindicações às modalidades específicas exemplificadas.

[0069] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) ou (IA) ou (IB) ou (IC), em que Y é O ou CH₂.

[0070] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R₁ é heterociclila opcionalmente substituída; em que o substituinte é alquila, alcóxi, aminoalquila, halo, hidroxila, hidroxialquila ou -NR_aR_b; R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquila ou acila.

[0071] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R₁ é piridila, pirazolila, pirrolidinila ou piperidinila; cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, alcóxi, halo, hidroxila, hidroxialquila ou -NR_aR_b; R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou acila.

[0072] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R₂ é hidrogênio.

[0073] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R₂ é cicloalquila opcional-

mente substituída.

[0074] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R_2 é ciclopropila.

[0075] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R_2 é heterociclila opcionalmente substituída; em que o substituinte é alquila, amino, halo ou hidroxila.

[0076] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R_2 é piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, azetidinila, pirazolila, furanila, piridila, azepanila ou azabicyclo[3.2.1]octanila; em que o substituinte é alquila, amino, halo ou hidroxila.

[0077] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R_2 é arila opcionalmente substituída; em que o substituinte é halo.

[0078] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R_2 é fenila opcionalmente substituída; em que o substituinte é flúor.

[0079] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R_2 é $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou heterociclila.

[0080] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (I) em que R_2 é $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou pirrolidinila.

[0081] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (IA) em que A é O ou S; Y é $-CH_2-$ ou O; R_1 é halo, piridila, pirazolila, pirrolidinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por alquila, alcóxi, halo, hidroxila, hidroxialquila ou $-NR_aR_b$; R_2 é hidrogênio, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída

ou $-NR_aR_b$; em que o substituinte é alquila, amino, halo ou hidroxila; R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila.

[0082] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (IB) em que A é O ou S; Y é $-CH_2-$ ou O; R_1 é piridila, pirazolila, pirrolidinila; cada um dos quais é opcionalmente substituído por alquila, hidroxila, hidroxialquila ou $-NR_aR_b$; R_a e R_b são independentemente hidrogênio; R_2 é hidrogênio, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou $-NR_aR_b$; em que o substituinte é alquila, amino, halo ou hidroxila; R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquila, acila ou heterociclila.

[0083] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (IA), (IB) e (IC), em que 'n' é 0, 1 ou 2.

[0084] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (IA) e (IB), em que 'p' é 0 ou 1.

[0085] De acordo com uma modalidade, são especificamente fornecidos compostos de fórmula (IA) e (IB), em que 'm' é 0 ou 2.

[0086] Em ainda outra modalidade, a presente invenção se refere a um processo para a preparação de derivados de heterociclila bicíclicos de fórmula geral (I).

[0087] Em ainda outra modalidade, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto de fórmula (I) ou um sal ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0088] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método de tratamento de distúrbios ou doenças ou condições mediadas por IRAK4 em um indivíduo que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I).

[0089] Em outra modalidade, o distúrbio ou doença ou condição

mediada por IRAK4 é selecionada do grupo que consiste em câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, doença metabólica, um distúrbio hereditário, uma doença relacionada a hormônios, distúrbios de imunodeficiência, uma condição associada à morte celular, uma doença destrutiva óssea, agregação de plaquetas induzida por trombina, doenças hepáticas e um distúrbio cardiovascular.

[0090] Em outra modalidade, o cancro é selecionado do grupo que consiste em um tumor sólido, tumor maligno ou benigno, carcinoma de cérebro, rim, fígado, estômago, vagina, ovários, tumores gástricos, de mama, cólon, bexiga, próstata, pâncreas, pulmão, colo do útero, testículo, pele, osso ou tireoide; sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiplo, câncer gastrointestinal, um tumor da cabeça e pescoço, uma hiperproliferação epidérmica, psoríase, hiperplasia da próstata, uma neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, ceratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma do pulmão de células não pequenas, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, um carcinoma da mama, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; malignidades hematológicas selecionadas dentre leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL ativado de células de tipo B, leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma linfocítico crônico, linfoma primário, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia pró-linfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma esplênico de zona marginal, linfoma de células B grandes intravascular, plasmacitoma e mieloma múltiplo.

[0091] Em outra modalidade, o distúrbio inflamatório é selecionado do grupo que consiste em alergia ocular, conjuntivite, ceratoconjuntivite sicca, conjuntivite vernal, rinite alérgica, doenças hematológicas (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia pura dos glóbulos vermelhos e trombocitopenia idiopática) autoimune, lúpus eritema-

tosos sistêmicos, artrite reumatoide, policondrite, escleroderma, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite ativa crônica, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, psilose idiopática, doença intestinal inflamatória autoimune (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), síndrome do intestino irritável, doença celíaca, periodontite, doença da membrana hialina, doença renal, doença glomerular, doença alcoólica do fígado, esclerose múltipla, oftalmopatia endócrina, doença de Grave, sarcoidose, alveolite, pneumonite de hipersensibilidade crônica, cirrose biliar primária, uveíte (anterior e posterior), síndrome de Sjogren, fibrose pulmonar intersticial, artrite psoriática, artrite juvenil idiopática sistêmica, nefrite, vasculite, diverticulite, cistite intersticial, glomerulonefrite (por exemplo, incluindo síndrome idiopática nefrótica ou nefropatia com alterações mínimas), doença granulomatosa crônica, endometriose, doença renal por leptospirose, glaucoma, doença da retina, dor de cabeça, dor, síndrome de dor regional complexa, hipertrofia cardíaca, perda de massa muscular, distúrbios catabólicos, obesidade, retardo de crescimento fetal, hipercolesterolemia, doença cardíaca, insuficiência cardíaca crônica, mesotelioma, displasia anidróica ecodérmica, doença de Behçet, incontinência pigmentar, doença de Paget, pancreatite, síndrome de febre periódica hereditária, asma, lesão pulmonar aguda, síndrome da dificuldade respiratória aguda, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxia, fibrosite, gastrite, gastroenterite, sinusite nasal, alergia ocular, doenças induzidas por sílica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, lesão pulmonar induzida por ácido, hipertensão pulmonar, polineuropatia, catarata, inflamação muscular em conjunto com esclerose sistêmica, miosite de corpos de inclusão, miastenia gravis, tiroidite, doença de Addison, líquen plano, apendicite, dermatite atópica, asma, alergia, blefarite, bronquiolite, bronquite, bursite, cervicite, colangite, colecistite, rejeição crônica a enxertos, colite, conjuntivite, cistite, da-

crioadenite, dermatite, artrite reumatoide juvenil, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fascite, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatite, hidradenite supurativa, nefropatia da imunoglobulina A, doença intersticial pulmonar, laringite, mastite, meningite, mielite miocardite, miosite, nefrite, ooforitis, orquite, osteíte, otite, pancreatite, parotidite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, pneumonia, polimiosite, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendinite, amigdalite, colite ulcerativa, vasculite, vulvite, alopecia areata, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, aneúria de hipersensibilidade, urticária, penfigoide bolhoso, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo paraneoplásica, epidermólise bolhosa adquirida, artrite gotosa aguda e crônica, artrite gotosa crônica, psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) e osteoartrite.

[0092] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, doença metabólica, um distúrbio hereditário, uma doença relacionada a hormônios, distúrbios de imunodeficiência, uma condição associada à morte celular, uma doença destrutiva óssea, agregação de plaquetas induzida por trombina, doenças hepáticas e um distúrbio cardiovascular.

[0093] Em outra modalidade, a presente invenção se refere ao uso do composto de fórmula (I), ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, doença metabólica, um distúrbio hereditário, uma doença relacionada a hormônios, distúrbios de imunodeficiência, uma condição associada à morte celular, uma doença destrutiva óssea, agre-

gação de plaquetas induzida por trombina, doenças hepáticas e um distúrbio cardiovascular.

[0094] Em outra modalidade, a doença neurodegenerativa é selecionada do grupo que consiste em mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerose amiotrófica lateral, doença de Huntington, isquemia cerebral e doença neurodegenerativa causada por lesão traumática, neurotoxicidade por glutamato, hipóxia, epilepsia e doença enxerto versus hospedeiro.

[0095] Uma modalidade da presente invenção fornece compostos inibidores de IRAK4 de acordo com a fórmula (I) que podem ser preparados a partir de materiais de iniciação prontamente disponíveis usando os métodos e procedimentos gerais a seguir. Será apreciado que, quando são fornecidas condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, moles de reagentes, solventes etc.), outras condições experimentais também podem ser usadas, a menos que indicado de outra forma. As condições de reação ideais podem variar com os reagentes ou solventes usados em particular, mas tais condições podem ser determinadas por aqueles versados na técnica usando procedimentos de otimização de rotina. Além disso, usando os procedimentos descritos em detalhes, aqueles versados na técnica podem preparar compostos adicionais da presente invenção reivindicada aqui. Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C), salvo indicação em contrário.

[0096] Em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, a presente invenção também abrange variantes isotopicamente marcadas da presente invenção que são idênticos àqueles citados aqui, mas diferentes quanto ao fato de que um ou mais átomos dos compostos são substituídos por um átomo com massa atômica ou

número de massa diferente do número de massa ou massa atômica predominante usualmente encontrados na natureza para o átomo. Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular, conforme especificado, são considerados dentro do âmbito dos compostos da invenção e seus usos. Isótopos exemplificativos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo, tais como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I . Os compostos isotopicamente marcados da presente invenção podem, em geral, ser preparados seguindo procedimentos análogos àqueles descritos nos Esquemas e/ou nos Exemplos aqui abaixo, substituindo um reagente isotopicamente marcado por um reagente não isotopicamente marcado.

[0097] Os dados de **MS** (espectrometria de massa) fornecidos nos exemplos foram obtidos usando os equipamentos:

API 2000 LC/MS/MS/Triplequad,

Agilent (1100) Technologies/LC/MS/DVL/Singlequad e

Shimadzu LCMS-2020/Singlequad.

[0098] Os dados de **RMN** fornecidos nos exemplos foram obtidos usando o equipamento: ^1H -RMN: Varian -300,400 e 600 MHz.

[0099] As **abreviaturas** usadas em todo o relatório descritivo podem ser resumidas aqui abaixo, com seu significado particular.

[00100] $^{\circ}\text{C}$ (graus Celsius); δ (delta); % (Percentual); Ac_2O (anidrido acético); $(\text{Boc})_2\text{O}$ (Boc anidrido); bs (singuleto largo); CDCl_3 (clorofórmio deuterado); $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DCM}$ (diclorometano); DMF (dimetil formamida); DMSO (sulfóxido de dimetila); DIPEA/DIEA (N,N-diisopropiletilamina); DAST (trifluoreto de dietilaminoenxofre); DMAP (dimetil amino piridina); DMSO-d_6 (DMSO deuterado); d (duplete); dd (duplete de duplete); EDCI.HCl (cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodi-imida); EtOAc (acetato de etila); EtOH (etanol); Fe (pó de

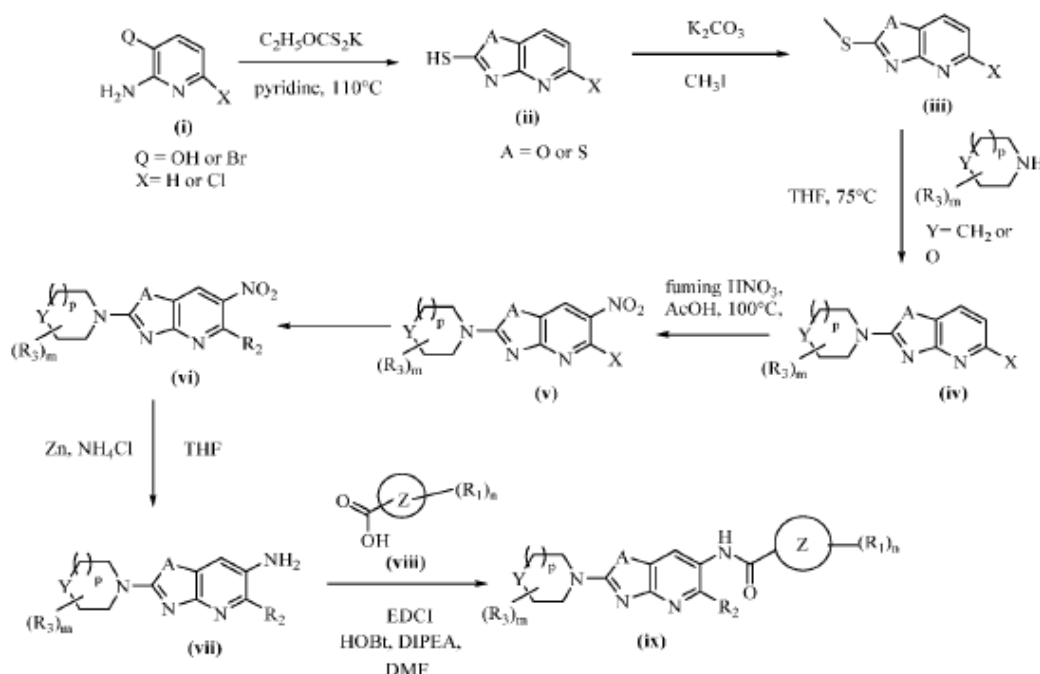
ferro); g (grama); H ou H₂ (hidrogênio); H₂O (água); HATU (hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio); HOBt (1-hidroxi benzotriazol); H₂SO₄ (ácido sulfúrico); HCl (ácido clorídrico ou sal de cloridrato); h ou hr (horas); Hz (Hertz); HPLC (cromatografia de líquido de alta resolução); J (constante de acoplamento); K₂CO₃ (carbonato de potássio); KOAc (acetato de potássio); KNO₃ (nitrato de potássio); LiOH (hidróxido de lítio); NaHMDS (bis(trimetilsilil)amida de sódio); MeOH/CH₃OH (metanol); mmol (milimoles); M (Molar); ml (mililitro); mg (miligrama); m (multiplete); mm (milímetro); MHz (megahertz); MS (ES) (espectroscopia de massa por eletropulverização); min (minutos); NaH (hidreto de sódio); NaHCO₃ (bicarbonato de sódio); Na₂SO₄ (sulfato de sódio); NH₄Cl (cloreto de amônio); N₂ (Nitrogênio); RMN (espectroscopia de ressonância magnética nuclear); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)); Pd(OAc)₂ (diacetato de paládio); Pd(dppf)Cl₂ dicloreto de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paládio (II), RT temperatura ambiente; s (singuleto); TBAF (fluoreto de tetra-n-butilamônio); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); TLC (cromatografia em camada fina); THF (tetra-hidrofurano); TFA (ácido trifluoroacético); t (triplete); e Zn(CN)₂ (cianeto de zinco).

[00101] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por meio de processos químicos sintéticos, exemplos dos quais são mostrados aqui. Deverá ser entendido que a ordem das etapas nos processos podem ser variadas, que os reagentes, solventes e condições de reação podem ser substituídos por aqueles especificamente mencionados e que porções vulneráveis podem ser protegidas e desprotegidas, se necessário.

[00102] Uma abordagem geral para a síntese de alguns dos compostos de fórmula geral (IX) é representada nos esquemas abaixo. Conforme usado nos esquemas aqui abaixo, os termos Z, Y, R₁, R₂,

R_3 , m , n e p representam todas as possíveis substituições, conforme descrito na fórmula (I).

ESQUEMA 1:

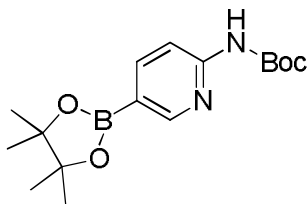


[00103] A primeira abordagem geral para a síntese de compostos de fórmula geral (ix) é descrita no Esquema 1. Composto de fórmula (ii) pode ser obtido a partir do composto de fórmula (i) por meio de reação com etil xantato de potássio em um solvente apropriado tal como piridina, em uma temperatura mais elevada. O composto de fórmula (ii), quando de alquilação com iodeto de metila usando uma base tal como carbonato de potássio, pode proporcionar o composto de fórmula (iii), o qual pode ser submetido a deslocamento nucleofílico com o nucleófilo adequado para proporcionar o composto de fórmula (iv). O composto de fórmula (iv), quando de nitração, pode proporcionar o composto de fórmula (v). O composto de fórmula (v) pode ser submetido a uma reação de Suzuki para proporcionar o composto de fórmula (vi) o qual, quando de redução com reagentes de redução adequados, tais como Zn e cloreto de amônio, pode proporcionar o composto de fórmula (vii). O composto de fórmula (vi) pode ser submetido a acoplamento de amida com um ácido adequado do composto de fórmula

(viii) usando um reagente de acoplamento de amida padrão conhecido na literatura para proporcionar o composto de fórmula (ix).

INTERMEDIÁRIOS

Intermediário 1: Síntese de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butila



Etapa 1: Preparação de (5-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butila

[00104] A uma solução de 5-bromopiridin-2-amina (5,0 g, 28,901 mmol) em DCM (50 mL) foram adicionados DMAP (5,28 g, 43,351 mmol) e Boc anidrido (7,56 g, 34,682 mmol) e agitados em RT de um dia para o outro. O solvente foi destilado e purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para obter o composto do título (5,5 g, 69,62%).

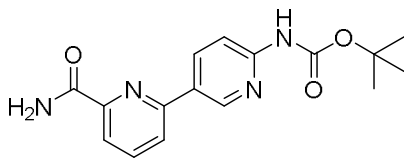
[00105] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,327-8,320 (d, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,92-7,89 (d, 1H), 7,76-7,73 (dd, 1H), 1,55 (s, 9H). **LCMS:** m/z: 217,0 (M-Boc)⁺.

Etapa 2: Preparação de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butila

[00106] Em um tubo selado, (5-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butila (5,0 g, 0,18315 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,02 g, 23,8 mmol) e acetato de potássio (5,38 mg, 54,945 mmol) foram captados em 1,4-dioxano (50 mL) e argônio purgado durante 10 min. Pd(dppf)Cl₂ (669 mg, 0,915 mmol) foi adicionado e aquecido a 100°C durante 2 h. O solvente foi destilado e purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 40% em hexano como eluente para obter o composto do

título (5,0 g, 85,32%).

Intermediário 2: Síntese de (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila



Etapa 1: Preparação de 6-bromopicolinamida

[00107] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, ácido 6-bromopicolínico (2 g, 9,9 mmol) foi acoplado com cloreto de amônio (787 mg, 14,851 mmol) usando EDCI.HCl (2,8 g, 14,851 mmol), HOBt (2,0 g, 14,851 mmol) e DIPEA (3,8 g, 29,750 mmol) em DMF (10 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado usando cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 e o composto foi eluído usando acetato de etila a 50% em hexano como eluente para proporcionar o composto do título (2,0 g, 100%).

[00108] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,18-8,16 (d, 1H), 7,7,63-7,5656-7,63 (m, 2H), 5,80-5,60 (bs, 2H).

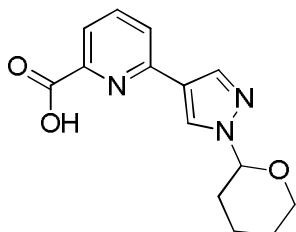
Etapa 2: Preparação de (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila

[00109] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 6-bromopicolinamida (2,0 g, 9,95 mmol) foi acoplado com (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butila (intermediário 1) (3,8 g, 11,94 mmol) usando carbonato de sódio (3,2 g, 29,85 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (363 mg, 0,5 mmol) em 1,2-dimetoxietano (10 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (2,8 g, 90,3%).

[00110] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,908-8,901 (d, 1H), 8,30-8,26

(dd, 1H), 8,18-8,16 (d, 1H), 8,09-8,06 (d, 1H), 7,97-7,68 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 5,70-5,60 (s, 1H), 1,55 (s, 9H). **LCMS:** m/z: 259,1 (de-t-butila).

Intermediário 3: Síntese de ácido 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico



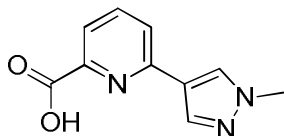
Etapa 1: Preparação de 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de metila

[00111] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 6-bromopicolinato de metila (900 mg, 4,166 mmol) foi acoplado com 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,39g, 5 mmol) usando carbonato de sódio (1,324 g, 12,49 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (339 mg, 0,416 mmol) em 1,2-dimetoxietano (10 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para obter o composto do título (450 mg, 38%). **LCMS:** m/z: 288,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de ácido 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico

[00112] Uma solução de 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de metila (450 mg, 1,567 mmol) e hidróxido de lítio (500 mg, 7,839 mmol) em THF metanol/H₂O (10 mL/4 ml/1 ml) foi agitada em RT durante 2 hrs. A mistura de reação foi acidificada com ácido cítrico e extraída com DCM (2 X 100 mL) seca sobre sulfato de sódio e o solvente destilado para proporcionar o composto do título (300 mg, 70%). **LCMS:** m/z: 274,3 (M+1)⁺.

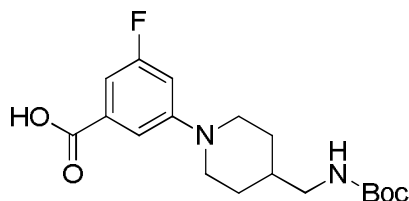
Intermediário 4: Síntese de ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-

il)picolínico**Etapa 1: Preparação de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de metila**

[00113] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 6-bromopicolinato de metila (3,5 g, 16,28 mmol) foi acoplado com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,06 g, 19,53 mmol) usando carbonato de sódio (5,177g, 48,846 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (1,328 g, 1,628 mmol) em 1,2-dimetoxietano (20 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para obter o composto do título (1,2 g, 33,9%). **LCMS:** m/z: 218,2 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico

[00114] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (1,2 g, 5,529 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (696 mg, 16,58 mmol) em THF/metanol (8/2 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (900 mg, 80,3%). **LCMS:** m/z: 204,0 (M+1)⁺.

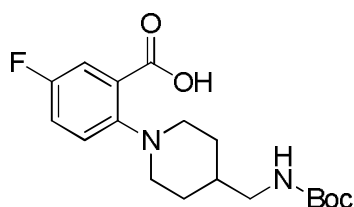
Intermediário 5: Síntese de ácido 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico**Etapa 1: Preparação de 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metila**

[00115] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 12, 3-bromo-5-fluorobenzoato de metila (100 mg, 0,429 mmol) foi acoplado com (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butila (110 mg, 0,515 mmol) usando carbonato de cério (209 mg, 0,643 mmol), xantphos (14 mg, 0,025 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0,0085 mmol) em tolueno (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (110 mg, 70,06%). **LCMS:** 94,13%, $m/z = 367,5$ ($M+1$)⁺.

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

[00116] Uma solução de 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metila (110 mg, 0,02 mmol), hidróxido de lítio (5 mg, 0,104 mmol), metanol (3mL), THF (2 mL) e água (1 mL) foi agitada em RT durante 1h., acidificada com HCl a 2N, o solvente destilado e o sólido filtrado para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (105 mg, 100%). **LCMS:** m/z : 353,4 ($M+1$)⁺.

Intermediário 6: Síntese de ácido 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico



Etapa 1: Preparação de 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metila

[00117] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 11, 2,5-difluorobenzoato de metila (1 g, 4,6

mmol), foi acoplado com (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butila (803 mg, 4,6 mmol) usando carbonato de potássio (1,289 mg, 9,3 mmol), em DMF (10 mL) a 90°C de um dia para o outro para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila em hexano como eluente para obter o composto do título (300 mg, 20%).

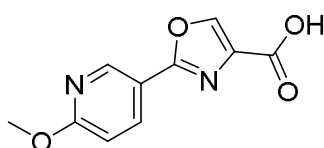
[00118] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,38-7,28 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,90-6,85 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,13-3,10 (d, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,64-2,58 (t, 2H), 1,67-1,64 (d, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,26-1,09 (m, 2H). **LCMS**: m/z: 367,3 (M+1)⁺.

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

[00119] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metila (300 mg, 0,819 mmol), foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (172 mg, 4,098 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (220 mg, 77%).

[00120] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,86-7,83 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,01 (bs, 1H), 3,11-3,08 (m, 4H), 2,93-2,89 (t, 2H), 1,87-1,83 (d, 2H), 1,70-1,60 (bs, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,35-1,30 (m, 2H). **LCMS**: m/z: 353,4 (M+1)⁺.

Intermediário 7: Síntese de ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico



Etapas 1: Preparação de 2-(6-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etila

[00121] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

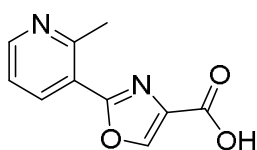
na etapa 7 do Exemplo 1, 2-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (200 mg, 1,41 mmol) foi acoplado com 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (298 mg, 1,70 mmol) usando carbonato de sódio (451 mg, 4,25 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (289 mg, 0,332 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (15/3mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 20% em hexano como eluente para obter o composto do título (200 mg, 59,8%).

Etapla 2: Preparação de ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico

[00122] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(6-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etila (300 mg, 0,127 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (160 mg, 3,91 mmol) em THF/metanol/água (5/1/2 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (160 mg, 57,3%).

[00123] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 13,5-12,5 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80-8,79 (d, 1H), 8,26-8,23 (dd, 1H), 7,02-6,99 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H). **LCMS**: $m/z = 221,1$ ($\text{M}+1$) $^+$.

Intermediário 8: Síntese de ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico



Etapla 1: Preparação de 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etila

[00124] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1 g, 7,09 mmol) foi acoplada com 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (1,86 g, 0,851 mmol) usando carbonato de sódio (2,25 g, 21,2 mmol) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (289 mg, 0,332 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (30/6 mL) para proporcionar o produto bruto. O

bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 20% em hexano como eluente para obter o composto do título (1 g, 59,8%).

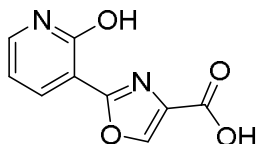
Etapla 2: Preparação de ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico

[00125] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etila (1 g, 4,3 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (542 mg, 12,9 mmol) em THF/água (25/4 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (550 mg, 62,5%).

[00126] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,3 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64-8,62 (dd, 1H), 8,32-8,03 (dd, 1H), 7,47-7,44 (q, 1H), 2,86 (s, 3H).

LCMS: m/z = 205,0 (M+1)⁺.

Intermediário 9: Síntese de ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico



Etapla 1: Preparação de 2-(2-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etila

[00127] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, ácido (2-fluoropiridin-3-il)borônico (400 mg, 2,83 mmol) foi acoplado com 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (596 mg, 3,40 mmol) usando carbonato de sódio (902 mg, 8,51 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (115 mg, 0,141 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (25/4 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para obter o composto do título (400 mg, 60,6%).

[00128] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,11 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,48-8,47 (d, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 4,38-4,33 (q, 2H), 1,35-1,32

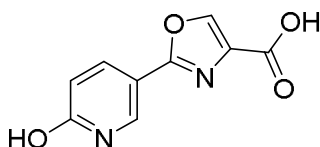
(t, 3H).

Etapla 2: Preparação de ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico

[00129] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(2-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etila (400 mg, 1,69 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (213 mg, 5,07 mmol) em THF/água (10/2 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (250 mg, 71,6%).

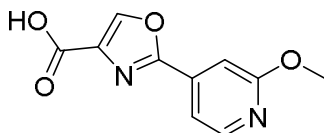
[00130] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,3-12,9 (bs, 1H), 12,4-12,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20-8,17 (dd, 1H), 7,68-7,66 (dd, 1H), 6,41-6,37 (t, 1H). **LCMS:** m/z = 207,1 (M+1)⁺.

Intermediário 10: Síntese de ácido 2-(2-hidroxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico



[00131] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(6-fluoropiridin-3-il)oxazol-4-carboxilato de etila (produto da etapa 1 do Intermediário 7) (400 mg, 1,69 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (400 mg, 10,3 mmol) em THF/água (2/2 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título bruto (300 mg). **LCMS:** m/z = 207,1 (M+1)⁺.

Intermediário 11: Síntese de ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico



[00132] O composto do título foi preparado usando condições e reagentes similares de acordo com o procedimento descrito na síntese de Intermediário 7.

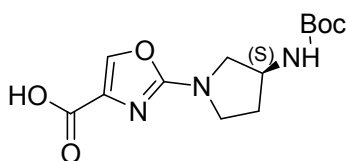
[00133] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H) 8,34-8,32 (d,

1H) 7,53-7,52 (d, 1H) 7,33 (s, 1H) 3,91 (s, 3H). **LCMS:** m/z = 221,1 (M+1)⁺.

[00134] Os intermediários abaixo foram preparados usando reagentes apropriados de acordo com o protocolo acima representado no Intermediário 8.

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

Intermediário 14: Síntese de ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico



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

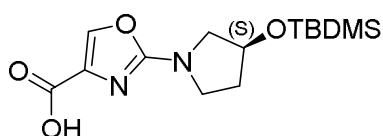
[00135] A mistura de 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (100 mg, 0,5698 mmol), (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (127 mg, 0,6837 mmol), DIPEA (0,284 mL, 1,4245 mmol) e DMF (5 mL) foi aquecida a 120°C durante 2h. A massa de reação foi dissipada com água gelada e extraída com DCM. O solvente foi destilado para proporcionar o composto do título (170 mg, 91,89%). **LCMS:** m/z = 270,1 (M - t-butila +1)⁺.

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

[00136] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etila (170

mg, 0,5224 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (33 mg, 0,7837 mmol) em THF/metanol/água (10/1/2 mL) em RT durante 12h para obter o composto do título (150 mg, 96,77%). **LCMS:** m/z = 242,0(M- t-butil+1)⁺.

Intermediário 15: Síntese de ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico



Etapa 1: Preparação de (S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etila

[00137] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Intermediário 14, 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (500 mg, 2,8490 mmol) foi reagido com (S)-pirrolidin-3-ol (298 mg, 3,4188 mmol) usando, carbonato de sódio (453 mg, 4,2735 mmol) em DMF (10 mL) para proporcionar o composto do título (535 mg, 83,07%).

[00138] **LCMS:** m/z = 227,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etila

[00139] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, (S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etila (535 mg, 2,3672 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (429 mg, 2,8407 mmol), imidazol (396 mg, 5,8072 mmol) e DMAP (29 mg, 0,2367 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 2h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 20% em hexano como eluente para obter o composto do título (520 mg, 64,5%). **LCMS:** m/z = 341,2 (M+1)⁺.

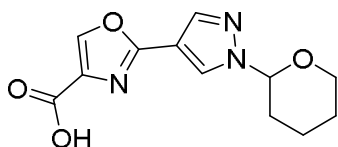
Etapa 3: Preparação de ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico

[00140] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etila (520 mg, 1,5294 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (97 mg, 2,2941 mmol) em THF/metanol/água (10/5/5 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (350 mg, 73,37%).

[00141] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 4,55-4,50(s, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,5-3,4 (d, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 0,9 (s, 9H).

LCMS: m/z = 313,1 (M+1)⁺.

Intermediário 16: Síntese de ácido 2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxílico



Etapla 1: Preparação de 2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila

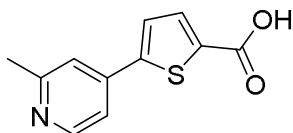
[00142] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (273 mg, 0,982 mmol) foi acoplado com 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (125 mg, 0,892 mmol) usando carbonato de sódio (283 mg, 2,676 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0,089 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (5/1 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 20% em hexano como eluente para obter o composto do título (200 mg, 43,9%). **LCMS:** m/z = 292,3 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparação de ácido 2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxílico

[00143] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila (200 mg, 0,784 mmol) foi hi-

drolisado usando hidróxido de lítio (50 mg, 1,176 mmol) em THF/metanol/água (5/2/1 mL) em RT durante 1h para obter o composto do título (206 mg, 100%). **LCMS:** m/z = 263,9 (M+1)⁺.

Intermediário 17: Síntese de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxílico



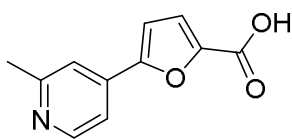
Etapa 1: Preparação de 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metila

[00144] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 5-bromotiofeno-2-carboxilato de metila (460 mg, 2,08 mmol) foi acoplado com 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (680 mg, 3,10 mmol) usando carbonato de potássio (576 mg, 4,17 mmol) TBAB (100 mg, 0,310 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (108 mg, 0,1538 mmol) em dioxano/água (10/3mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando 50%acetato de etila em hexano como eluente para obter o composto do título (552 mg, 91%). **LCMS:** m/z = 234,0 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxílico =

[00145] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metila (550 mg, 2,36 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (200 mg, 4,72 mmol) em THF/metanol/água (10/5/5 mL) a 50°C durante 15 min para obter o composto do título (501 mg, 97%). **LCMS:** m/z = 220,0 (M+1)⁺.

Intermediário 18: Síntese de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico



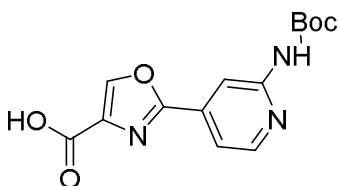
Etapa 1: Preparação de 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxilato de metila

[00146] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 5-bromofuran-2-carboxilato de metila (214 mg, 1,0406 mmol) foi acoplado com 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (340 mg, 1,561 mmol) usando carbonato de potássio (288 mg, 2,08 mmol) TBAB (50 mg, 0,156 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0,078 mmol) em dioxano/água (10/3mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 50% em hexano como eluente para obter o composto do título (301 mg, 89%). **LCMS:** 100%, m/z = 217,8 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico

[00147] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxilato de metila (300 mg, 1,38 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (116 mg, 2,76 mmol) em THF/metanol/água (10/5/5 mL) a 50°C durante 0,25h para obter o composto do título (260 mg, 92,8%). **LCMS:** 100%, m/z = 204,1 (M+1)⁺.

Intermediário 19: Síntese de ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico



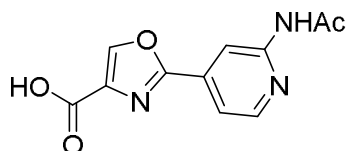
Etapa 1: Preparação de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila

[00148] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butila (487 mg, 1,5223 mmol) foi acoplado com 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (165 mg, 1,1710 mmol) usando carbonato de sódio (373 mg, 3,5131 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0,0585 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (10/5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para obter o composto do título (200 mg, 43,9%). **LCMS:** m/z = 278,0 (M+1-t-butil)⁺.

Etapla 2: Preparação de ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico

[00149] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila (145 mg, 0,4349 mmol) foi hidrolisado usando solução de hidróxido de sódio a 10% (1 mL) em THF/metanol/água (10/5/2 mL) em RT durante 10 min para obter o composto do título (75 mg, 56,81%). **LCMS:** m/z: 250,0 (M+1-de-t-butila)⁺.

Intermediário 20: Síntese de ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico



Etapla 1: Preparação de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila

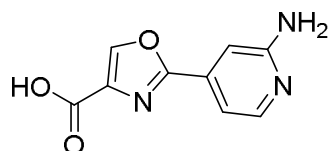
[00150] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (2,78 g, 10,04 mmol) foi acoplada com 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etila (1 g, 7,09 mmol) usando carbonato

de sódio (106 mg, 21,2 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (259 mg, 0,354 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (30/5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 50% em hexano como eluente para obter o composto do título (680 mg, 36%). **LCMS**: m/z: 276,3 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparação de ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico

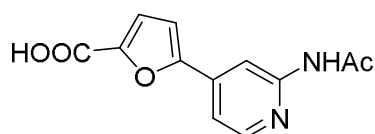
[00151] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila (500 mg, 1,81 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (84 mg, 2 mmol) em THF/metanol/água (10/1/5 mL) em RT durante 4h para obter o composto do título (360 mg, 81,08%). **LCMS**: m/z: 248,1 (M+1)⁺.

Intermediário 21: Síntese de ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico



[00152] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila (produto da etapa 1 do Intermediário 20) (900 mg, 3,27 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (329 mg, 7,85 mmol) em THF/metanol/água (30/1/5 mL) em RT durante 4h para obter o composto do título (750 mg, 96%). **LCMS**: m/z: 206,2 (M+1)⁺.

Intermediário 22: Síntese de ácido 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-carboxílico



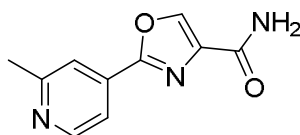
Etapla 1: Preparação de 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-

carboxilato de metila

[00153] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (1,91 g, 7,317 mmol) foi acoplada com 5-bromofuran-2-carboxilato de metila (1 g, 4,87 mmol) usando carbonato de sódio (1,54 g, 14,61 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (178 mg, 0,243 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (20/4 mL) a 80°C durante 3h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia rápida usando 35% acetato de etila em hexano como eluente para obter o composto do título (451 mg, 35,6%). **LCMS:** m/z: 261,1 (M+1)⁺.

Etapla 2: Preparação de ácido 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-carboxílico

[00154] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Intermediário 5, 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etila (450 mg, 1,73 mmol) foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (73 mg, 1,73 mmol) em THF/metanol/água (10/5/5 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (396 mg, 93,17%). **LCMS:** m/z: 247,2 (M+1)⁺.

Intermediário 23: Síntese de 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00155] A uma solução de ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (documento WO2011/043371) (0,25 g, 1,22 mmol) em DMF foram adicionado cloreto de amônio (0,131 g, 2,45 mmol), EDCI.HCl (0,351 g, 1,83 mmol), HOBT (0,248 g, 1,83 mmol) e DIPEA (0,790 g, 6,12 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 12 h em temperatura ambiente e foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄ e concentrada para proporcionar o composto do título

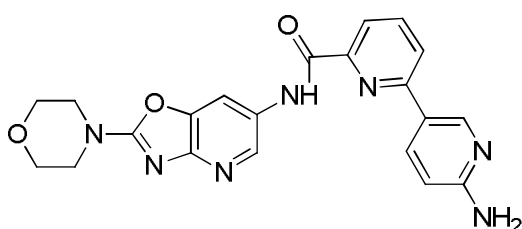
(0,180 g, 75 %) como um sólido branco.

[00156] **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (d, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 2,55 (s, 3H); **MS (ES)**: m/z: 204 (M+1)⁺; HPLC: 93,5%.

EXEMPLOS

Exemplo 1

6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida



Etapa 1: Preparação de oxazolo[4,5-b]piridina-2-tiol

[00157] Uma solução de 2-aminopiridin-3-ol (5,0 g, 45,45 mmol) e etil xantato de potássio (8,0 g, 49,99 mmol) em piridina (50 mL) foi aquecida a 110°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi esfriada para 0°C, água gelada adicionada e acidificada com Conc. HCl. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo para proporcionar o composto do título (6,0 g, 86,95%).

[00158] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,24-8,22 (d, 1H), 7,90-7,87 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H). **LCMS**: m/z: 153,0 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina

[00159] A uma solução agitada de oxazolo[4,5-b]piridina-2-tiol (3,0 g, 19,73 mmol) em acetato de etila (30 mL) foi adicionado carbonato de potássio (3,81 g, 27,62 mmol) e iodeto de metila (3,08 g, 21,71 mmol) e agitada em RT de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL), extraída com acetato de etila (2x50 mL), seca sobre sulfato de sódio e concentrada para proporcionar o composto do título (3,0 g, 93,75%).

[00160] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,46-8,44 (d, 1H), 7,71-7,68

(d, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 2,81 (s, 3H). **LCMS:** m/z: 167,0(M+1)⁺.

Etapla 3: Preparação de 2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridina

[00161] A uma solução de 2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (2,0 g, 12,12 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado morfolina (5 mL) e aquecida a 75°C de um dia para o outro. O solvente foi de stilado para proporcionar o composto do título (2,0 g, 83,3%).

[00162] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,20-8,10 (d, 1H), 7,80-7,70 (d, 1H), 7,15-7,00 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,63-3,52 (m, 4H). **LCMS:** m/z: 206,5 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparação de 2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00163] A uma solução de 2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridina (1,0 g, 4,854 mmol) em ácido acético (10 mL), foi adicionado ácido nítrico fumegante (6 mL) e aquecido a 100°C durante 4 hrs. A mistura de reação foi esfriada para 0°C, gelo adicionado e o sólido filtrado para proporcionar o composto do título (800 mg, 66,6%).

[00164] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,11-9,10 (d, 1H), 8,567-8,560 (d, 1H), 3,75 (s, 8H). **LCMS:** m/z: 250,9(M+1)⁺.

Etapla 5: Preparação de 2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00165] A uma solução de 2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (700 mg, 2,8 mmol) em THF foi adicionado cloreto de amônio (2,37g, 44,80 mmol) em água (5 mL) e pó de zinco (1,82 g, 28,0 mmol) e agitada a 50°C durante 1 hr. O catalisador foi filtrado através de Celite®, extraída com DCM (2 X 100 mL) e o solvente destilado para proporcionar o composto do título (600 mg, 97,4%). **LCMS:** m/z: 221,1 (M+1)⁺.

Etapla 6: Preparação de 6-bromo-N-(2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00166] A solução de 2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (600 mg, 2,727 mmol), ácido 6-bromopicolínico (661 mg, 3,27 mmol), EDCI.HCl (797 mg, 4,09 mmol), HOBt (552 mg, 4,09 mmol), DIPEA (1,05 g, 8,181 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em RT de um dia pa-

ra o outro. A mistura de reação foi dissipada com água gelada e o composto extraído em acetato de etila (2x25 mL), seco sobre sulfato de sódio e concentrado. O bruto resultante foi filtrado usando cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 e o composto foi eluído usando metanol a 5% em DCM como eluente para proporcionar o composto do título (350 mg, 31,8%).

[00167] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,79 (s, 1H), 8,46-8,45 (d, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 8,26-8,23 (d, 1H), 7,82-7,68 (m, 2H), 3,85-3,67 (m, 8H). **LCMS**: m/z: 405,6 (M+1)⁺.

Etapas 7: Preparação de (6-((2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila

[00168] A um tubo selado, 6-bromo-N-(2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (350 mg, 0,866 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butila (360 mg, 1,126 mmol) (intermediário 1), carbonato de sódio (275 mg, 2,598 mmol) em 1,2-dimetoxietano (10 mL) e água (2 mL) foram adicionados. A mistura de reação foi purgada com argônio durante 10 min, Pd(PPh₃)₂Cl₂ adicionado (31 mg, 0,043 mmol) e aquecido a 95°C de um dia para o outro. O solvente foi destilado. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 5% em DCM como eluente para obter o composto do título (300 mg, 67,11%). **LCMS**: m/z: 517,7(M+1)⁺.

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

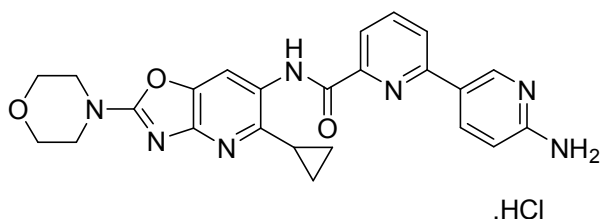
[00169] TFA (5 mL) foi adicionado à solução de (6-((2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila (300 mg, 0,580 mmol) em DCM (1 mL) e agitada em RT durante 1 hr. Após término da reação, esta foi, então, purificada por meio de HPLC prep. para obter o composto do título (34 mg, 14,05%).

[00170] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,06 (s, 1H), 8,96-8,95

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

Exemplo 2

Cloridrato de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 2-amino-6-cloropiridin-3-ol

[00171] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 6-cloro-2-nitropiridin-3-ol (35 mg, 0,201 mmol) foi reduzido com pó de zinco (65 mg, 1,005 mmol) e cloreto de amônio (54 mg, 1,005 mmol) em THF (2 mL) para proporcionar o composto do título (25 mg, 89%).

[00172] **LCMS:** m/z : 145,2 ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-cloro-oxazolo[4,5-b]piridina-2-tiol

[00173] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 1 2-amino-6-cloropiridin-3-ol (25 mg, 0,173 mmol) foi ciclizado usando etil xantato de potássio (33 mg, 0,208 mmol) em piridina (1 mL) para proporcionar o composto do título (25 mg, 78%).

[00174] **¹H-RMN** (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,94-7,90 (d, 1H), 7,38-7,35 (d, 1H). **LCMS:** m/z : 187,1($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina

[00175] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 1, 5-cloro-oxazolo[4,5-b]piridina-2-tiol (620 mg, 3,33 mmol) foi metilado usando carbonato de potássio (689 mg, 4,99 mmol) e iodeto de metila (567 mg, 3,99 mmol) em acetato de etila (10

mL) para proporcionar o composto do título (720 mg, 90%). **LCMS:** m/z: 201,1 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparação de 5-cloro-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridina

[00176] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina foi substituído usando morfolina (2 mL) e THF (10 mL) para proporcionar o composto do título (750 mg, 88%).

[00177] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,82-7,80 (d, 1H), 7,08-7,06 (d, 1H), 3,74-3,64 (m, 8H). **LCMS:** m/z: 240,2(M+1)⁺.

Etapa 5: Preparação de 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00178] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 1 5-cloro-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridina (50 mg) foi nitrada usando ácido acético (0,2 mL) e ácido nítrico fume-gante (0,1 mL) a 100°C durante 2h para proporcionar o composto do título (25 mg, 43%).

[00179] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 3,72 (s, 8H)⁺.

Etapa 6: Preparação de 5-ciclopropil-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00180] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (25 mg, 0,088 mmol) foi acoplada com ácido ciclopropil borônico (9 mg, 0,105 mmol) usando carbonato de potássio (24 mg, 0,176 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmol) em xileno (2 mL) para proporcionar o produto bruto (50 mg). **LCMS:** m/z: 291,1 (M+1)⁺.

Etapa 7: Preparação de 5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00181] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-ciclopropil-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-

b]piridina (220 mg, 0,758 mmol) foi reduzido com pó de zinco (394 mg, 6,068 mmol) e cloreto de amônio (327 mg, 6,068 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para proporcionar o composto do título (160 mg, 84%). **LCMS:** m/z: 261,0 (M+1)⁺.

Etapa 8: Preparação de 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00182] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,384 mmol) foi acoplada com ácido 6-bromopicolínico (85 mg, 0,423 mmol) usando EDCI.HCl (110 mg, 0,576 mmol), HOBt (77 mg, 0,576 mmol), TEA (0,22 mL, 1,538 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o composto do título (75 mg, 44%). **LCMS:** m/z: 444,2(M+1)⁺.

Etapa 9: Preparação de (6-((5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila

[00183] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (75 mg, 0,169 mmol) foi acoplada com (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butila (65 mg, 0,203 mmol) (intermediário 1) usando carbonato de sódio (53 mg, 0,507 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg, 0,0084 mmol) em 1,2-dimetoxietano (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 50% em hexano como eluente para obter o composto do título (50 mg, 54%). **LCMS:** m/z: 558,2 (M+1)⁺.

Etapa 10: Preparação de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida

[00184] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

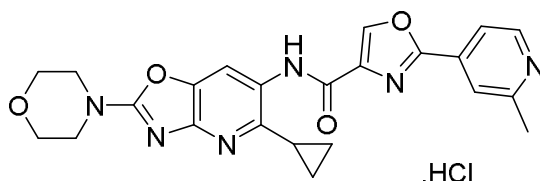
na etapa 8 do Exemplo 1, (6-((5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila (50 mg, 0,089 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (40 mg, 90%).

[00185] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,78 (s, 1H), 9,059-9,055 (d, 1H), 8,93-8,90 (dd, 1H), 8,40-8,25 (bs, 2H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,15-8,11 (t, 1H), 8,07-8,05 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12-7,09 (d, 1H), 3,71-3,60 (m, 8H), 2,20-2,16 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 4H).

[00186] **LCMS**: 96,48%, m/z = 458,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,7%.

Exemplo 3

cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

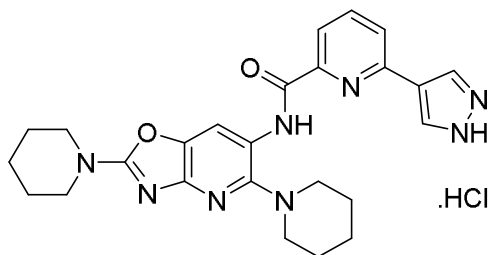


[00187]

[00188] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 7 do Exemplo 2) (60 mg, 0,23 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metil-piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (71 mg, 0,396 mmol) usando EDCI.HCl (66 mg, 0,396 mmol), HOBt (46 mg, 0,396 mmol), TEA (0,13 mL, 0,923 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para proporcionar o composto do título (20 mg, 20%).

[00189] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,22 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,85-8,83 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,71-3,59 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 4H). **LCMS**: 93,91%, m/z = 447,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 99,0%.

Exemplo 4: cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-

b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida**Etapa 1: Preparação de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina**

[00190] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 3 do Exemplo 2) (3 g, 14,95 mmol) foi substituído usando piperidina (8 mL) e THF (30 mL) para proporcionar o composto do título (3 g, 90%).

[00191] **LCMS:** $m/z = 238,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00192] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 20, 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (4 g, 168 mmol) foi nitrada usando nitrato de potássio (3,4 g, 337 mmol) e ácido sulfúrico conc. (20 mL) em RT durante 3h para proporcionar o composto do título bruto (4 g). **LCMS:** $m/z = 283,0$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00193] Uma mistura de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (300 mg, 1,056 mmol) foi aquecida com piperidina (3 mL) a 100°C durante 2h. A reação foi dissipada com água gelada e o sólido filtrado para proporcionar o composto do título (300 mg, 86%). **LCMS:** $m/z: 332,1(M+1)^+$.

Etapa 4: Preparação de 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00194] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 0,90 mmol) foi reduzida com pó de zinco (468 mg, 7,207 mmol) e cloreto de amônio (389 mg, 7,207 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para proporcionar o composto do título (250 mg, 92%). **LCMS:** m/z: 302,4 (M+1)⁺.

Etapas 5: Preparação de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

[00195] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,33 mmol) foi acoplada com ácido 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 3) (108 mg, 0,396 mmol) usando EDCI.HCl (94 mg, 0,495 mmol), HOBt (66 mg, 0,495 mmol), TEA (0,2 mL, 1,324 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (100 mg, 55%). **LCMS:** m/z: 557,4 (M+1)⁺.

Etapas 6: Preparação de cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

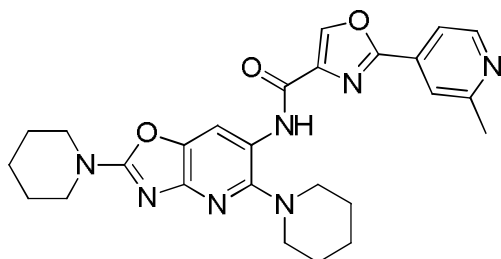
[00196] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (100 mg, 0,179 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (40 mg, 50%).

[00197] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,8 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 3,62 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 1,75 (s, 4H), 1,62-1,55 (m, 8H).

[00198] **LCMS:** 97,91%, $m/z = 473,5$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 96,5%.

Exemplo 5

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

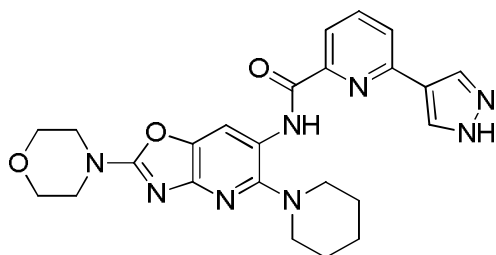


[00199] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 4) (100 mg, 0,33 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (74 mg, 0,363 mmol) usando EDCI.HCl (94 mg, 0,495 mmol), HOBt (66 mg, 0,495 mmol), TEA (0,2 mL, 1,324 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (30 mg, 20%).

[00200] **¹H-RMN** (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,98 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,91-8,89 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09-8,08 (d, 1H), 3,61 (m, 7H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,61 (s, 7H). **LCMS:** 100%, $m/z = 488,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 92,1%.

Exemplo 6

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



Etapa 1: Preparação de 2-morfolino-6-nitro-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00201] A uma solução de 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa-5 do Exemplo 2) (30 mg, 0,1056 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada piperidina (11 mg, 0,126 mmol) e agitada em RT de um dia para o outro. A mistura de reação foi dissipada com água gelada e extraída com acetato de etila (2X10 mL), seca sobre sulfato de sódio e o solvente destilado para obter o composto do título (30 mg, 89%). **LCMS:** m/z: 334,5 (M+1)⁺.

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

[00202] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 2-morfolino-6-nitro-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 0,900 mmol) foi reduzida com pó de zinco (468 mg, 7,207 mmol) e cloreto de amônio (389 mg, 7,207 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para proporcionar o composto do título (260 mg, 96%). **LCMS:** m/z: 304,1 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparação de N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

[00203] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (90 mg, 0,297 mmol) foi acoplada com ácido 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 3) (97 mg, 0,356 mmol) usando EDCI.HCl (85 mg, 0,445 mmol), HOBt (60 mg, 0,445 mmol), TEA (0,2 mL, 1,188 mmol) em DMF (4 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (60 mg, 38%). **LCMS:** m/z: 559,6 (M+1)⁺.

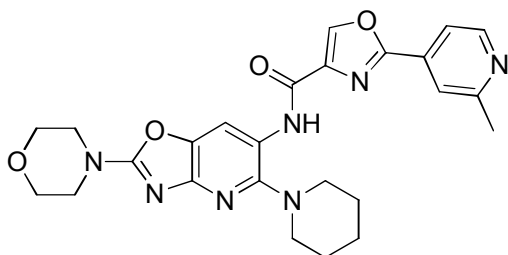
Etapas 4: Preparação de N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

[00204] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (60 mg, 0,107 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (2 mL) para proporcionar o composto do título (50 mg, 90%).

[00205] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,05-7,93 (m, 3H), 3,76-3,62 (m, 8H), 2,98 (s, 4H), 1,76 (s, 4H), 1,54 (s, 2H). **LCMS**: 92,69%, m/z = 475,5 (M+1)⁺. **HPLC**: 90,31%.

Exemplo 7

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

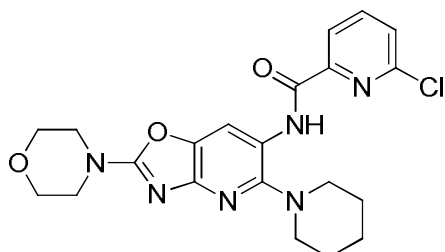


[00206] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (100 mg, 0,331 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (81 mg, 0,397 mmol) usando EDCI.HCl (94 mg, 0,496 mmol), HOBt (66 mg, 0,496 mmol), TEA (0,2 mL, 1,302 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (35 mg, 22%).

[00207] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,90-8,88 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, 1H), 3,72-3,61 (m, 8H), 2,96 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,81 (s, 4H), 1,63 (s, 2H). **LCMS**: 81,6%, m/z = 490,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 94,3%.

Exemplo 8

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

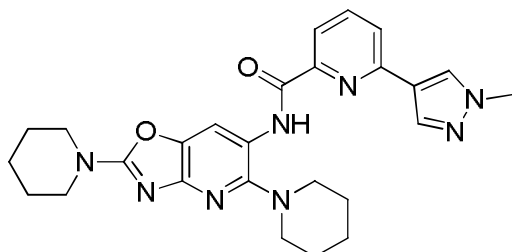


[00208] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (70 mg, 0,2317 mmol) foi acoplada com ácido 6-cloropicolínico (44 mg, 0,278 mmol) usando EDCI.HCl (66 mg, 0,347 mmol), HOBt (46 mg, 0,347 mmol), TEA (0,2 mL, 0,926 mmol) em DMF (4 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (35 mg, 35%).

[00209] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15-8,14 (t, 2H), 7,84-7,81 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 8H), 2,93-2,10 (t, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,58 (s, 2H). **LCMS:** 99,3%, m/z = 443,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 93,0%.

Exemplo 9

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



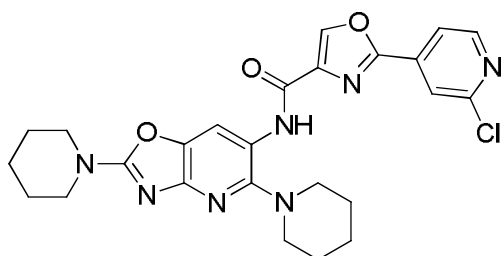
[00210] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 4) (75 mg, 0,2483 mmol) foi

acoplada com ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 4)(61 mg, 0,298 mmol) usando EDCI.HCl (72 mg, 0,372 mmol), HOBT (51 mg, 0,372 mmol), DIPEA (0,17mL, 0,9933 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (41 mg, 33,0%).

[00211] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,02 (t, 1H), 7,98-7,96 (d, 1H), 7,92-7,91 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 1,76 (s, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,55 (s, 2H). **LCMS**: 98,9%, m/z = 487,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 94,0%.

Exemplo 10

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



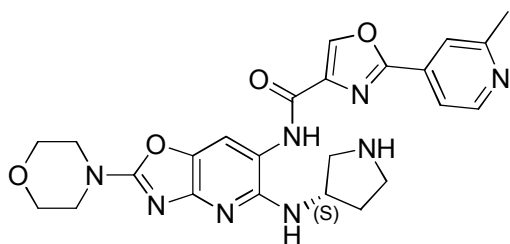
[00212] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 4) (75 mg, 0,2483 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-cloropiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (71 mg, 0,298 mmol) usando EDCI.HCl (72 mg, 0,372 mmol), HOBT (51 mg, 0,372 mmol), DIPEA (0,17mL, 0,9933 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (62 mg, 45,9%).

[00213] **¹H-RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,64-8,62 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, 1H), 3,81 (s, 8H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,79 (s, 8H). **LCMS**: 84,1%, m/z = 508,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,6%.

Exemplo 11

(S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-

ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 3-((2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila

[00214] Uma solução de 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 1,0563 mmol) 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (237 mg, 1,267 mmol) e carbonato de potássio (292 mg, 2,112 mmol) em DMF (2 mL) foi aquecido a 100°C durante 2h. A reação foi dissipada com água gelada e o sólido filtrado. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (350 mg, 76,25%). **LCMS:** m/z: 435,4 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 3-((6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila

[00215] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 3-((2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (350 mg, 0,806 mmol) foi reduzido com pó de zinco (422 mg, 6,451 mmol) e cloreto de amônio (691 mg, 12,903 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (240 mg, 71,8%). **LCMS:** m/z: 405,2 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de 3-((6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila

[00216] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 3-((6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (115 mg,

0,284 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (70 mg, 0,341 mmol) usando EDCI.HCl (82 mg, 0,426 mmol), HOBt (58 mg, 0,426 mmol), DIPEA (0,199 mL, 1,138 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o composto do título (100 mg, 59,52%).

LCMS: m/z: 591,4 (M+1)⁺.

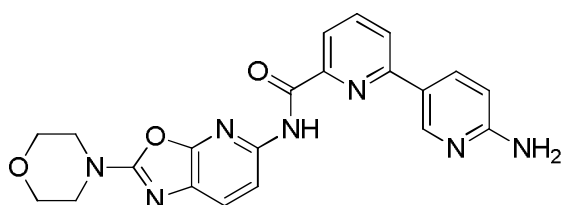
Etapla 4: Preparação de (S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

[00217] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, 3-((6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (100 mg, 0,169 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (9 mg, 10,84%).

[00218] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,74-8,73 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,04-4,03 (d, 4H), 3,30-3,00 (m, 7H), 2,70 (s, 3H), 2,40-1,80 (m, 4H), 1,00-0,08 (m, 1H). **LCMS:** 100%, m/z = 491,3 (M+1)⁺.

Exemplo 12

6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida



Etapla 1: Preparação de 3-amino-6-cloropiridin-2-ol

[00219] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 6-cloro-3-nitropiridin-2-ol (1,0 g, 5,747 mmol) foi reduzido com pó de zinco (3,0 g, 45,977 mmol) e cloreto de amônio (4,92 g, 91,952 mmol) em THF/metanol/H₂O (20m/4 mL/2 mL) para

proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 10% em DCM como eluente para obter o composto do título (500 mg, 60,97%).

[00220] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6,84-6,81 (d, 1H), 6,55-6,52 (d, 1H). **LCMS**: m/z: 145,0(M+1)⁺.

Etapla 2: Preparação de 5-cloro-oxazolo[5,4-b]piridina-2-tiol

[00221] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 1, 3-amino-6-cloropiridin-2-ol (900 mg, 6,25 mmol) foi ciclizado usando etil xantato de potássio (1,1 g, 6,875 mmol) em piridina (8 mL) para proporcionar o composto do título (1,0 g, 86,2%). **LCMS**: m/z: 185,0 (M-1)⁺.

Etapla 3: Preparação de 5-cloro-2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridina

[00222] A mistura de 5-cloro-oxazolo[5,4-b]piridina-2-tiol (550 mg, 2,956 mmol), morfolina (5 mL) foi aquecida a 110°C de um dia para o outro. O solvente foi destilado. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 40% em hexano como eluente para obter o composto do título (200 mg, 28,5%). **LCMS**: m/z: 240,0 (M+1)⁺.

Etapla 4: Preparação de 6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida

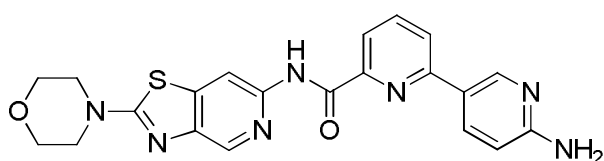
[00223] Em um tubo selado, foram tomados 5-cloro-2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridina (76 mg, 0,316 mmol), (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila (100 mg, 0,316 mmol) (intermediário 2) e carbonato de cézio (257 mg, 0,79 mmol) em tolueno (5 mL) e argônio purgado durante 10 min. X-Phos foi adicionado (15 mg, 0,32 mmol) e aquecido a 110°C de um dia para o outro. O solvente foi destilado. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 5% em DCM como elu-

ente. Além disso, o bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (11 mg, 10,0%).

[00224] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,77-3,62 (m, 8H). **LCMS**: 72,3%, m/z = 418,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,1%.

Exemplo 13

6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida



Etapa-1: Síntese de 6-cloro tiazolo[4,5-c]piridina-2(3H)-tiona

[00225] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 1, 4,6-dicloropiridin-3-amina (1,3 g, 7 mmol) foi ciclizada usando etil xantato de potássio (2,55 g, 15 mmol) em DMF (25 mL) a 150°C durante 8h para proporcionar o composto do título (1,3 g, 86,6 %) como um sólido marrom claro.

[00226] **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,2-14,0 (b, 1H), 8,274 (s, 1H), 7,931 (s, 1H); **LCMS**: 100%, m/z = 201,3 (M+1)⁺.

Etapa-2: Síntese de 4-(6-cloro tiazolo[4,5-c]piridin-2-il) morfolina

[00227] A uma suspensão de 6-clorotiazolo[4,5-c]piridina-2(3H)-tiona (0,3 g, 1,16 mmol) em DCM (4 mL), cloreto de oxalila (0,2 mL, 2,38 mmol) e DMF (1,5 mL) foram adicionados a 0°C. A mistura resultante foi lentamente deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada na mesma durante 1 h. A mistura de reação foi novamente esfriada para 0°C e trietil amina (0,66 mL, 4,76 mmol) e morfolina (0,13 mL, 1,75 mmol) foram adicionadas. A mistura de reação foi agitada em RT durante 1 h e dissipada com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida.

O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna (EtOAc/*n*-hexanos 3:7) para proporcionar o composto do título (0,14 g, 39,6 %) como um sólido marrom claro.

[00228] $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 4H); **LCMS**: m/z = 256,1 (M+1) $^+$.

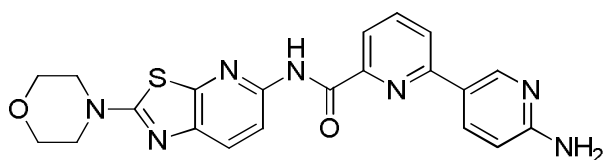
Etapas-3: Síntese de 6'-amino-N-(2-morfolino tiazolo[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida

[00229] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 12, 4-(6-clorotiazolo[4,5-c] piridin-2-il) morfolina (0,081 g, 0,32 mmol) foi acoplada com (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6-il)carbamato de terc-butila (intermediário 2) (0,1 g, 0,32 mmol) usando carbonato de cério (0,21 g, 0,64 mmol), XantPhos (0,028 g, 0,047 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,015 mg, 0,015 mmol) em tolueno : dioxano (2:2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente. Além disso, o bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (0,01 g, 6 %) como um sólido acinzentado.

[00230] $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,65 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22-8,13 (m, 4 H), 7,09 (d, 1H), 3,73 (t, 4H), 3,58 (t, 4H). **LCMS**: 100%, m/z = 434,2 (M+1) $^+$.

Exemplo 14

6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida



Etapas 1: Preparação de 5-clorotiazolo[5,4-b]piridina-2-tiol

[00231] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 1, 2,6-dicloropiridin-3-amina (5 g, 30 mmol) foi

ciclizada usando etil xantato de potássio (9,81 g, 61 mmol) em NMP (40 mL) a 150°C de um dia para o outro para proporcionar o composto do título (5,5 g, 92%).

[00232] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 14,10 (bs, 1H), 7,66-7,62 (d, 1H), 7,53-7,48 (d, 1H). **LCMS**: m/z: 202,9 (M+1)⁺.

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

[00233] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 4, 5-clorotiazolo[5,4-b]piridina-2-tiol (5,5 g, 27,22 mmol) foi substituído usando morfolina (40 mL) para proporcionar o composto do título (4 g, 58%).

[00234] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,83-7,80 (d, 1H), 7,42-7,39 (d, 1H), 3,75-3,71 (m, 4H), 3,61-3,58 (m, 4H). **LCMS**: m/z: 256,0(M+1)⁺.

Etapla 3: Preparação de 6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida

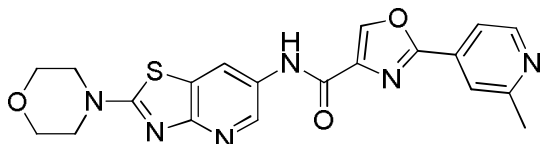
[00235] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 12, 6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (200 mg, 0,632 mmol) foi acoplada com terc-butila (6-carbamoil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de (intermediário 2) (177 mg, 0,692 mmol) usando carbonato de cézio (514 mg, 1,582 mmol), X-Phos (30 mg, 0,063 mmol) e Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,031 mmol) em tolueno (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente. Além disso, o bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (13 mg, 5%).

[00236] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,06 (s, 1H), 9,17-9,16 (d, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, 1H), 8,04-7,99 (t, 1H), 7,93-7,91 (d, 1H), 7,80-7,69 (m, 4H), 3,75-3,72 (t, 4H), 3,55-3,52

(t, 4H). **LCMS:** 96,5%, $m/z = 434,4$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,1%.

Exemplo 15

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



Etapa 1: Preparação de tiazolo[4,5-b]piridina-2-tiol

[00237] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 1, 3-bromopiridin-2-amina (5 gr, 28 mmol) foi ciclizado usando etil xantato de potássio (9,24 gr, 57 mmol) em NMP (40 mL) a 150°C de um dia para o outro para proporcionar o composto do título (4,2 gr, 88%).

[00238] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,37-8,35 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,32-7,28 (q, 1H) **LCMS:** m/z : 169,1($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 4-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00239] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 4, tiazolo[4,5-b]piridina-2-tiol (4,2 gr, 25 mmol) foi substituído usando morfolina (20 mL) a 110°C para proporcionar o composto do título (3 g, 55%).

[00240] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,32-8,30 (dd, 1H), 8,22-8,18 (dd, 1H), 7,07-7,03 (q, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 4H). **LCMS:** m/z : 222,3 ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de 4-(6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00241] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 1, 4-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (2,5 g, 11,3 mmol) foi nitrada usando ácido acético (5 mL) e ácido nítrico fumegante (10 mL) a 100°C de um dia para o outro para proporcionar o composto do título (1,5 g, 50%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,15-9,09 (m, 2H), 3,70-3,60 (bs, 8H).

Etapa 4: Preparação de 2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00242] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (500 mg, 1,879 mmol) foi reduzido com pó de zinco (977 mg, 15,03 mmol) e cloreto de amônio (812 mg, 15,03 mmol) em THF/metanol/H₂O(10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (430 mg, 97%).

[00243] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,75-7,74 (d, 1H), 7,36-7,35 (d, 1H), 5,10-5,05 (bs, 2H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,48-3,34 (m, 4H). **LCMS:** m/z: 237,4 (M+1)⁺.

Etapla 5: Preparação de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

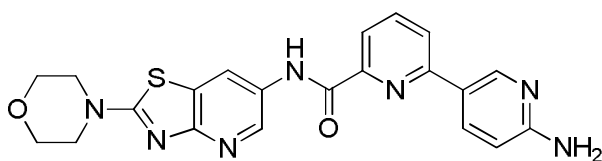
[00244] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (110 mg, 0,466 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (95 mg, 0,466 mmol) usando EDCI.HCl (133 mg, 0,699 mmol), HOBt (94 mg, 0,69 mmol), DIPEA (0,2 mL, 1,165 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente. O bruto foi ainda purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (28 mg, 15%).

[00245] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,45 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,70-8,63 (d, 1H), 8,65-8,62 (dd, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,75 (d, 1H), 3,77-3,72 (t, 4H), 3,62-3,60 (t, 4H), 2,60 (s, 3H).

[00246] **LCMS:** 100%, m/z = 423,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,9%.

Exemplo 16

6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 6-bromo-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00247] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 15) (320 mg, 1,35 mmol) foi acoplada com ácido 6-bromopicolínico (356 mg, 1,76 mmol) usando EDCI.HCl (698 mg, 5,4 mmol), HOBT (239 mg, 1,76 mmol), DIPEA (338 mL, 1,76 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (250 mg, 43,9%). **LCMS:** m/z: 421,6 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (6-((2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila

[00248] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 6-bromo-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (250 mg, 0,59 mmol) foi acoplada com (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butila (151 mg, 0,71 mmol) (intermediário 1) usando carbonato de sódio (188 mg, 1,77 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22 mg, 0,029 mmol) em 1,2-dimetoxietano (8 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de Combiflash usando metanol a 0,2-2,0% em clorofórmio como eluente para obter o composto do título (120 mg, 37,8%). **LCMS:** m/z: 534,2(M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de 6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida

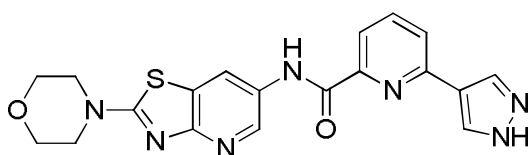
[00249] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (6-((2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butila (120 mg, 0,22 mmol) foi desprotegido usando TFA (12 mL) para proporcionar o com-

posto do título (80 mg, 82%).

[00250] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,65 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45-8,42 (d, 1H), 8,08-7,95 (m, 3H), 6,59-6,56 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 3,76-3,74 (t, 4H), 3,63-3,62 (t, 4H). **LCMS**: 98,9%, m/z = 434,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,9%.

Exemplo 17

N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

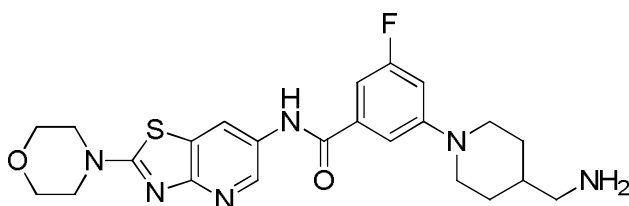


[00251] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 6-bromo-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (produto da etapa 1 do Exemplo 16) (200 mg, 0,477 mmol) foi acoplada com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (111 mg, 0,572 mmol) usando carbonato de sódio (151 mg, 1,431 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0,0477 mmol) em 1,2-dimetoxietano (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente. Ele foi adicionalmente purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (14 mg, 8%).

[00252] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,2 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 3,76-3,74 (t, 4H), 3,62-3,60 (t, 4H). **LCMS**: 100%, m/z = 408,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,9%.

Exemplo 18

3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-flúor-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida



Etapa 1: ((1-(3-flúor-5-((2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butila

[00253] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 15) (60 mg, 0,254 mmol) foi acoplada com ácido 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico (intermediário 5) (98 mg, 0,279 mmol) usando EDCI.HCl (72 mg, 0,381 mmol), HOBt (52 mg, 0,381 mmol), DIPEA (98 mg, 0,762 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (130 mg, 90,2%). **LCMS:** m/z: 571,2(M+1)⁺.

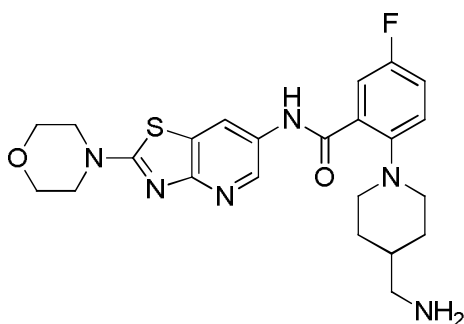
Etapa 2: 3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-flúor-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

[00254] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, ((1-(3-flúor-5-((2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butila (130 mg, 0,228 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (4,7 mL) para proporcionar o composto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (55 mg, 47,8%).

[00255] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,74 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,14-7,01 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 6H), 2,83-2,73 (m, 5H), 2,27 (s, 1H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,30-1,23 (m, 3H). **LCMS:** 100%, m/z = 471,5(M+1)⁺. **HPLC:** 97,9%.

Exemplo 19

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



Etapa 1: Preparação de ((1-(4-flúor-2-((2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butila

[00256] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 15) (100 mg, 0,423 mmol) foi acoplada com ácido 2-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzoico (intermediário 6) (164 mg, 0,466 mmol) usando EDCI.HCl (121 mg, 0,65 mmol), HOBt (85 mg, 0,635 mmol), TEA (0,3 mL, 1,694 mmol) em DMF (4 mL) para proporcionar o composto do título (50 mg, 21%). **LCMS:** m/z: 571,3 (M+1)⁺.

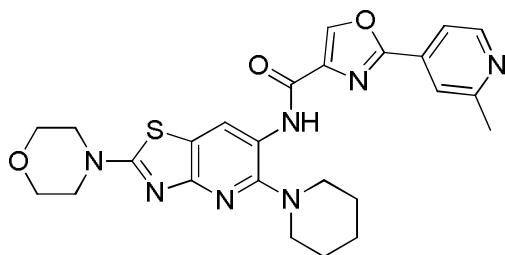
Etapa 2: Preparação de cloridrato de 2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-flúor-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

[00257] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, ((1-(4-flúor-2-((2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butila (50 mg, 0,087 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (4,7 mL) para proporcionar o composto do título (40 mg, 90%).

[00258] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 8,87-8,86 (d, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 8,20-7,98 (m, 3H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 3,77-3,75 (t, 4H), 3,75-3,67 (t, 4H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 4H), 1,89-1,85 (m, 3H), 1,40-1,36 (m, 2H). **LCMS:** 100%, m/z = 471,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,8%.

Exemplo 20

2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-

b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**Etapa 1: Preparação de 5-clorotiazolo[4,5-b]piridina-2-tiol**

[00259] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 1, 3-bromo-6-cloropiridin-2-amina (1,8 g, 8,653 mmol) foi ciclizada usando etil xantato de potássio (2,35 g, 14,71 mmol) em NMP (5 mL) a 165°C de um dia para o outro para proporcionar o produto bruto (2,0 g).

[00260] **LCMS:** m/z: 202,9 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-cloro-2-(metiltio)tiazolo[4,5-b]piridina

[00261] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 1, 5-clorotiazolo[4,5-b]piridina-2-tiol (2 g, 9,850 mmol) foi metilado usando carbonato de potássio (2,71 g, 19,7 mmol) e iodeto de metila (2,1 g, 14,775 mmol) em acetato de etila (10 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 20% em hexano como eluente para obter o composto do título (500 mg, 23,8%).

[00262] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,02-8,00 (d, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Etapa 3: Preparação de 4-(5-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00263] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)tiazolo[4,5-b]piridina (500 mg, 2,314 mmol) foi substituído usando morfolina (1 mL) e THF (1 mL) para proporcionar o composto do título (450 mg, 76,2%).

[00264] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,82-7,80 (d, 1H), 7,04-7,01

(d, 1H), 3,84-3,83 (m, 4H), 3,75-3,71 (m, 4H). **LCMS:** m/z: 256,0 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparação de 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00265] Nitrato de potássio (266 mg, 2,64 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(5-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (450 mg, 1,764 mmol) em ácido sulfúrico conc. (5 mL) e agitada em RT de um dia para o outro. Água gelada foi adicionada à MR e o sólido filtrado para proporcionar o composto do título (450 mg, 86,0%).

[00266] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 3,75 (s, 8H).

LCMS: m/z: 301,0 (M+1)⁺.

Etapa 5: Preparação de 4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00267] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 6 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (450 mg, 1,50 mmol) foi substituído usando piperidina (0,5 mL) em THF (5 mL) 75°C durante 2h para obter o composto do título (450 mg, 85,7%). **LCMS:** m/z: 350,1 (M+1)⁺.

Etapa 6: Preparação de 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00268] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (400 mg, 1,142 mmol) foi reduzido com pó de zinco (600 mg, 9,136 mmol) e cloreto de amônio (1,0 g, 18,272 mmol) em THF/metanol/H₂O (10/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto bruto (400 mg). **LCMS:** m/z: 320,25 (M+1)⁺.

Etapa 7: Preparação de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

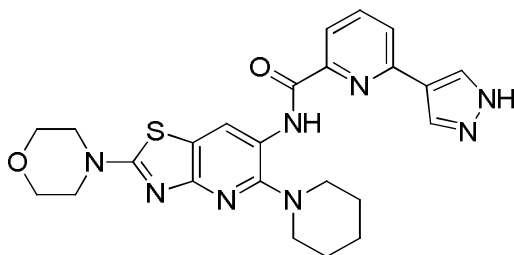
[00269] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-

b]piridin-6-amina (100 mg, 0,313 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (64 mg, 0,313 mmol) usando EDCI.HCl (90 mg, 0,47 mmol), HOBt (64 mg, 0,47 mmol), DIPEA (101 mg, 0,782 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (40 mg, 47,5%).

[00270] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 3,73-3,72 (t, 4H), 3,60-3,58 (t, 4H), 3,03-2,90 (t, 4H), 2,66 (s, 3H), 1,88-1,79 (t, 4H), 1,65-1,58 (m, 2H). **LCMS**: 90,4%, m/z = 506,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 92,6%.

Exemplo 21

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



[00271] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (100 mg, 0,313 mmol) foi acoplada com ácido 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 3) (90 mg, 0,313 mmol) usando EDCI.HCl (90 mg, 0,47 mmol), HOBt (64 mg, 0,47 mmol), DIPEA (101 mg, 0,782 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto acoplado. Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, o produto bruto acima foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (30 mg, 43,5%).

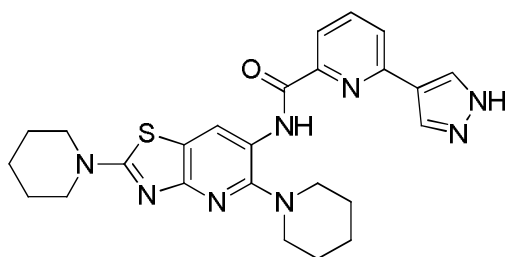
[00272] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,80 (s, 1H), 9,05 (s, 1H),

8,39 (s, 2H), 8,05-7,98 (m, 3H), 3,73-3,58 (m, 8H), 2,99-2,90 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 2H).

[00273] **LCMS:** 85,0%, $m/z = 491,3$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,7%.

Exemplo 22

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



Etapa 1: Preparação de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina

[00274] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)tiazolo[4,5-b]piridina (450 mg, 2,314 mmol) foi substituída usando piperidina (1 mL) e THF (mL) a 75°C durante 2h para proporcionar o produto bruto (500 mg). **LCMS:** m/z : 254,0 ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina

[00275] Nitrato de potássio (71 mg, 2,657 mmol) foi adicionado à solução de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina (450 mg, 1,771 mmol) em ácido sulfúrico conc. (5 mL) e agitada em RT de um dia para o outro. Água gelada foi adicionada à MR e o sólido filtrado para proporcionar o composto do título (400 mg, 75,5%). **LCMS:** m/z : 299,0 ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina

[00276] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 6, 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina (400 mg, 1,337 mmol) foi substituída usando piperidina (2,0

mL) em THF (5 mL) 75°C durante 30 min para obter o produto bruto (400 mg). **LCMS:** m/z: 348,1 (M+1)⁺.

[00277] Etapa 4: Preparação de 2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00278] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 6-nitro-2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina (400 mg, 1,149 mmol) foi reduzida com pó de zinco (597 mg, 9,192 mmol) e cloreto de amônio (974 mg, 18,384 mmol) em THF (10 mL) para proporcionar o produto bruto (320 mg). **LCMS:** m/z: 318,1(M+1)⁺.

[00279] Etapa 5: Preparação de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

[00280] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,315 mmol) foi acoplada com ácido 6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 3) (77 mg, 0,378 mmol) usando EDCI.HCl (90 mg, 0,472 mmol), HOBt (63 mg, 0,472 mmol), DIPEA (101 mg, 0,787 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto (140 mg). **LCMS:** m/z: 573,3 (M+1)⁺.

[00281] Etapa 6: Preparação de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

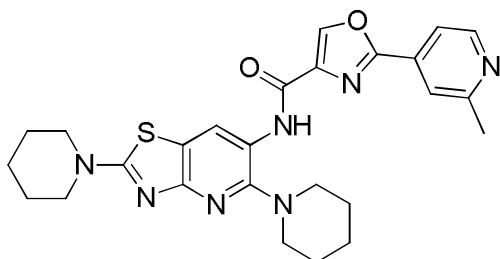
[00282] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (140 mg, 0,244) foi desprotegida usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (40 mg, 32,3%).

[00283] ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,17-8,03 (m, 3H), 3,90-3,82 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 4H), 1,90-1,83 (m, 10H), 1,69-1,68 (m, 2H). **LCMS:** 99,0%, m/z = 489,5 (M+1)⁺.

[00284] **HPLC:** 96,2%.

Exemplo 23

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



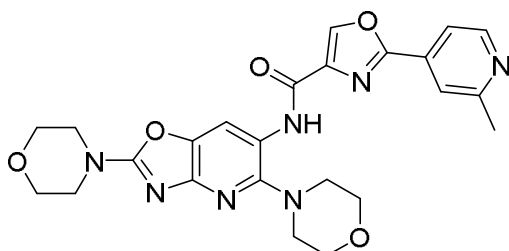
[00285] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 22) (100 mg, 0,315 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (77 mg, 0,378 mmol) usando EDCI.HCl (90 mg, 0,472 mmol), HOBt (63 mg, 0,472 mmol), DIPEA (101 mg, 0,787 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (45 mg, 26,5%).

[00286] **¹H-RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,96-8,94 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52-8,50 (d, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,50-3,41 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 1,89-1,75 (m, 12H).

[00287] **LCMS:** 80,0%, m/z = 504,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,4%.

Exemplo 24

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



Etapa 1: Preparação de 2,5-dimorfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00288] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 4, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (175 mg, 0,6147 mmol) foi aquecida com morfolina (2 mL) a 110°C durante 3 h. O solvente foi destilado para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (190 mg, 92,23%).

[00289] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 3,84-3,81 (m, 12H), 3,49-3,45 (m, 4H). **LCMS**: m/z = 336,0 (M+1)⁺.

[00290] Etapa 2: Preparação de 2,5-dimorfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00291] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 2,5-dimorfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (190 mg, 0,5666 mmol) foi reduzida com pó de zinco (297 mg, 4,5329 mmol) e cloreto de amônio (485 mg, 9,0659 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (150 mg, 86,70%).

[00292] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,97 (s, 1H), 3,87-3,66 (m, 14H), 3,12-3,10 (t, 4H). **LCMS**: m/z = 306,1 (M+1)⁺.

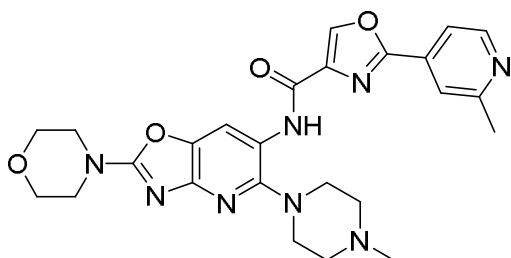
[00293] Etapa 3: Preparação de cloridrato de N-(2,5-dimorfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00294] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-dimorfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (70 mg, 0,229 mmol) foi acoplada com ácido 2-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (56 mg, 0,275 mmol) usando EDCI.HCl (66 mg, 0,343 mmol), HOBt (47 mg, 0,343 mmol), DIPEA (0,16 mL, 0,917 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, tratado com HCl metanólico para proporcionar o composto do título (61 mg, 50,41%).

[00295] **¹H-RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,90-8,88 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 3,99-3,95 (t, 4H), 3,84-3,83 (t, 4H), 3,78-3,76 (t, 4H), 3,20-3,18 (t, 4H), 2,92 (s, 3H). **LCMS**: m/z = 492,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,10%.

Exemplo 25

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



[00296] Etapa 1: Preparação de 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00297] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 4, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (175 mg, 0,6147 mmol) foi aquecida com N-metilpiperazina (185 mg, 1,844 mmol) a 75°C durante 3h. O solvente foi destilado para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 5% em DCM como eluente para obter o composto do título (200 mg, 93,45%). m/z = 349,3 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00298] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (200 mg, 0,5747 mmol) foi reduzido com pó de zinco (301 mg, 4,5977 mmol) e cloreto de amônio (492 mg, 9,1954 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (150 mg, 81,96%). **LCMS**: m/z = 319,4 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de cloridrato de N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-

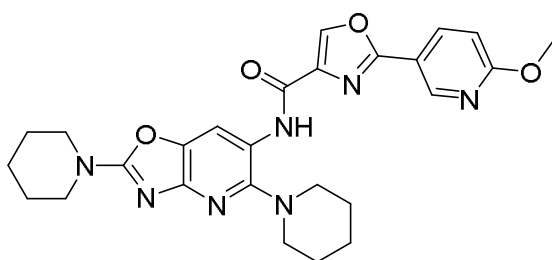
2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00299] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (70 mg, 0,2198 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (54 mg, 0,2638 mmol) usando EDCI.HCl (64 mg, 0,3298 mmol), HOBt (45 mg, 0,3298 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,8794 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para proporcionar o composto do título (50 mg, 42,01%).

[00300] ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,91 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 3,85-3,82 (t, 4H), 3,76-3,74 (t, 4H), 3,67-3,30 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,93 (s, 3H). m/z = 505,3 (M+1)⁺. HPLC: 97,92%.

Exemplo 26

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

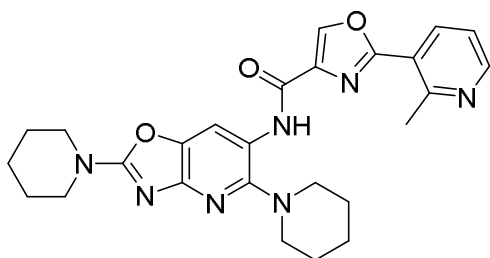


[00301] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 4) (70 mg, 0,2317 mmol) foi acoplada com ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 7) (62 mg, 0,2781 mmol) usando EDCI.HCl (67 mg, 0,3476 mmol), HOBt (47 mg, 0,3476 mmol), DIPEA (0,162 mL, 0,9271 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (10 mg, 8,54%).

[00302] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,85-8,84 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27-8,24 (dd, 1H), 7,10-7,07 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,62-3,60 (t, 4H), 2,94-2,91 (t, 4H), 1,90 (s, 4H), 1,77-1,50 (s, 8H). **LCMS**: m/z = 504,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,23%.

Exemplo 27

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

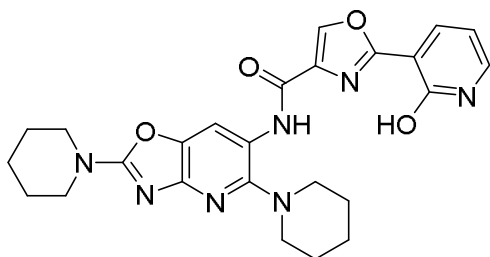


[00303] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 4) (70 mg, 0,2317 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 8) (57 mg, 0,2781 mmol) usando EDCI.HCl (67 mg, 0,3476 mmol), HOBT (47 mg, 0,3476 mmol), DIPEA (0,162 mL, 0,9271 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (50 mg, 44,24%).

[00304] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,79 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,639-8,631 (d, 2H), 8,33-8,30 (d, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,88 (t, 4H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,61-1,50 (m, 8H). **LCMS**: m/z = 488,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,55%.

Exemplo 28

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

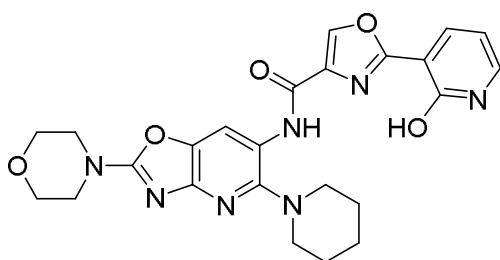


[00305] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 4) (70 mg, 0,232 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 9) (48 mg, 0,232 mmol) usando EDCI.HCl (67 mg, 0,348 mmol), HOBt (47 mg, 0,348 mmol), DIPEA (75 mg, 0,581 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o composto do título (75 mg, 66,3%).

[00306] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,4 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 7,70-7,69 (d, 1H), 6,45-6,42 (t, 1H), 3,62 (s, 4H), 2,90-2,89 (m, 4H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,69-1,55 (m, 8H). **LCMS**: m/z = 490,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 90,22%.

Exemplo 29

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



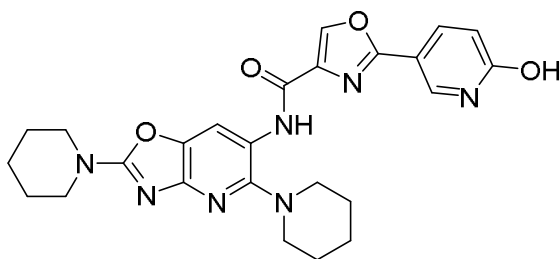
[00307] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (70 mg, 0,232 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 9) (48 mg, 0,232 mmol) usando EDCI.HCl (67 mg, 0,348 mmol), HOBt (47 mg, 0,348 mmol), DIPEA (75 mg, 0,581 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o composto do título

(65 mg, 57,5%).

[00308] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24-8,13 (d, 1H), 7,70-7,64 (d, 1H), 6,50-6,30 (t, 1H), 3,73-3,72 (m, 4H), 3,63-3,62 (m, 4H), 2,90-2,89 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H). **LCMS**: m/z = 492,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 90,53%.

Exemplo 30

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

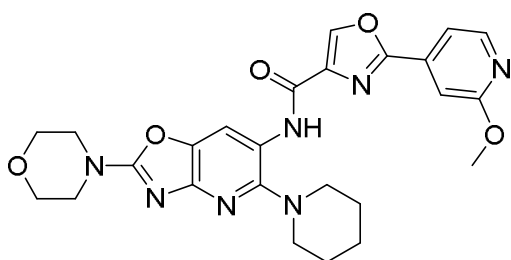


[00309] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 4) (75 mg, 0,247 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-hidroxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 10) (61 mg, 0,297 mmol) usando EDCI.HCl (70 mg, 0,371 mmol), HOBt (50 mg, 0,371 mmol), DIPEA (0,2 mL, 0,99 mmol) em DMF (4 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (25 mg, 21%).

[00310] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,30 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14-8,02 (d, 1H), 7,98-7,88 (d, 1H), 6,68-6,53 (d, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,94-2,92 (t, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 8H). **LCMS**: m/z = 490,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 93,74%.

Exemplo 31

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

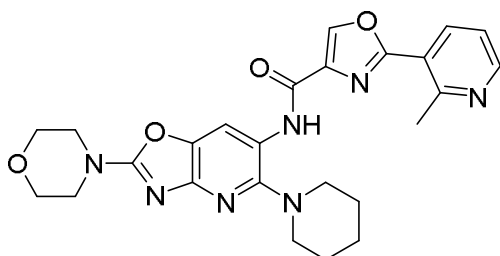


[00311] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (70 mg, 0,230 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 11) (57 mg, 0,276 mmol) usando EDCI.HCl (67 mg, 0,346 mmol), HOBt (47 mg, 0,346 mmol), DIPEA (0,161 mL, 0,929 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (7 mg, 6,03%).

[00312] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,0 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,38-8,33 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,80-3,70 (d, 8H), 3,05 (s, 4H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,65-1,63 (bs, 2H). **LCMS:** m/z = 506,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,81%.

Exemplo 32

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



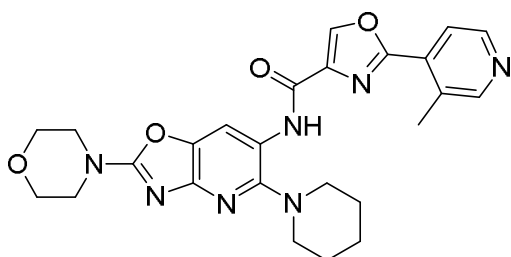
[00313] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (70 mg, 0,230 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 8) (57 mg, 0,276 mmol) usando EDCI.HCl

(67 mg, 0,346 mmol), HOBt (47 mg, 0,346 mmol), DIPEA (0,161 mL, 0,929 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (7 mg, 6,03%).

[00314] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,91 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,78-8,77 (d, 1H), 8,65-8,62 (m, 2H), 7,76-7,75 (t, 1H), 3,73-3,61 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 2,94-2,75 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,60-1,55 (m, 2H). **LCMS**: m/z = 490,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,28%.

Exemplo 33

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



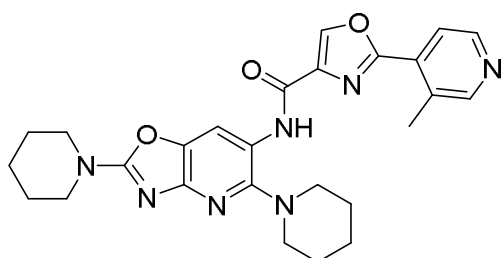
[00315] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (54 mg, 0,265 mmol) foi acoplada com ácido 2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 12) (80 mg, 0,265 mmol) usando EDCI.HCl (77 mg, 0,397 mmol), HOBt (38 mg, 0,278 mmol), DIPEA (0,12 mL, 0,927 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (121 mg, 93%).

[00316] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,75-8,60 (m, 3H), 7,95-7,86 (d, 1H), 3,80-3,52 (m, 8H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,66-1,50 (m, 2H).

[00317] **LCMS**: m/z = 490,4 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,93%.

Exemplo 34

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



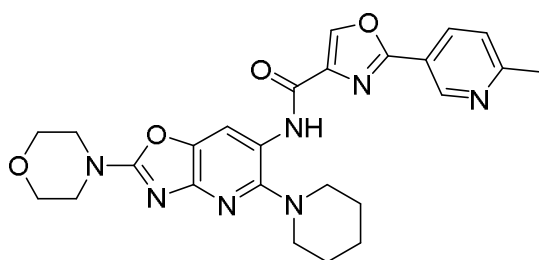
[00318] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 4) (54 mg, 0,265 mmol) foi acoplada com ácido 2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 12) (80 mg, 0,265 mmol) usando EDCI.HCl (77 mg, 0,397 mmol), HOBt (38 mg, 0,278 mmol), DIPEA (0,12 mL, 0,927 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (117 mg, 91%).

[00319] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 7,90-7,85 (d, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,68-1,50 (m, 8H).

LCMS: 98,99%, m/z = 488,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,00%.

Exemplo 35

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



[00320] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (70 mg, 0,230 mmol) foi acoplada com ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 13) (57 mg, 0,276 mmol) usando EDCI.HCl (67 mg, 0,346 mmol), HOBt (47 mg, 0,346 mmol), DIPEA (0,201 mL, 1,153 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, en-

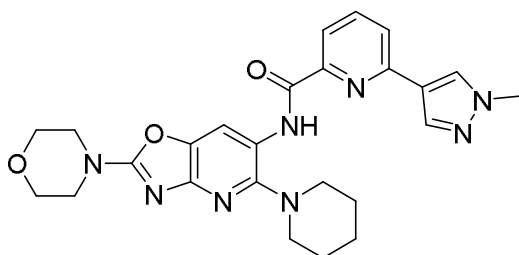
tão, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (30 mg, 24,79%).

[00321] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,85 (s, 1H), 9,147-9,142 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37-8,35 (dd, 1H), 7,64-7,62 (d, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,15-2,90 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H). **LCMS**: 98,39%, m/z = 490,0 (M+1)⁺.

[00322] **HPLC**: 95,97%.

Exemplo 36

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

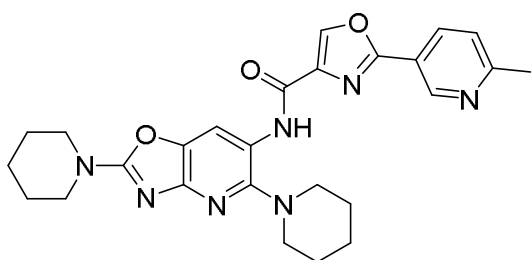


[00323] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (80 mg, 0,2640 mmol) foi acoplada com ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 4) (65 mg, 0,3168 mmol) usando EDCI.HCl (76 mg, 0,3960 mmol), HOBT (38 mg, 0,2772 mmol), DIPEA (0,103 mg, 0,7920 mmol) em DMF (4 mL) para proporcionar o composto do título (75 mg, 58,59%).

[00324] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,9 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10-7,90 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,69-3,60 (m, 4H), 3,0 (s, 4H), 1,80 (s, 4H), 1,55 (s, 2H). **LCMS**: 100%, m/z = 489,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,26%.

Exemplo 37

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

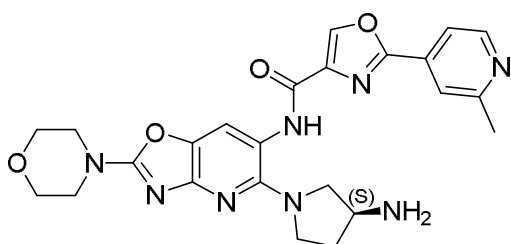


[00325] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 4) (80 mg, 0,265 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-5-il)oxazol-5-carboxílico (intermediário 13) (60 mg, 0,292 mmol) usando EDCI.HCl (77 mg, 0,398 mmol), HOBt (38 mg, 0,279 mmol), DIPEA (0,102 mg, 0,797 mmol) em DMF (4 mL) para proporcionar o composto do título (90 mg, 69,7%).

[00326] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,83 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27-8,25 (dd, 1H), 7,54-7,52 (d, 1H), 3,63 (s, 4H), 2,94-2,93 (t, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,82 (s, 4H), 1,63 (s, 8H). **LCMS**: 98,89%, m/z = 488,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,54%.

Exemplo 38

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



Etapa 1: Preparação de (S)-(1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00327] Em um frasco de fundo redondo, captados 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (157 mg, 0,555 mmol), (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (125 mg, 0,555 mmol) carbonato de potássio (238 mg, 1,722 mmol) e DMF (5 mL) e agitada em RT de um dia para o outro. Água gelada foi

adicionada e o sólido filtrado e seco sob vácuo para proporcionar o produto bruto, o qual foi usado como tal para a próxima etapa.

[00328] **LCMS:** $m/z = 435,2 (M+1)^+$. **HPLC:** 80,36%.

Etapa 2: Preparação de (S)-(1-(6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00329] O (S)-(1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila obtido acima foi dissolvido em metanol (30 mL) e adicionado Pd/C a 10% (25 mg) e agitada sob um balão de hidrogênio durante duas horas. A massa de reação foi filtrada através de Celite® e concentrada para proporcionar o composto do título (71 mg, 32%).

[00330] **LCMS:** $m/z = 405,2 (M+1)^+$. **HPLC:** 79,86%.

Etapa 3: Preparação de (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00331] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (70 mg, 0,341 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (115 mg, 0,284 mmol) usando EDCI.HCl (98 mg, 0,512 mmol), HOBt (46 mg, 0,341 mmol), DIPEA (0,148 mg, 1,1384 mmol) em DMF (4 mL) para proporcionar o composto do título (152 mg, 91%).

[00332] **LCMS:** $m/z = 591,6 (M+1)^+$. **HPLC:** 86,43%.

[00333] Etapa 4: Preparação de cloridrato de (S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00334] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (150 mg, 0,2542 mmol) foi desprotegido

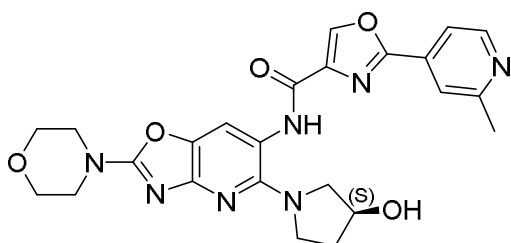
usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (58 mg, 97%).

[00335] **¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz):** δ 8,97 (s, 1H), 8,93-8,91 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,02-3,67 (m, 13H), 2,90 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 1H).

[00336] **LCMS:** 96,74%, $m/z = 491,4$ (M+1)⁺. **HPLC:** 95,27%.

Exemplo 39

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



Etapa 1: Preparação de (S)-1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

[00337] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (200 mg, 0,704 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ol (61 mg, 0,704 mmol) usando carbonato de potássio (291 mg, 2,112 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto do título (195 mg, 82%) **LCMS:** $m/z = 335,9$ (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-1-(6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

[00338] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (S)-1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (194 mg, 0,579 mmol) foi reduzido usando Pd/C a 10% (50 mg) em metanol (40 mL) para proporcionar o composto do título (162 mg, 92%). **LCMS:** $m/z = 306,1$ (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-

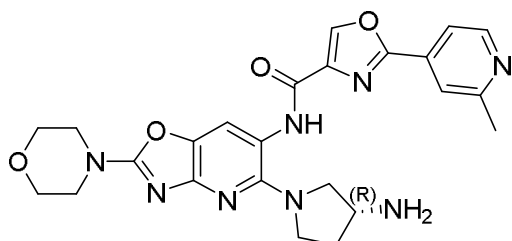
morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00339] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-1-(6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (160 mg, 0,526 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (108 mg, 0,526 mmol) usando EDCI.HCl (151 mg, 0,789 mmol), HOBt (75 mg, 0,5523 mmol), DIPEA (0,272 mg, 2,104 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (45 mg, 17%).

[00340] ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,64-8,63 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,93 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 10H), 3,70-3,47 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H). **LCMS**: 100%, m/z = 492,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,90%.

Exemplo 40

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



Etapa 1: Preparação de (R)-(1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00341] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (126 mg, 0,444 mmol) foi substituído por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (100 mg, 0,444 mmol) usando carbonato de potássio (183 mg, 1,33 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto

do título (127 mg, 66%). **LCMS:** $m/z = 435,2$ ($M+1$)⁺.

Etapla 2: Preparação de (R)-(1-(6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00342] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (R)-(1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (126 mg, 0,290 mmol) foi reduzido usando Pd/C a 10% (25 mg) em metanol (20 mL) para proporcionar o composto do título (102 mg, 87%). **LCMS:** $m/z = 405,3$ ($M+1$)⁺.

Etapla 3: Preparação de (R)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00343] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (R)-(1-(6-amino-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (100 mg, 0,2475 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (51 mg, 0,2475 mmol) usando EDCI.HCl (72 mg, 0,3712 mmol), HOBT (35 mg, 0,2599 mmol), DIPEA (0,128 mg, 0,990 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (73 mg, 51%). **LCMS:** $m/z = 591,1$ ($M+1$)⁺.

Etapla 4: Preparação de cloridrato de (R)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

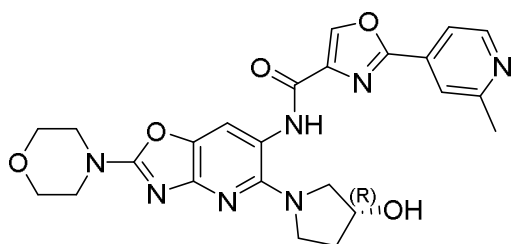
[00344] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (R)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (73 mg, 0,123 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto do título (32 mg, 53%).

[00345] ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,65-8,63 (d,

1H), 8,01 (s, 1H), 7,93-7,90 (t, 2H), 3,84-3,81 (t, 4H), 3,70-3,64 (m, 7H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H). **LCMS:** 96,75%, $m/z = 491,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,80%.

Exemplo 41

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



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

[00346] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (200 mg, 0,704 mmol) foi substituído por (R)-pirrolidin-3-ol (61 mg, 0,704 mmol) usando carbonato de potássio (291 mg, 2,112 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto do título (231 mg, 98,7%). **LCMS:** $m/z = 336,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00347] À solução de (R)-1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (230 mg, 0,698 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado cloreto TBDMS (124 mg, 0,822 mmol) e imidazol (116 mg, 1,70 mmol) e agitada em RT de um dia para o outro. A massa de reação foi dissipada com água e extraída com acetato de etila para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (310 mg, 99%). **LCMS:** $m/z = 450,3$ ($M+1$)⁺.

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

[00348] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (308 mg, 0,685 mmol) foi reduzida usando Pd/C a 10% (30 mg) em metanol (20 mL) para proporcionar o composto do título (235 mg, 81%). **LCMS:** m/z = 420,2 (M+1)⁺.

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

[00349] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (234 mg, 0,5587 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (114 mg, 0,5584 mmol) usando EDCI.HCl (180 mg, 0,840 mmol), HOBt (81 mg, 0,5863 mmol), DIPEA (0,290 mg, 2,237 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (167 mg, 50%). **LCMS:** m/z = 606,2 (M+1)⁺.

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

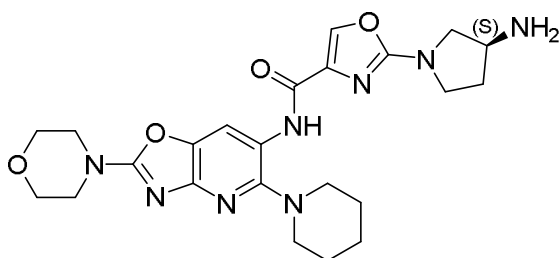
[00350] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (167 mg, 0,276 mmol) foi desprotegida usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto do título (106 mg, 78%).

[00351] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,96 (s, 1H),

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

Exemplo 42

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



Etapa 1: Preparação de (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00352] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (100 mg, 0,3296 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 14) (147 mg, 0,4944 mmol) usando EDCI.HCl (95 mg, 0,4944 mmol), HOBt (67 mg, 0,4944 mmol), DIPEA (0,23 mL, 1,3185 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (130 mg, 67,7%). **LCMS:** $m/z = 583,5$ ($M+1$)⁺.

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

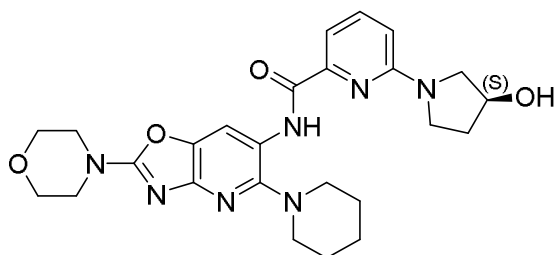
[00353] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)

il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (130 mg, 4,482 mmol) foi desprotegido usando TFA (5 mL) e DCM (5 mL) para proporcionar o composto do título (73 mg, 68,22%).

[00354] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,81-3,73 (m, 10H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,30-2,15 (m, 1H), 1,82 (m, 5H), 1,70-1,60 (m, 3H). **LCMS**: 99,52%, m/z = 483,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,70%.

Exemplo 43

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



Etapla 1: Preparação de 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00355] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (400 mg, 1,3245 mmol) foi acoplada com ácido 6-bromopicolínico (321 mg, 1,5894 mmol) usando EDCI.HCl (321 mg, 1,9867 mmol), HOBt (268 mg, 1,9867 mmol), DIPEA (683 mg, 5,2980 mmol) em DMF (20 mL) para proporcionar o composto do título (487 mg, 75%).

[00356] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, 1H), 7,80-7,86 (t, 1H), 7,67-7,65 (d, 1H), 3,83-3,73 (m, 8H), 3,06-3,03 (t, 4H), 1,90-1,88 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H).

[00357] **LCMS**: m/z = 489,1 (M+2)⁺. **HPLC**: 97,69%.

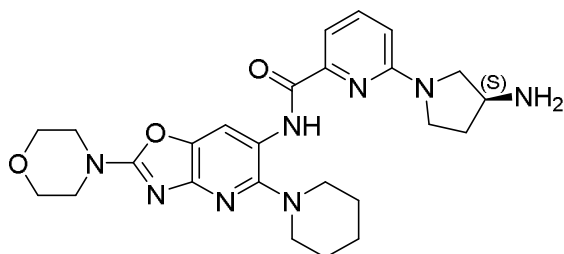
Etapla 2: Preparação de (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

A mistura de 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (130 mg, 0,2269 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (35 mg, 0,4 mmol) e carbonato de sódio (85 mg, 0,8 mmol) em DMF (2 mL) foi aquecido a 140°C durante 12 h. A reação foi dissipada com água gelada, filtrada e purificada por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (80 mg, 60,79%).

[00358] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,64-7,62 (t, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H), 6,58-6,56 (d, 1H), 3,83-3,79 (m, 4H), 3,76-3,72 (m, 7H), 3,04-3,03 (m, 4H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 3H). **LCMS**: 96,72%, m/z = 494,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,60%.

Exemplo 44

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



Etapa 1: Preparação de (S)-1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00359] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (100 mg, 0,2053 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (57 mg, 0,3080 mmol) usando carbonato de sódio (65 mg, 0,6160 mmol) em DMF (2 mL) a 140°C durante 12h para obter o composto do título (60 mg, 49,34%).

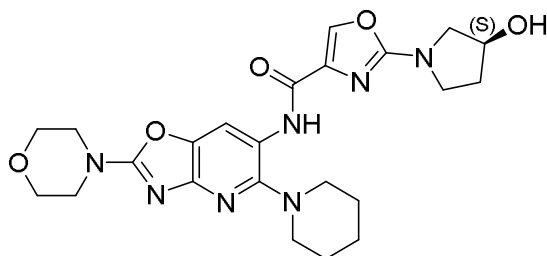
Etapa 2: Preparação de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-

morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00360] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (60 mg, 0,1013 mmol) foi desprotegido usando TFA (2 mL) e DCM (2 mL) para proporcionar o composto do título (30 mg, 60,16%).

[00361] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,70 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,65-7,61 (t, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 6,56-6,54 (d, 1H), 3,87-3,63 (m, 9H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,04-3,01 (t, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,771-1,76 (m, 5H), 1,60-1,56 (m, 3H).

[00362] **LCMS:** 98,72%, m/z = 493,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,84%.

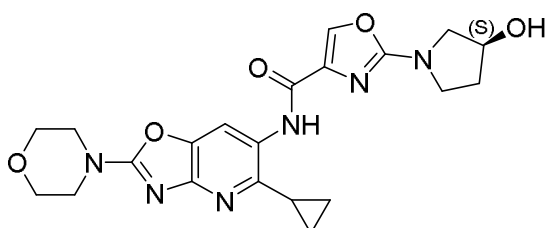
Exemplo 45**(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**

[00363] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (100 mg, 0,3296 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 15) (124 mg, 0,3955 mmol) usando EDCI.HCl (95 mg, 0,4944 mmol), HOBT (67 mg, 0,4944 mmol), DIPEA (0,23 mL, 1,3185 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, este produto bruto foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto do título (128 mg, 80,5%).

[00364] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,82-3,56 (m, 12H), 3,03-3,00 (t, 4H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 6H). **LCMS**: 95,04%, m/z = 484,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,55%.

Exemplo 46

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



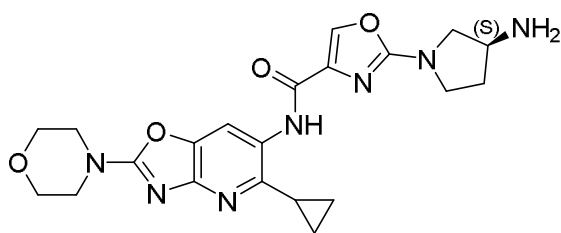
[00365] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 7 do Exemplo 2) (100 mg, 0,384 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 15) (145 mg, 0,4615 mmol) usando EDCI.HCl (110 mg, 0,5769 mmol), HOBt (78 mg, 0,5769 mmol), DIPEA (0,268 mL, 1,5384 mmol) em DMF (2 mL), seguido por desproteção usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto do título (56 mg, 50,4%).

[00366] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,82-3,56 (m, 12H), 2,13-2,03 (m, 3H), 1,86-1,84 (d, 1H), 1,16-1,13 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 2H).

[00367] **LCMS**: 93,32%, m/z = 440,8 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,51%.

Exemplo 47

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

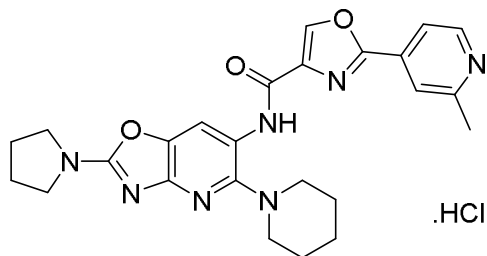


[00368] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 7 do Exemplo 2) (100 mg, 0,384 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 14) (137 mg, 0,4615 mmol) usando EDCI.HCl (110 mg, 0,5769 mmol), HOBt (78 mg, 0,5769 mmol), DIPEA (0,268 mL, 1,5384 mmol) em DMF (2 mL), seguido por desproteção usando TFA (5 mL) e DCM (5 mL) para proporcionar o composto do título (27 mg, 18,49%).

[00369] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 10H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,16-1,15 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 2H). **LCMS**: 100%, m/z = 440,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,06%.

Exemplo 48

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



Etapa 1: Preparação de 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00370] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (250

mg) foi substituído usando pirrolidina (2 mL) e THF (5 mL) a 75°C durante 2h para proporcionar o composto do título (250 mg).

[00371] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,35-7,33 (d, 1H), 6,89-6,87 (d, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 4H). **LCMS**: m/z = 224,1 (M+1)⁺.

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

[00372] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 20, 5-cloro-6-nitro-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (250 mg, 1,121 mmol) foi nitrada usando nitrato de potásio (226 mg, 2,242 mmol) e ácido sulfúrico conc. (3 mL) em RT durante 24h para proporcionar o composto do título bruto (180 mg, 60%).

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

[00373] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 6, 5-cloro-6-nitro-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (180 mg, 0,6716 mmol) foi substituído usando piperidina (57 mg) em THF (3 mL) em RT durante 12h para obter o composto do título (150 mg, 70,7%).

[00374] **LCMS**: m/z = 318,45 (M+1)⁺.

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

[00375] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 6-nitro-5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (150 mg, 0,4731 mmol) foi reduzido com pó de zinco (247 mg, 3,7854 mmol) e cloreto de amônio (404 mg, 7,5696 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para proporcionar o produto bruto do título (152 mg). **LCMS**: m/z = 288,2 (M+1)⁺.

Etapla 5: Preparação de cloridrato de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-

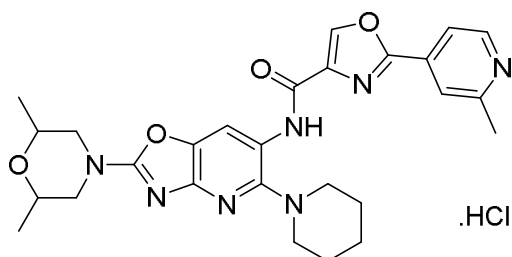
carboxamida

[00376] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,5226 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (127 mg, 0,6271 mmol) usando EDCI.HCl (149 mg, 0,7839 mmol), HOBt (108 mg, 0,7839 mmol), DI-PEA (0,18 mL, 1,0452 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para obter o composto do título (38 mg, 14,28%).

[00377] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 13,4-12,8 (bs, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47-8,42 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,48 (s, 2H), 2,12 (s, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,90-1,70 (m, 2H). **LCMS**: 100%, m/z = 474,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,93%.

Exemplo 49

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



Etapa 1: Preparação de 5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolino)oxazolo[4,5-b]piridina

[00378] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 3 exemplo 2) (250 mg, 1,25 mmol) foi substituído usando 2,6-dimetilmorfolina (2 mL) e THF (5 mL) a 75°C durante 2h para proporcionar o composto do título (251 mg).

[00379] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38-7,36 (d, 1H), 6,94-6,92

(d, 1H), 4,17-4,14 (d, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 2,90-2,84 (t, 2H), 1,27-1,26 (d, 6H). **LCMS:** $m/z = 268,0$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolino)-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00380] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 20, 5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolino)oxazolo[4,5-b]piridina (250 mg, 0,9363 mmol) foi nitrada usando nitrato de potássio (189 mg, 1,8726 mmol) e ácido sulfúrico conc. (3 mL) em RT durante 24h para proporcionar o composto do título (150 mg, 51,3%).

LCMS: $m/z = 313,0$ ($M+1$)⁺.

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

[00381] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 6, 5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolino)-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (150 mg, 0,1602 mmol) foi substituído usando piperidina (45 mg) em THF (3 mL) em RT durante 12h para obter o composto do título (152 mg, 86,2%).

[00382] **LCMS:** $m/z = 362,4$ ($M+1$)⁺.

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

[00383] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 2-(2,6-dimetilmorfolino)-6-nitro-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (152 mg, 0,4143 mmol) foi reduzido com pó de zinco (216 mg, 3,3147 mmol) e cloreto de amônio (353 mg, 6,6288 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para proporcionar o composto do título bruto (160 mg).

[00384] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,96 (s, 1H), 4,11-4,07 (dd, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,02-3,01 (m, 4H), 2,83-2,77 (t, 2H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,26-1,24 (d, 6H). **LCMS:** $m/z = 332,2$ ($M+1$)⁺.

Etapla 5: Preparação de cloridrato de N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

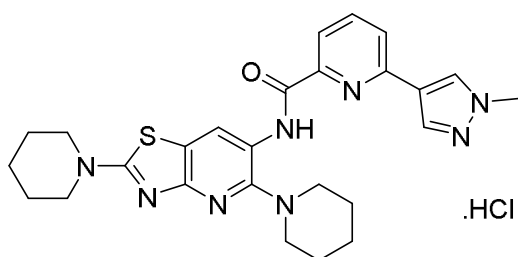
[00385] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (152 mg, 0,6024 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (147 mg, 0,7228 mmol) usando EDCI.HCl (172 mg, 0,9036 mmol), HOBt (125 mg, 0,9036 mmol), DIPEA (0,2 mL, 1,2048 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para obter o composto do título (80 mg).

[00386] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 13,15-12,90 (bs, 1H), 11,90 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46-8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,76-3,60 (m, 6H), 3,08 (s, 3H), 2,99-2,92 (t, 2H), 2,60-2,41 (m, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,29-1,27 (d, 6H).

[00387] **LCMS:** 100%, m/z = 518,5 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,81%.

Exemplo 50

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



[00388] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)tiазolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 22) (70 mg, 0,220 mmol) foi acoplado ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 4) (53 mg, 0,264 mmol) usando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmol), HOBt (45 mg, 0,33 mmol), DIPEA (78 mg, 0,66 mmol) em DMF (5 mL) para proporci-

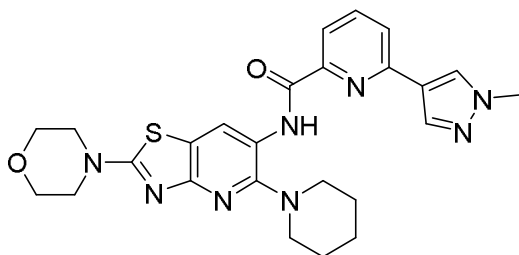
onar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para obter o composto do título (25 mg, 21,2%).

[00389] **¹H-RMN** (CD₃OD, 300 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,92-7,89 (dd, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (s, 4H), 3,39-3,30 (m, 4H), 1,82 (s, 10H), 1,69-1,67 (d, 2H).

[00390] **LCMS**: 98,92%, m/z = 503,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,03%.

Exemplo 51

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

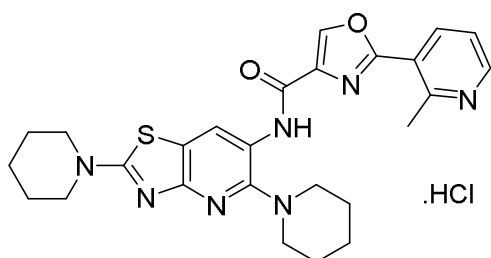


[00391] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (70 mg, 0,313 mmol) foi acoplada com ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico (intermediário 4) (53 mg, 0,262 mmol) usando EDCI.HCl (62 mg, 0,327 mmol), HOBT (45 mg, 0,327 mmol), DIPEA (85 mg, 0,654 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto acoplado. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (35 mg, 30%).

[00392] **¹H-RMN** (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,96 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,94-7,91 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 8H), 3,55-3,21 (m, 4H), 1,87 (s, 4H), 1,80-1,60 (m, 2H). **LCMS**: 82,87%, m/z = 505,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,63%.

Exemplo 52

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

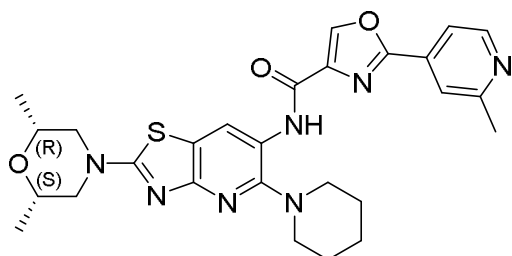


[00393] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 22) (70 mg, 0,220 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 8) (50 mg, 0,242 mmol) usando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmol), HOBt (45 mg, 0,33 mmol), DIPEA (85 mg, 0,66 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para obter o composto do título (30 mg, 27,2%).

[00394] ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,21-9,19 (d, 2H), 8,91-8,88 (m, 3H), 8,80 (bs, 1H), 8,15-8,11 (t, 2H), 3,78 (s, 8H), 3,18 (s, 3H), 1,80 (s, 8H), 1,71-1,70 (m, 4H). **LCMS**: 85,44%, m/z = 504,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,54%.

Exemplo 53

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



Etapa 1: Preparação de (2R, 6S)-4-(5-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

[00395] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)thiazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 2 do Exemplo 20) (170 mg, 0,784 mmol) foi substituído

usando (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (1 mL) e THF (2 mL) a 75°C durante 16h para proporcionar o composto do título bruto (260 mg).

LCMS: $m/z = 284,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de (2R,6S)-4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

[00396] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 20, (2R,6S)-4-(5-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (260 mg, 0,916 mmol) foi nitrada usando nitrato de potássio (277 mg, 2,74 mmol) e ácido sulfúrico conc. (5 mL) em RT durante 2 dias para proporcionar o composto do título bruto (120 mg).

LCMS: $m/z = 328,9$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00397] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 6, (2R,6S)-4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (120 mg, 0,365 mmol) foi substituído usando piperidina (0,5 mL) em THF (2 mL) em RT durante 30min para obter o composto do título (190 mg). $m/z = 378,0$ ($M+1$)⁺.

Etapa 4: Preparação de 2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00398] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, (2R,6S)-2,6-dimetil-4-(6-nitro-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (190 mg, 0,503 mmol) foi reduzido com pó de zinco (260 mg, 4,026 mmol) e cloreto de amônio (430 mg, 8,04 mmol) em THF/metanol/H₂O (3 mL/0,8 mL/0,3 mL) para proporcionar o produto bruto (170 mg). **LCMS:** $m/z = 348,2$ ($M+1$)⁺.

Etapa 5: Preparação de cloridrato de N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

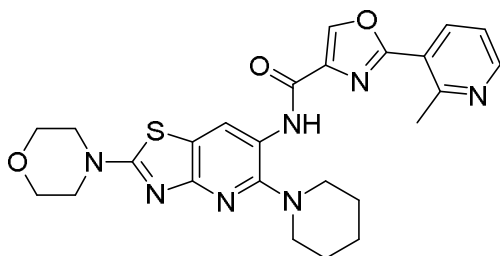
[00399] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

na etapa 6 do Exemplo 1, 2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-amina (85 mg, 0,244 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (60 mg, 0,293 mmol) usando EDCI.HCl (70 mg, 0,366 mmol), HOBt (50 mg, 0,366 mmol), DIPEA (0,94 mg, 0,732 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para obter o composto do título (25 mg, 19,20%).

[00400] **¹H-RMN** (CD₃OD, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,90-8,85 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58-8,45 (d, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,21-3,05 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,89 (s, 4H), 1,76 (s, 2H), 1,29-1,21 (d, 6H). **LCMS**: 98,99%, m/z = 534,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,10%.

Exemplo 54

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



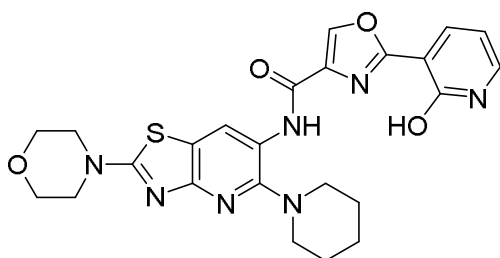
[00401] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (70 mg, 0,219 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 8) (45 mg, 0,219 mmol) usando EDCI.HCl (63 mg, 0,329 mmol), HOBt (45 mg, 0,329 mmol), DIPEA (71 mg, 0,548 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto bruto do título. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (35 mg, 30%).

[00402] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,12 (s, 1H),

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

Exemplo 55

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

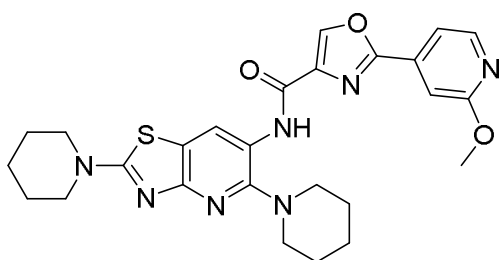


[00403] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (70 mg, 0,219 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 9) (45 mg, 0,219 mmol) usando EDCI.HCl (63 mg, 0,329 mmol), HOBt (45 mg, 0,329 mmol), DIPEA (71 mg, 0,548 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto bruto do título. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (35 mg, 31,5%).

[00404] **¹H-RMN** (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,40 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, 1H), 7,73-7,62 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 4H), 2,99-2,96 (, 4H), 1,80 (s, 4H), 1,68-1,53 (m, 2H). **LCMS:** 100%, $m/z = 508,0$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 96,21%.

Exemplo 56

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

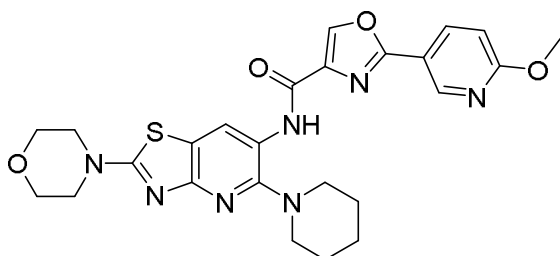


[00405] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 22) (70 mg, 0,220 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 11) (53 mg, 0,242 mmol) usando EDCI.HCl (57 mg, 0,30 mmol), HOBt (41 mg, 0,30 mmol), DIPEA (85 mg, 0,66 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (13 mg, 11%).

[00406] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,84 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34-8,33 (d, 1H), 7,52-7,50 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,66 (s, 4H), 3,12-3,09 (t, 4H), 1,88 (s, 4H), 1,69 (s, 8H). **LCMS:** 100%, m/z = 520,0 (M+1)⁺. **HPLC:** 94,16%.

Exemplo 57

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



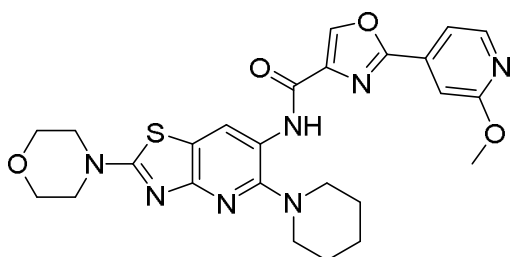
[00407] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (540 mg, 1,692 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 7) (442 mg, 2,031 mmol) usando EDCI.HCl

(484 mg, 25,39 mmol), HOBt (228 mg, 1,692 mmol), DIPEA (1,3 g, 6,771 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (400 mg, 45%).

[00408] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,65 (s, 1H), 8,98-8,97 (d, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,35-8,30 (dd, 1H), 7,117,09 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,59-3,58 (m, 4H), 3,10-3,00 (t, 4H), 1,82 (s, 4H), 1,20-1,10 (m, 2H). **LCMS**: 95,26%, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,37%.

Exemplo 58

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

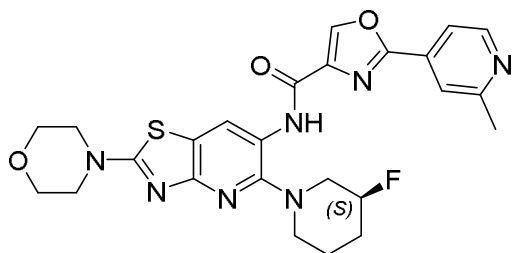


[00409] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (70 mg, 0,22 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 11) (53 mg, 0,242 mmol) usando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmol), HOBt (45 mg, 0,33 mmol), DIPEA (85 mg, 0,66 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (25 mg, 21%).

[00410] **¹H-RMN** (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35-8,30 (d, 1H), 7,60-7,52 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,84-3,81 (t, 4H), 3,67-3,64 (t, 4H), 3,11-3,08 (t, 4H), 1,90-1,85 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 2H). **LCMS**: 88,28%, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 91,56%.

Exemplo 59

(S)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-

il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**Etapa 1: Preparação de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol**

[00411] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (250 mg, 1,50 mmol) foi substituído usando cloridrato de (S)-piperidin-3-ol (137 mg, 0,9976 mmol) usando carbonato de sódio (265 mg, 2,4940 mmol) em DMF (2 mL) a 140°C durante 4h para obter o composto do título (190 mg, 62,70%). **LCMS:** m/z = 366,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-4-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00412] DAST (0,17 mL, 1,3013 mmol) foi adicionado a uma solução gelada (-78°C) de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (190 mg, 0,5205 mmol) em DCM (5 mL). A reação foi dissipada com água gelada após agitação a -78°C durante 30 min. O composto foi extraído com DCM e purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (100 mg, 52,35%). **LCMS:** m/z = 368,1 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00413] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, (S)-4-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (100 mg, 0,2724 mmol) foi reduzido com pó de zinco (143 mg, 2,1798 mmol) e cloreto de amônio (233

mg, 4,3596 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto bruto (100 mg). **LCMS:** m/z = 338,1 (M+1)⁺.

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

[00414] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,2724 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (84 mg, 0,4087 mmol) usando EDCI.HCl (79 mg, 0,4087 mmol), HOBt (56 mg, 0,4087 mmol), DIPEA (0,19 mL, 1,0899 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (26 mg, 18,30%).

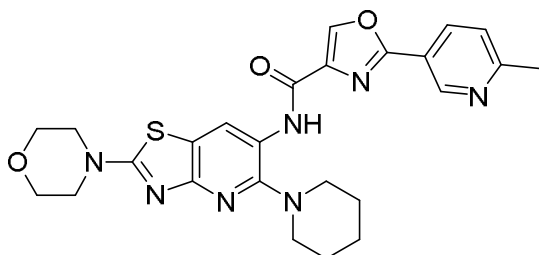
[00415] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 3,84-3,82 (t, 4H), 3,71-3,68 (t, 4H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,26-1,83 (m, 4H). **LCMS:** 97,00%, m/z = 524,1 (M+1)⁺.

HPLC:

95,24%.

Exemplo 60

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



[00416] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (70 mg, 0,22 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico

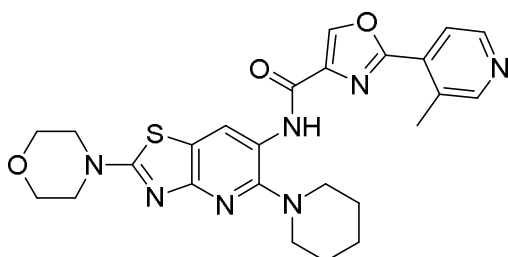
(intermediário 13) (54 mg, 0,264 mmol) usando EDCI.HCl (63 mg, 0,33 mmol), HOBt (40 mg, 0,33 mmol), DIPEA (85 mg, 0,66 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (30 mg, 26%).

[00417] **¹H-RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,36 (s, 1H), 9,08-9,05 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, 1H), 3,85-3,83 (t, 8H), 3,50-3,48 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,85 (s, 4H), 1,80-1,70 (m, 2H).

[00418] **LCMS**: 98,51%, m/z = 506,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 94,43%.

Exemplo 61

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

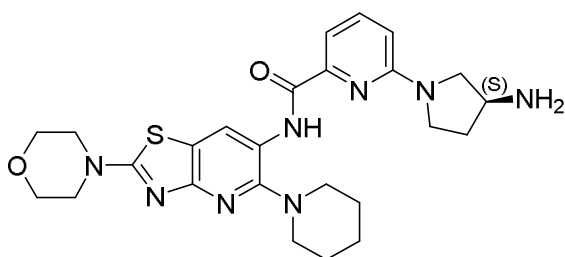


[00419] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (80 mg, 0,25 mmol) foi acoplada com ácido 2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 12) (61 mg, 0,3 mmol) usando EDCI.HCl (72 mg, 0,376 mmol), HOBt (36 mg, 0,263 mmol), DIPEA (97 mg, 0,75 mmol) em DMF (3,4 mL) para proporcionar o composto do título (29 mg, 23%).

[00420] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, 1H), 7,92-7,91 (d, 1H), 3,73-3,72 (m, 4H), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,96-2,95 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 1,76 (s, 4H), 1,59 (s, 2H). **LCMS**: 99,47%, m/z = 506,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,79%.

Exemplo 62

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



Etapa 1: Preparação de 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00421] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (35 mg, 0,994 mmol) foi acoplada com ácido 6-bromopicolínico (301 mg, 1,49 mmol) usando EDCI.HCl (285 mg, 1,49 mmol), HOBt (141 mg, 1,04 mmol), DIPEA (384 mg, 2,98 mmol) em DMF (10 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (220 mg, 40%). **LCMS:** m/z = 503,0 (M)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-(1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00422] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (70 mg, 0,139 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (39 mg, 0,209 mmol) usando carbonato de sódio (59 mg, 0,556 mmol) em DMF (3 mL) a 140°C durante 4h para obter o composto do título (40 mg, 46,5%).

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

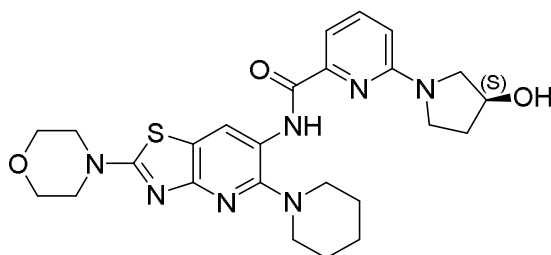
[00423] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-((2-morfolino-5-(piperidin-1-

il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (65 mg, 9,3655) foi desprotegido usando TFA (2 mL) e DCM (8 mL) para proporcionar o composto do título (45 mg, 83,3%).

[00424] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 6,57-6,55 (d, 1H), 3,87-3,77 (m, 6H), 3,68-3,3,63 (m, 5H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,10-3,07 (t, 4H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,77 (s, 4H), 1,57-1,55 (m, 3H). **LCMS**: 100%, m/z = 509,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,95%.

Exemplo 63

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



[00425]

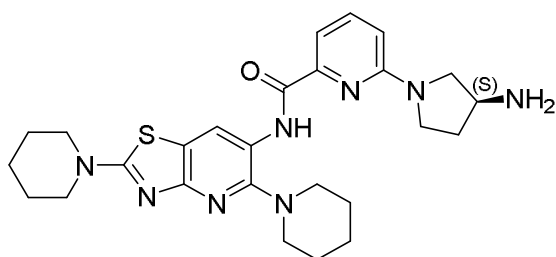
[00426] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 6-bromo-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (produto da etapa 1 do Exemplo 63) (70 mg, 0,139 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ol (19 mg, 0,208 mmol) usando carbonato de sódio (59 mg, 0,556 mmol) em DMF (3 mL) a 140°C durante 12h para obter o composto do título (50 mg, 71,4%).

[00427] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,74-7,70 (t, 1H), 7,38-7,37 (d, 1H), 6,75-6,74 (d, 1H), 5,06-5,05 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,64-3,56 (m, 7H), 2,94-2,93 (d, 4H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,57 (s, 2H).

[00428] **LCMS**: 94,83%, m/z = 510,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,34%.

Exemplo 64

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



Etapa 1: Preparação de 6-bromo-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00429] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo 22) (300 mg, 0,946 mmol) foi acoplada com ácido 6-bromopicolínico (286 mg, 1,419 mmol) usando EDCI.HCl (270 mg, 1,419 mmol), HOBT (191 mg, 1,419 mmol), DIPEA (370 mg, 2,838 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (350 mg, 73,83%).

[00430] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,7 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,24-8,21 (d, 1H), 7,80-7,75 (t, 1H), 7,67-7,64 (d, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,12-3,08 (t, 4H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,69 (s, 8H). **LCMS:** m/z = 503,1 (M+2)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-(1-(6-((2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00431] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 6-bromo-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (100 mg, 0,2 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (56 mg, 0,3 mmol) usando carbonato de sódio (64 mg, 0,6 mmol) em DMF (2 mL) a 100°C durante 4h para obter o composto do título (120 mg, 100%). **LCMS:** m/z = 607,3 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

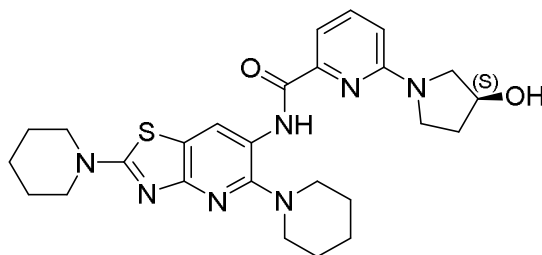
[00432] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-((2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (120 mg, 0,197 mmol) foi desprotegido usando TFA (1 mL) e DCM (1 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (65 mg, 65%).

[00433] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, 1H), 3,84-3,73 (m, 3H), 3,64 (s, 6H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,08-3,04 (t, 4H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 11H). **LCMS**: 92,92%, m/z = 507,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,92%.

Exemplo 65

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



[00434]

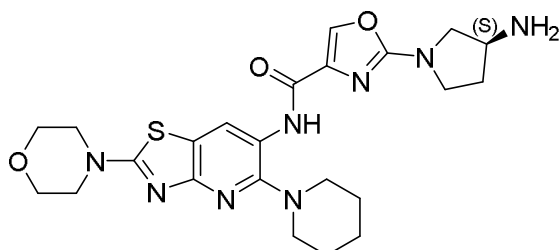
[00435] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 6-bromo-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (produto da etapa 1 do Exemplo 65) (70 mg, 0,14 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ol (20 mg, 0,209 mmol) usando carbonato de sódio (45 mg, 0,42 mmol) em DMF (2 mL) a 100°C durante 4h para obter o composto do título (60 mg, 84,5%).

[00436] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,57 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,66-7,62 (t, 1H), 7,59-7,57 (d, 1H), 6,58-6,56 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,79-3,74 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 4H), 1,69 (s, 6H), 1,61-1,56 (m, 3H). **LCMS**: 99,49%, m/z = 508,2 (M+1)⁺.

[00437] **HPLC**: 99,62%.

Exemplo 66

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



Etapa 1: Preparação de (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00438] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (100 mg, 0,3134 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 14) (140 mg, 0,4702 mmol) usando EDCI.HCl (91 mg, 0,4702 mmol), HOBt (64 mg, 0,4702 mmol), DIPEA (0,218 mL, 1,2539 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (170 mg, 90,9%). **LCMS:** m/z = 599,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 88,43%.

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

[00439] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(4-((2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (170 mg, 0,2839 mmol) foi desprotegido usando TFA (5 mL) e DCM (5 mL) para proporcionar o composto do título (69 mg, 48,93%).

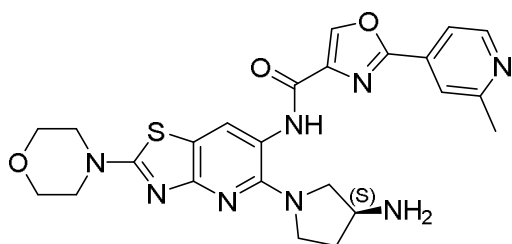
[00440] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 9,06 (s, 1H),

7,82 (s, 1H), 3,82-3,68 (m, 11H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 5H), 1,62-1,55 (m, 3H).

[00441] **LCMS:** 98,35%, $m/z = 499,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 97,34%.

Exemplo 67

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



Etapla 1: Preparação de (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00442] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (150 mg, 0,5 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (93 mg, 0,5 mmol) usando carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (195 mg, 87%). **LCMS:** $m/z = 451,3$ ($M+1$)⁺.

Etapla 2: Preparação de (S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00443] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (194 mg, 0,431 mmol) foi reduzido com pó de zinco (224 mg, 3,448 mmol) e cloreto de amônio (366 mg, 6,8977 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (171 mg, 94%). **LCMS:** $m/z = 421,2$ ($M+1$)⁺.

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

[00444] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (83 mg, 0,4047 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (170 mg, 0,4047 mmol) usando EDCI.HCl (117 mg, 0,6155 mmol), HOBt (58 mg, 0,4293 mmol), DIPEA (209 mg, 1,624 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (162 mg, 66%). **LCMS:** $m/z = 607,2 (M+1)^+$. **HPLC:** 95,47%.

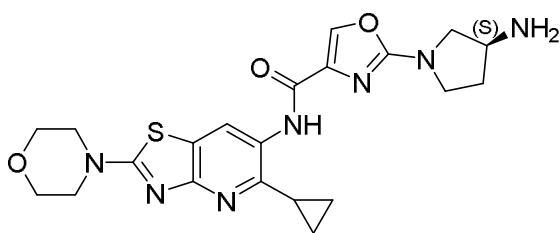
Etapla 4: Preparação de (S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00445] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (161 mg, 0,2656 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto do título (83 mg, 62%).

[00446] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 3,84-3,80 (t, 4H), 3,72-3,68 (m, 8H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H). **LCMS:** 100%, $m/z = 507,1 (M+1)^+$. **HPLC:** 97,85%.

Exemplo 68

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



Etapa 1: Preparação de 4-(5-ciclopropil-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00447] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (500 mg, 1,666 mmol) foi acoplada com ácido ciclopropil borônico (286 mg, 3,333 mmol) usando fosfato de potássio (882 mg, 4,165 mmol) e Pd(OAc)₂ (57 mg, 0,254 mmol) e triciclo-hexil fosfina (70 mg, 0,254 mmol) em tolueno : água (10/1 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para obter o composto do título (400 mg, 80%). **LCMS:** m/z = 306,9 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00448] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(5-ciclopropil-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (400 mg, 1,307 mmol) foi reduzido com pó de zinco (680 mg, 10,457 mmol) e cloreto de amônio (1,13 g, 20,916 mmol) em THF (10 mL) para proporcionar o composto do título (350 mg, 100%). **LCMS:** m/z = 277,1 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-1-(4-((5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoyl)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00449] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,362 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-

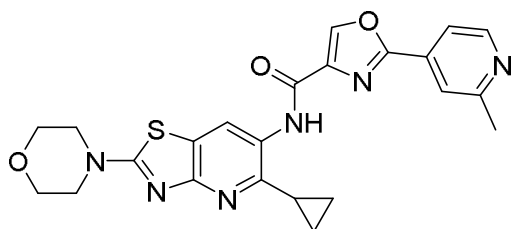
butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 14) (129 mg, 0,434 mmol) usando EDCI.HCl (102 mg, 0,54 mmol), HOBt (73 mg, 0,54 mmol), DIPEA (0,280 mL, 2,16 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (180 mg, 85,1%). **LCMS:** $m/z = 556,2$ ($M+1$)⁺.

Etapla 4: Preparação de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(4-((5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (180 mg, 0,324 mmol) foi desprotegido usando TFA (1 mL) e DCM (0,5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (60 mg, 40,8%).

[00450] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,83-3,56 (m, 12H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 2H). **LCMS:** 98,66%, $m/z = 456,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,53%.

Exemplo 69

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



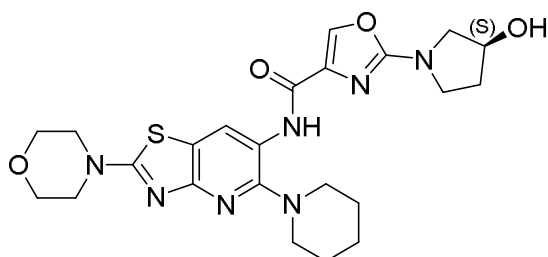
[00451] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 69) (100 mg, 0,362 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (110 mg, 0,54 mmol) usando EDCI.HCl (102 mg, 0,54 mmol), HOBt (73 mg, 0,54

mmol), DIPEA (280 mg, 2,16 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (45 mg, 26,94%).

[00452] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,75-8,57 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, 1H), 3,90-3,80 (t, 4H), 3,78-3,70 (t, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H). **LCMS**: 98,37%, m/z = 463,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,74%.

Exemplo 70

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



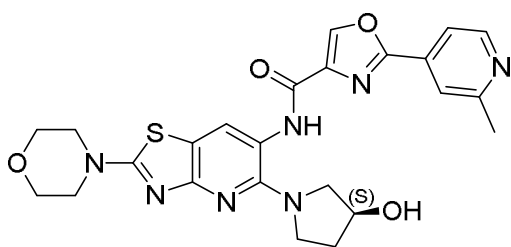
[00453] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (90 mg, 0,281 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 15) (105 mg, 0,3375 mmol) usando EDCI.HCl (81 mg, 0,4218 mmol), HOBt (57 mg, 0,4218 mmol), DIPEA (145 mg, 1,125 mmol) em DMF (2 mL), seguido por desproteção usando HCl metanólico (2 mL) para proporcionar o composto do título (63 mg, 84%).

[00454] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,75 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,67 (bs, 1H), 3,843,59 (m, 12H), 3,12-3,09 (t, 4H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,85 (s, 4H), 1,63-1,59 (m, 3H).

[00455] **LCMS**: 100%, m/z = 500,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,36%.

Exemplo 71

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



Etapa 1: Preparação de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

[00456] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (150 mg, 0,5 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ol (43 mg, 0,5 mmol) usando carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol) e DMF (2 mL) para proporcionar o produto do título (171 mg, 97%). **LCMS:** m/z = 352,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-1-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

[00457] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (S)-1-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (167 mg, 0,475 mmol) foi reduzido com pó de zinco (247 mg, 3,806 mmol) e cloreto de amônio (403 mg, 7,6 mmol) em THF (10 mL) para proporcionar o composto do título (147 mg, 96,7%). **LCMS:** m/z = 322,1 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00458] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-1-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (146 mg, 0,6074 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (124 mg, 0,6074 mmol) usando EDCI.HCl (175 mg, 0,911 mmol), HOBt (82 mg, 0,6074 mmol), DIPEA (354 mg, 2,429 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep

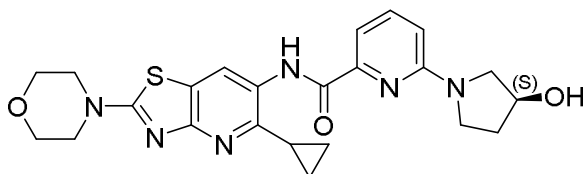
para obter o composto do título (30 mg, 10%).

[00459] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,86-3,83 (t, 4H), 3,76-3,68 (m, 6H), 3,60-3,54 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H). **LCMS**: 100%, m/z = 508,4 (M+1)⁺.

[00460] **HPLC**: 98,23%.

Exemplo 72

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



Etapa 1: Preparação de 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

[00461] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 69) (220 mg, 0,797 mmol) foi acoplada com ácido 6-bromopicolínico (193 mg, 0,956 mmol) usando EDCI.HCl (228 mg, 1,19 mmol), HOBt (112 mg, 0,836 mmol), DIPEA (308 mg, 2,39 mmol) em DMF (10 mL) para proporcionar o composto do título (200 mg, 54,64%).

[00462] **LCMS**: m/z = 460,0 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida

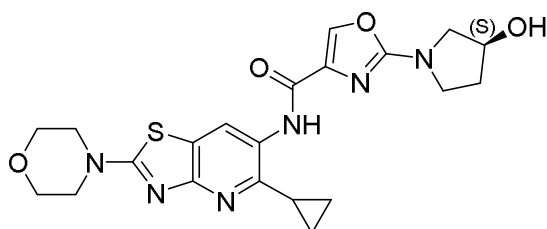
Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (100 mg, 0,217 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ol (40 mg, 0,325 mmol) usando carbonato de sódio (92 mg, 0,868 mmol) em DMF (2 mL) a 100°C durante 4h

para obter o composto do título (55 mg, 54,45%).

[00463] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,41 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,71-7,67 (t, 1H), 7,32-7,30 (d, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H), 5,00-4,99 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,73-3,70 (t, 4H), 3,58-3,51 (m, 7H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 0,98-0,96 (m, 4H). **LCMS**: 100%, m/z = 467,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,50%.

Exemplo 73

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

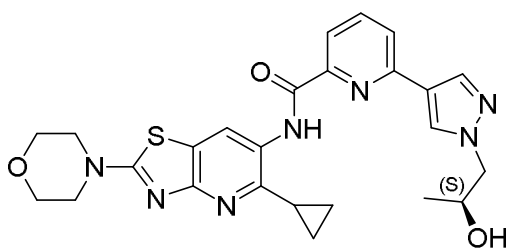


[00464] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 69) (80 mg, 0,289 mmol) foi acoplada com ácido (S)-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 15) (90 mg, 0,289 mmol) usando EDCI.HCl (83 mg, 0,433 mmol), HOBt (59 mg, 0,433 mmol), DIPEA (149 mg, 1,156 mmol) em DMF (5 mL), seguido por desproteção usando HCl metanólico (5 mL) para proporcionar o composto do título (40 mg, 44,4%).

[00465] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,83-3,74 (t, 4H), 3,71-3,60 (m, 9H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H). **LCMS**: 97,34%, m/z = 457,4 (M+1). **HPLC**: 95,05%.

Exemplo 74

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



Etapa 1: Preparação de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

[00466] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (produto da etapa 1 do Exemplo 73) (100 mg, 0,217 mmol) foi acoplada com 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (79 mg, 0,282 mmol) usando carbonato de sódio (69 mg, 0,651 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,108 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (5/1 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para obter o composto do título (100 mg, 86,9%). **LCMS:** $m/z = 531,7$ ($M+1$)⁺.

[00467] Etapa 2: Preparação de cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida

[00468] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (100 mg, 0,188 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (8 mL) para proporcionar o composto do título (90 mg, 94,7%). **LCMS:** $m/z = 447,7$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

[00469] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-

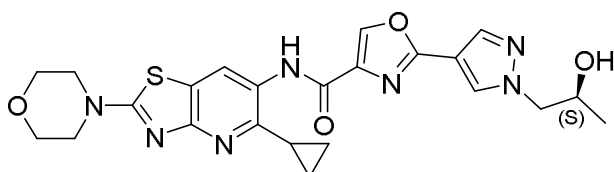
morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (90 mg, 0,201 mmol) foi substituído por (S)-2-metiloxirane (24 mg, 0,402 mmol) usando carbonato de sódio (107 mg, 1,00 mmol) em DMF (2 mL) a 140°C durante 4h para obter o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (35 mg, 34,6%).

[00470] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,8 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, 2H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 5,02-5,01 (d, 1H), 4,05-4,02 (m, 3H), 3,75 (s, 4H), 3,61 (s, 4H) 2,33-2,23(m, 1H), 1,08-1,07 (d, 3H), 0,99-0,95 (m, 4H). **LCMS:** m/z = 505,7 (M+1)⁺.

HPLC: 98,67%.

Exemplo 75

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



Etapa 1: Preparação de cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00471] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (produto da etapa 1 do Exemplo 73) (100 mg, 0,362 mmol) foi acoplada com ácido 2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 16) (95 mg, 0,362 mmol) usando EDCI.HCl (103 mg, 0,543 mmol), HOBt (73 mg, 0,543 mmol), DIPEA (187 mg, 1,448 mmol) em DMF (5 mL), seguido por desproteção usando metanol/HCl metanólico (1/5 mL) para proporcionar o composto do título (145 mg, 85,1%). **LCMS:** m/z = 437,7 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-

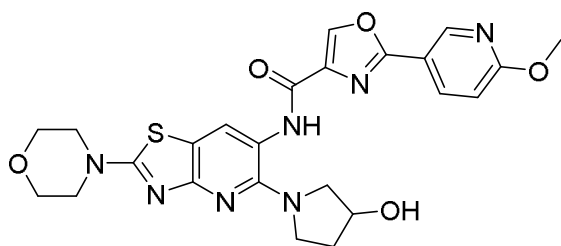
b]piridin-6-il)-2-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00472] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida (145 mg, 0,306 mmol) foi substituído por (S)-2-metiloxirano (35 mg, 0,613 mmol) usando carbonato de sódio (162 mg, 1,53 mmol) em DMF (2 mL) a 100°C durante 14h para obter o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (50 mg, 21,2%).

[00473] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, 2H), 4,28-4,25 (d, 3H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,70-3,69 (m, 4H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,28-1,27 (m, 4H), 1,11-1,09 (d, 2H). **LCMS**: 98,69%, m/z = 496,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,79%.

Exemplo 76

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



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

[00474] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (125 mg, 0,4166 mmol) foi substituído por cloridrato de pirrolidin-3-ol (54 mg, 0,437 mmol) usando carbonato de potássio (230 mg, 1,666 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto do título (102 mg, 70%). **LCMS**: m/z = 351,8 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00475] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (100 mg, 0,2857 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (52 mg, 0,3428 mmol) e imidazol (43 mg, 0,712 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 14h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 40% em hexano como eluente para obter o composto do título (111 mg, 84%). **LCMS:** m/z = 465,7 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00476] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (110 mg, 0,2365 mmol) foi reduzido com pó de zinco (123 mg, 1,8923 mmol) e cloreto de amônio (200 mg, 3,7816 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (101 mg, 99%). **LCMS:** m/z = 436,2 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparação de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

[00477] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (60 mg, 0,2727 mmol) foi acoplada com 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico acid (intermediário 7) (100 mg, 0,2298 mmol) usando EDCI.HCl (80 mg, 0,4108 mmol), HOBt (39 mg, 0,2865 mmol), DIPEA (142 mg, 1,095 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (103 mg, 70%). **LCMS:**

$m/z = 637,6 (M+1)^+$.

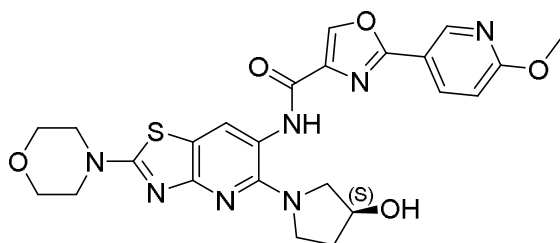
Etapa 5: Preparação de N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

[00478] TBAF (0,3 mL) foi adicionado a uma solução agitada de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,1569 mmol) em THF (5 mL) e agitada em RT durante 1 hr. A massa de reação foi diluída com solução saturada de cloreto de amônio e o sólido foi filtrado e seco para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (35 mg, 43%).

[00479] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84-3,53 (m, 9H), 2,50-2,49 (d, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H). **LCMS**: 100%, $m/z = 524,3 (M+1)^+$. **HPLC**: 97,99%.

Exemplo 77

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



Etapa 1: Preparação de (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00480] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-

b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (produto da etapa 1 do Exemplo 72) (100 mg, 0,2857 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (52 mg, 0,3428 mmol) e imidazol (43 mg, 0,712 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 14h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 40% em hexano como eluente para obter o composto do título (113 mg, 85%). **LCMS:** $m/z = 465,7$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00481] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (110 mg, 0,2365 mmol) foi reduzido com pó de zinco (123 mg, 1,8923 mmol) e cloreto de amônio (200 mg, 3,7816 mmol) em THF/metanol/H₂O (20 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (100 mg, 98%). **LCMS:** $m/z = 436,3$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

[00482] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (60 mg, 0,2727 mmol) foi acoplada com ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 7) (100 mg, 0,2298 mmol) usando EDCI.HCl (80 mg, 0,4108 mmol), HOBT (39 mg, 0,2865 mmol), DIPEA (142 mg, 1,095 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (102 mg, 70%). **LCMS:** $m/z = 637,6$ ($M+1$)⁺.

Etapa 4: Preparação de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-

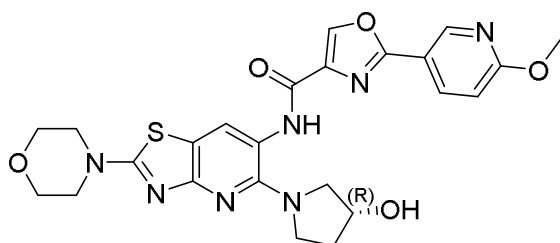
carboxamida

[00483] TBAF (0,3 mL) foi adicionado a uma solução agitada de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,1569 mmol) em THF (5 mL) e agitada em RT durante 1 hr. A massa de reação foi diluída com solução saturada de cloreto de amônio e o sólido foi filtrado e seco para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (15 mg, 18%).

[00484] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,76-3,69 (m, 4H), 3,68-3,51 (m, 4H), 2,47-2,46 (d, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H). **LCMS:** 100%, m/z = 524,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 99,55%.

Exemplo 78

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



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

[00485] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (125 mg, 0,4166 mmol) foi substituído por (R)-pirrolidin-3-ol (38 mg, 0,437 mmol) usando carbonato de potássio (230 mg, 1,666 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto do título (101 mg, 70%). **LCMS:** m/z = 351,8

(M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00486] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, (R)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (100 mg, 0,2857 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (52 mg, 0,3428 mmol) e imidazol (43 mg, 0,712 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 14h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 40% em hexano como eluente para obter o composto do título (115 mg, 85,5%). **LCMS:** m/z = 465,7 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00487] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (110 mg, 0,2365 mmol) foi reduzido com pó de zinco (123 mg, 1,8923 mmol) e cloreto de amônio (200 mg, 3,7816 mmol) em THF/metanol/H₂O (20 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (100 mg, 98%). **LCMS:** m/z = 436,5 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparação de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida

[00488] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (60 mg, 0,2727 mmol) foi acoplada com 2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxílico acid (inter-

mediário 7) (100 mg, 0,2298 mmol) usando EDCI.HCl (79 mg, 0,4108 mmol), HOBt (39 mg, 0,2865 mmol), DIPEA (141 mg, 1,095 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (110 mg, 75%).

LCMS: $m/z = 637,6 (M+1)^+$.

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

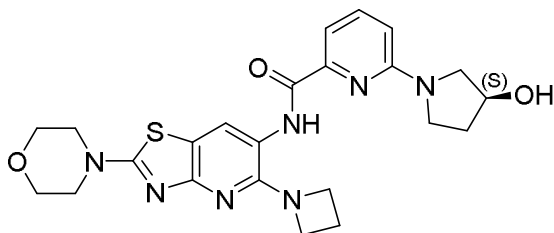
[00489] TBAF (0,3 mL) foi adicionado à solução agitada de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,1569 mmol) em THF (5 mL) e agitada em RT durante 1 hr. A massa de reação foi diluída com solução saturada de cloreto de amônio e o sólido foi filtrado e seco para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (45 mg, 55%).

[00490] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (dd, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,61-3,48 (m, 4H), 2,50-2,49 (d, 1H), 2,44-2,22 (m, 1H), 2,04-2,03 (m, 1H).

LCMS: 100%, $m/z = 524,1 (M+1)^+$. **HPLC:** 98,62%.

Exemplo 79

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



Etapas 1: Preparação de 4-(5-(azetidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00491] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,666 mmol) foi substituído por azetidina (76 mg, 1,333 mmol) usando carbonato de sódio (283 mg, 2,664 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto do título (150 mg, 71,4%). **LCMS:** $m/z = 322,1$ ($M+1$)⁺.

Etapla 2: Preparação de 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00492] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 4-(5-(azetidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (150 mg, 0,465 mmol) foi reduzido com pó de zinco (243 mg, 3,726 mmol) e cloreto de amônio (402 mg, 7,440 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (150 mg, bruto). **LCMS:** $m/z = 292,1$ ($M+1$)⁺.

Etapla 3: Preparação de N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-bromopicolinamida

[00493] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (80 mg, 0,2373 mmol) foi acoplada com ácido 6-bromopicolínico (83 mg, 0,410 mmol) usando EDCI.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (55 mg, 0,410 mmol), DIPEA (141 mg, 1,092 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (130 mg, 100%). **LCMS:** $m/z = 477,1$ ($M+2$)⁺.

Etapla 4: Preparação de (S)-N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida

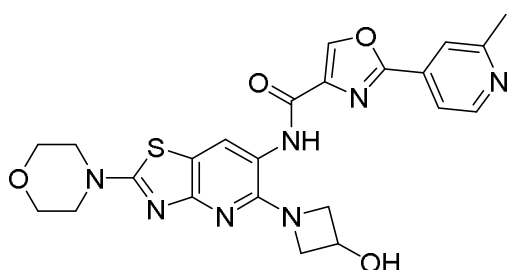
[00494] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-bromopicolinamida (100 mg, 0,210 mmol) foi substituído por (S)-pirrolidin-3-ol cloridrato de (40 mg, 0,315 mmol) usando

carbonato de sódio (90 mg, 0,840 mmol) em DMF (2 mL) a 100°C durante 14h para obter o composto do título (35 mg, 35%).

[00495] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 6,59-6,56 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,26-4,12 (m, 4H), 3,83-3,76 (m, 4H), 3,74-3,65 (m, 8H), 2,32-2,19 (m, 4H). **LCMS**: 97,98%, m/z = 482,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,38%.

Exemplo 80

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



Etapa 1: Preparação de 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)azetidin-3-ol

[00496] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,6666 mmol) foi substituído por cloridrato de azetidin-3-ol (109 mg, 1,0 mmol) usando carbonato de sódio (212 mg, 3,0 mmol) e DMF (2 mL) a 80°C durante 1h para proporcionar o produto do título (160 mg, 71,11%). **LCMS**: m/z = 338,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)azetidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00497] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)azetidin-3-ol (160 mg, 0,4742 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (86 mg, 0,5691 mmol) e imidazol (113 mg, 1,658 mmol) e DAMP (64 mg, 0,5217 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 1h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio

de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (210 mg, 98,59%). **LCMS:** $m/z = 452,2 (M+1)^+$.

Etapa 3: Preparação de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00498] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)azetidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (210 mg, 0,4656 mmol) foi reduzido com pó de zinco (244 mg, 3,725 mmol) e cloreto de amônio (399 mg, 7,4501 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (180 mg, 91,83%). **LCMS:** $m/z = 422,2 (M+1)^+$.

Etapa 4: Preparação de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00499] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (180 mg, 0,4275 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (131 mg, 0,6413 mmol) usando EDCI.HCl (123 mg, 0,6413 mmol), HOBt (87 mg, 0,6413 mmol), DIPEA (0,297 mL, 1,7102 mmol) em DMF (2 mL) para proporcionar o composto do título (150 mg, 57,91%).

Etapa 5: Preparação de N-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

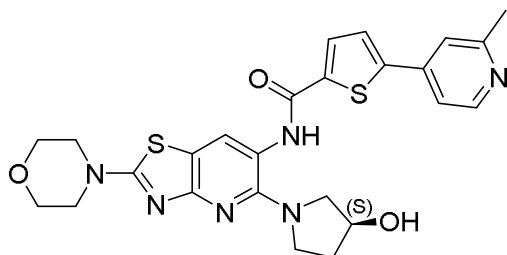
[00500] TBAF (1 M em THF) (0,5 mL) foi adicionado à solução agitada de N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (150 mg, 0,2467 mmol) em THF (20 mL) e agitada em RT durante 1 hr. A massa de reação foi diluída com solução saturada de

cloreto de amônio e o sólido foi filtrado e seco para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (35 mg, 28,92%).

[00501] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 1H), 5,51-5,49 (d, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,19-4,14 (t, 2H), 3,76-3,70 (m, 6H), 3,56-3,54 (m, 4H), 2,57 (s, 3H). **LCMS**: 100%, m/z = 494,1 ($M+1$)⁺. **HPLC**: 98,83%.

Exemplo 81

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



Etapa 1: Preparação de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida

[00502] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 de o composto 78) (90 mg, 0,206 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (intermediário 17) (54 mg, 0,248 mmol) usando EDCI.HCl (59 mg, 0,309 mmol), HOBt (42 mg, 0,309 mmol), DIPEA (106 mg, 0,824 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (120 mg, bruto). **LCMS**: m/z = 637,2 ($M+1$)⁺.

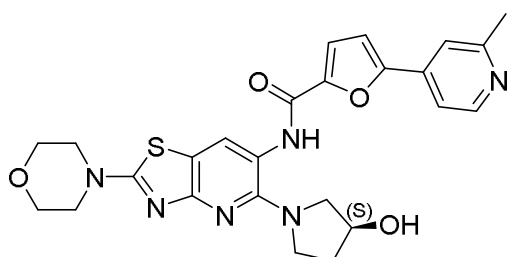
Etapa 2: Preparação de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida

[00503] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida (120 mg, 0,188 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/1 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (45 mg, 45,4%).

[00504] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70-7,69 (d, 1H), 7,489-7,480 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,32 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,18-1,90 (m, 1H). **LCMS**: 99,27%, m/z = 523,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,58%.

Exemplo 82

(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



Etapa 1: Preparação de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

[00505] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 de o composto 78) (90 mg, 0,206 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (50 mg, 0,248 mmol) usando EDCI.HCl (59 mg, 0,309 mmol), HOBt (42 mg, 0,309 mmol), DIPEA (106 mg, 0,824 mmol) em DMF (5 mL) para proporcio-

nar o composto do título (130 mg, bruto).

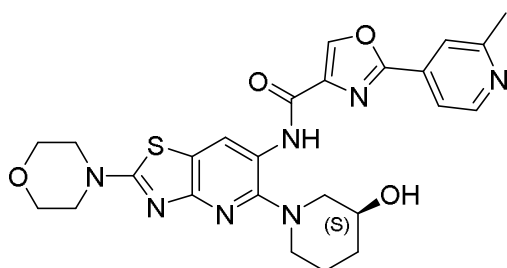
Etapla 2: Preparação de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

[00506] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida (130 mg, 0,209 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/1 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para proporcionar o composto do título (50 mg, 47,16%).

[00507] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,72 (s, 2H), 8,57-8,55 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,00-6,99 (d, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 6H), 3,55-3,43 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H). LCMS: 97,85%, m/z = 507,2 (M+1)⁺. HPLC: 99,02%.

Exemplo 83

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



Etapla 1: Preparação de (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00508] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, (S)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (produto da etapa 1 do Exemplo 59) (210 mg, 0,575 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (108 mg, 0,719

mmol) e imidazol (98 mg, 1,438 mmol) e DMAP (88 mg, 0,719 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 14h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (177 mg, 64%). **LCMS:** m/z = 480,3 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparação de (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00509] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (S)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (175 mg, 0,3645 mmol) foi reduzido com pó de zinco (190 mg, 2,916 mmol) e cloreto de amônio (312 mg, 5,833 mmol) em THF / metanol / água (20/10/5 mL) para proporcionar o composto do título (162 mg, 98,7%). **LCMS:** m/z = 450,2 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparação de (S)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00510] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (160 mg, 0,355 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (91 mg, 0,444 mmol) usando HATU (202 mg, 0,532 mmol) e DIPEA (183 mg, 1,42 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (198 mg, 88%). **LCMS:** m/z = 634,3 (M-1)⁺.

Etapas 4: Preparação de (S)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

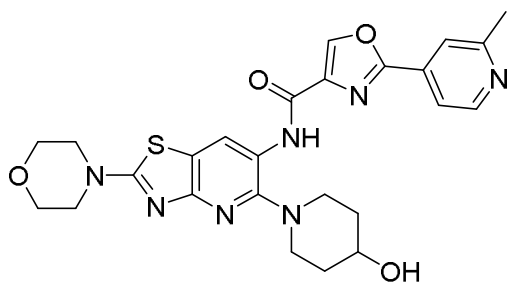
[00511] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-N-(5-(3-((terc-

butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (197 mg, 0,3102 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para proporcionar o composto do título (138 mg, 85,7%).

[00512] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,71-3,67 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,21-2,00 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 3H). **LCMS**: 98,40%, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,37%.

Exemplo 84

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



Etapa 1: Preparação de 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol

[00513] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,6666 mmol) foi substituído por piperidina-4-ol (68 mg, 0,666 mmol) usando carbonato de potássio (311 mg, 2,66 mmol) e DMF (5 mL) em RT durante 14h para proporcionar o produto do título (211 mg, 87%). **LCMS**: m/z = 366,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 4-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00514] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-

il)piperidin-4-ol(210 mg, 0,575 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (108 mg, 0,7191 mmol) e imidazol (98 mg, 1,438 mmol) e DMAP (88 mg, 0,719 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 1h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 1% em DCM como eluente para obter o composto do título (216 mg, 78,2%). **LCMS:** m/z = 480,2 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparação de 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00515] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 4-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (215 mg, 0,448 mmol) foi reduzido com pó de zinco (233 mg, 3,583 mmol) e cloreto de amônio (387 mg, 7,16 mmol) em THF/metanol/H₂O (20 mL/5 mL/2 mL) para proporcionar o composto do título (161 mg, 80%). **LCMS:** m/z = 450,2 (M+1)⁺.

Etapas 4: Preparação de N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00516] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (160 mg, 0,355 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (91 mg, 0,444 mmol) usando HATU (202 mg, 0,532 mmol) e DIPEA (0,183 mg, 1,42 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (192 mg, 68%). **LCMS:** m/z = 634,3 (M-1)⁺.

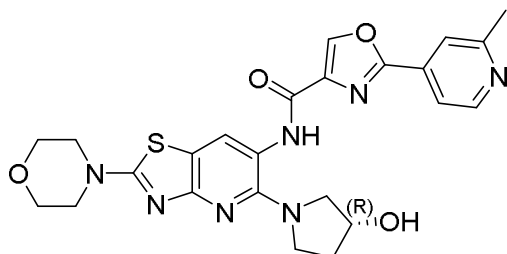
Etapas 5: Preparação de N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00517] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (191 mg, 0,3 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para proporcionar o composto do título (130 mg, 83,3%).

[00518] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,69-1,68 (m, 1H). **LCMS**: 94,22%, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,51%.

Exemplo 85

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



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

[00519] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 79) (150 mg, 0,34 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (85 mg, 0,413 mmol) usando HATU (196 mg, 0,517 mmol) e DIPEA (177 mg, 1,37 mmol) em DMF (8 mL) para proporcionar o composto do título (120 mg, 52,1%). **LCMS**: m/z = 622,3 (M+1)⁺.

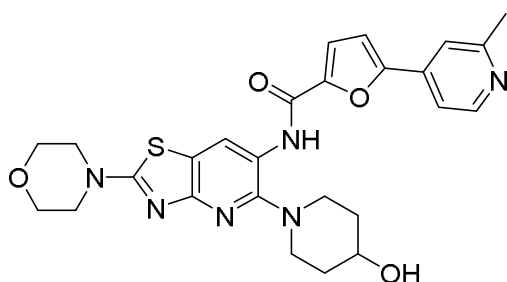
Etapa 2: Preparação de (R)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00520] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,1759 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para proporcionar o composto do título (77 mg, 65%).

[00521] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,78-7,76 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,64-3,52 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H). **LCMS**: 97,25%, m/z = 508,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,18%.

Exemplo 86

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



Etapa 1: Preparação de N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

[00522] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 85) (150 mg, 0,334 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (68 mg, 0,334 mmol) usando

HATU (190 mg, 0,501 mmol) e DIPEA (172 mg, 1,336 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (165 mg, 77,8%). **LCMS:** $m/z = 633,3 (M-1)^+$.

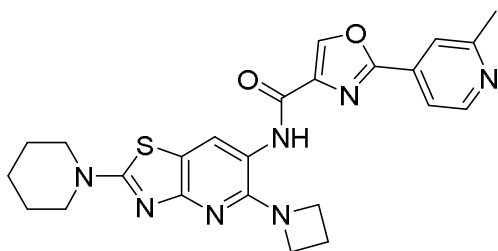
Etapa 2: Preparação de N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

[00523] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida (160 mg, 0,252 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para proporcionar o composto do título (107 mg, 81,6%).

[00524] **$^1\text{H-RMN}$** (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55-8,53 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,45-7,44 (d, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,74-3,73 (m, 4H), 3,66-3,58 (m, 5H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,71-1,88 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H). **LCMS:** 99,09%, $m/z = 521,2 (M+1)^+$. **HPLC:** 95,12%.

Exemplo 87

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



Etapa 1: Preparação de 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina

[00525] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 2 do Exemplo 22) (250 mg, 0,8389 mmol) foi substituído por cloridrato de azetidina (117 mg, 1,2583 mmol) usan-

do carbonato de sódio (267 mg, 2,5167 mmol) e DMF (5 mL) em RT de um dia para o outro para proporcionar o produto do título (170 mg, 63,43%). **LCMS:** $m/z = 320,1$ ($M+1$)⁺.

[00526] Etapa 2: Preparação de 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00527] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina (170 mg, 0,5329 mmol) foi reduzido com pó de zinco (228 mg, 4,2633 mmol) e cloreto de amônio (558 mg, 8,5266 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (140 mg, 90,9%). **LCMS:** $m/z = 290,1$ ($M+1$)⁺.

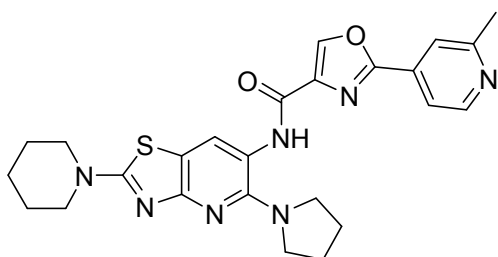
Etapa 3: Preparação de N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00528] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (140 mg, 0,4844 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (119 mg, 0,5813 mmol) usando HATU (294 mg, 0,6297 mmol) e DIPEA (0,338 mL, 1,9377 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o composto do título (96 mg, 41,73%).

[00529] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,70-8,69 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38-8,36 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 4,24-4,20 (t, 4H), 3,65 (s, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,69 (s, 6H). **LCMS:** 100%, $m/z = 476,1$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 97,70%.

Exemplo 88

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



Etapa 1: Preparação de 6-nitro-2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridina

[00530] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 2 do Exemplo 22) (250 mg, 0,8389 mmol) foi substituído por pirrolidina (90 mg, 1,2583 mmol) usando carbonato de sódio (178 mg, 1,6778 mmol) e DMF (5 mL) em RT de um dia para o outro para proporcionar o produto do título (200 mg, 71,42%). **LCMS:** $m/z = 334,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00531] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 6-nitro-2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridina (200 mg, 0,5998 mmol) foi reduzido com pó de zinco (257 mg, 4,7988 mmol) e cloreto de amônio (628 mg, 9,5977 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (140 mg, 76,92%). **LCMS:** $m/z = 304,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

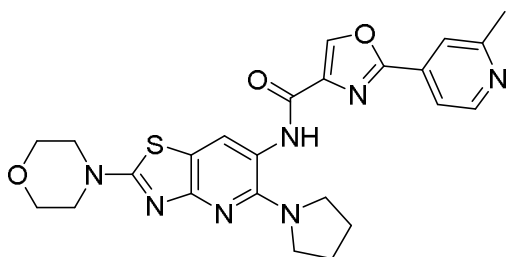
[00532] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,3300 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (81 mg, 0,3960 mmol) usando HATU (163 mg, 0,4290 mmol) e DIPEA (0,23 mL, 1,3201 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o composto do título (59 mg, 36,64%).

[00533] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,69-8,68 (d,

1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 4H), 1,69 (s, 6H). **LCMS:** 98,26%, $m/z = 490,1$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 97,87%.

Exemplo 89

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



Etapa 1: Preparação de 4-(6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00534] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,666 mmol) foi substituído por pirrolidina (71 mg, 0,999 mmol) usando carbonato de potássio (275 mg, 1,998 mmol) e DMF (5 mL) em RT de um dia para o outro para proporcionar o produto do título (200 mg, 89,68%). **LCMS:** $m/z = 336,0$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-amina

[00535] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 4-(6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (200 mg, 0,597 mmol) foi reduzido com pó de zinco (310 mg, 4,776 mmol) e cloreto de amônio (515 mg, 9,552 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (200 mg, bruto). **LCMS:** $m/z = 306,1$ ($M+1$)⁺.

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

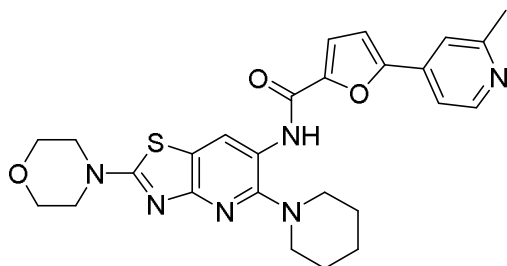
[00536] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,327 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (80 mg, 0,393 mmol) usando HATU (186 mg, 0,490 mmol) e DIPEA (169 mg, 1,3081 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (90 mg, 56,2%).

[00537] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,56-3,52 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 4H). **LCMS**: 100%, m/z = 492,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,29%.

Exemplo 90

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

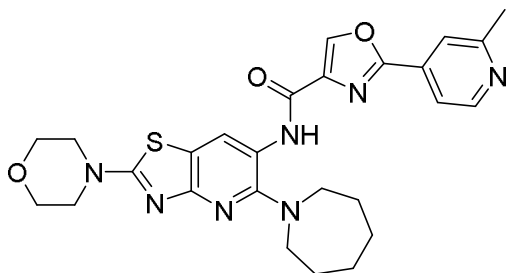


[00538] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (150 mg, 0,468 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (114 mg, 0,562 mmol) usando HATU (267 mg, 0,702 mmol) e DIPEA (241 mg, 1,872 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (60 mg, 25,4%).

[00539] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 8,58-8,57 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H), 7,35-7,34 (d, 1H), 7,02-7,01 (d, 1H), 3,84-3,82 (m, 4H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,13-3,10 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,99-1,86 (m, 4H), 1,69 (s, 2H). **LCMS**: 100%, m/z = 505,3 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,52%.

Exemplo 91

N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**Etapa 1: Preparação de 4-(5-(azepan-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

[00540] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (250 mg, 0,8333 mmol) foi substituído por azepano (165 mg, 1,6666 mmol) usando carbonato de sódio (221 mg, 2,0833 mmol) e DMF (4 mL) a 80°C durante 2h para proporcionar o produto do título (200 mg, 66,22%). **LCMS:** m/z = 364,0 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00541] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 4-(5-(azepan-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (200 mg, 0,550 mmol) foi reduzido com pó de zinco (236 mg, 4,407 mmol) e cloreto de amônio (577 mg, 8,8154 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/2 mL) para proporcionar o composto do título (100 mg, 52,93). **LCMS:** m/z = 334,3 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

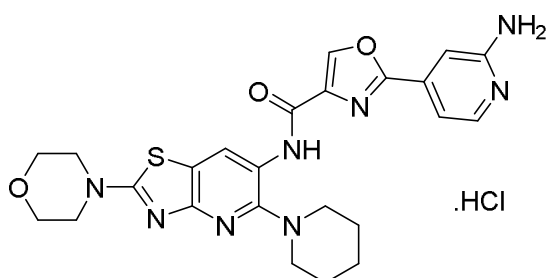
[00542] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,300 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (74 mg, 0,360 mmol) usando HATU (149 mg, 0,390 mmol) e DIPEA (0,21 mL, 1,2012 mmol) em

DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (84 mg, 53,84%).

[00543] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,85 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,71 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,39-3,32 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,93 (s, 8H). **LCMS**: 89,19%, $m/z = 520,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC**: 95,29%.

Exemplo 92

cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

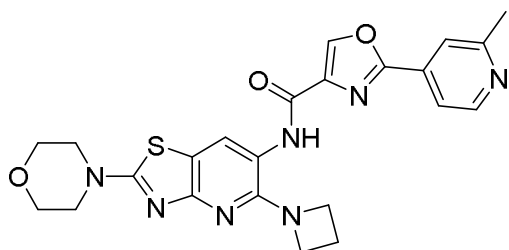


[00544] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 6 do Exemplo 20) (70 mg, 0,2191 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 19) (74 mg, 0,2410 mmol) usando HATU (108 mg, 0,2848 mmol) e DIPEA (0,153 mL, 0,8765 mmol) em DMF (2 mL), seguido por desproteção usando HCl metanólico/DCM (2/5 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para proporcionar o composto do título (47 mg, 52,80%).

[00545] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,49-8,41 (m, 2H), 8,21-8,19 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30-7,28 (d, 1H), 3,74-3,73 (m, 4H), (3,52-3,60 (m, 4H), 3,06-3,01 (m, 4H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,64-1,61 (m, 2H). **LCMS**: 93,04%, $m/z = 507,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC**: 98,15%.

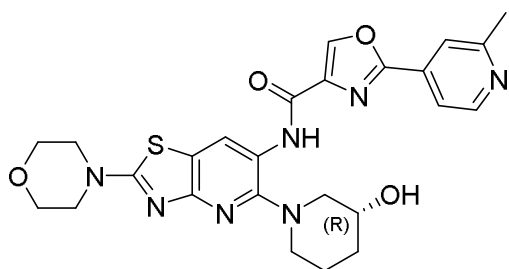
Exemplo 93

N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00546] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 80) (100 mg, 0,344 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (105 mg, 0,517 mmol) usando HATU (196 mg, 0,517 mmol) e DIPEA (177 mg, 1,376 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (40 mg, 25,0%).

[00547] ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,71-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42-8,39 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, 1H), 4,26-4,21 (t, 4H), 3,84-3,80 (m, 4H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,39-2,34 (m, 2H). LCMS: 94,95%, m/z = 478,1 (M+1)⁺. HPLC: 98,37%.

Exemplo 94**(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapa 1: Preparação de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol**

[00548] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (400 mg, 1,333 mmol) foi substituído usando cloridrato de (R)-piperidin-3-ol (218 mg, 1,6

mmol) usando carbonato de potássio (552 mg, 4 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 14h para obter o composto do título (420 mg, 86,4%). **LCMS:** m/z = 365,3 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00549] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, (R)-1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (420 mg, 0,903 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (110 mg, 0,903 mmol) e imidazol (92 mg, 1,354 mmol) e DMAP (204 mg, 1,354 mmol) em DMF/DCM (10/2 mL) em RT durante 0,5h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (520 mg, 94,5%). **LCMS:** m/z = 480,2 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00550] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, (R)-4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (520 mg, 0,898 mmol) foi reduzido com pó de zinco (467 mg, 7,184 mmol) e cloreto de amônio (776 mg, 14,368 mmol) em THF / água (20/5 mL) para proporcionar o composto do título (500 mg bruto). **LCMS:** m/z = 450,0 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparação de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00551] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,266 mmol) foi

acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (81 mg, 0,399 mmol) usando HATU (152 mg, 0,399 mmol) e DIPEA (137 mg, 1,064 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o composto do título bruto (200 mg). **LCMS:** m/z = 636,2 (M+1)⁺.

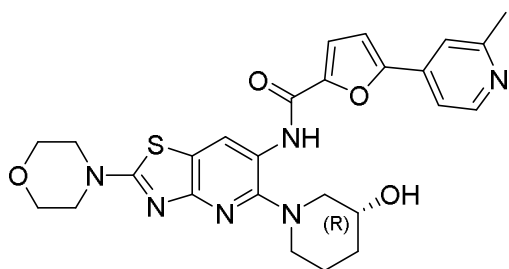
Etapa 5: Preparação de (R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00552] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 77, (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (200 mg, 0,314 mmol) foi desprotegido usando TBAF / THF (2/5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep usando metanol a 5% em DCM como eluente para obter o composto do título (50 mg, 30,4%).

[00553] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,92 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,84-3,82 (m, 4H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 3H). **LCMS:** 97,74%, m/z = 522,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,12%.

Exemplo 95

(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



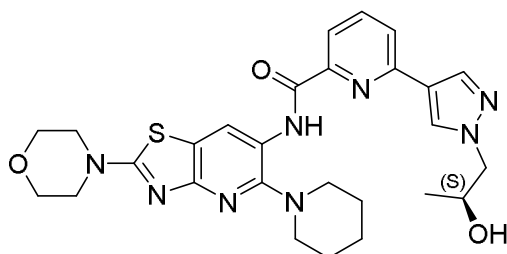
[00554] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo

95) (100 mg, 0,209 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (51 mg, 0,250 mmol) usando HATU (120 mg, 0,315 mmol) e DIPEA (108 mg, 0,840 mmol) em DMF (5 mL), seguido por desproteção usando TBAF / THF (1/2 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep usando metanol a 5% em DCM como eluente para obter o composto do título (50 mg, 59,5%).

[00555] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,57-8,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45-7,44 (d, 1H), 7,37-7,35 (d, 1H), 7,00-6,99 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,36-3,11 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H). **LCMS**: 93,43%, m/z = 521,4 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,34%.

Exemplo 96

(S)-6-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida



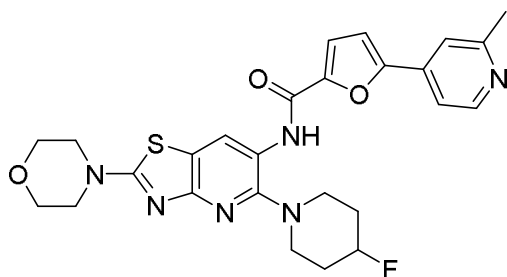
[00556] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiазоло[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (exemplo 21) (200 mg, 0,380 mmol) foi substituído por (S)-2-metiloxirane (34 mg, 0,570 mmol) usando carbonato de sódio (201 mg, 1,900 mmol) em DMF (5 mL) a 100°C durante 14h para obter o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep usando metanol a 5% em DCM como eluente para obter o composto do título (50 mg, 24,5%).

[00557] **¹H-RMN** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,59 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,97-7,96 (m, 2H), 5,02

(s, 1H), 4,06-4,04 (m, 3H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,02-2,89 (m, 4H), 1,78-1,73 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 3H). **LCMS:** 92,56%, $m/z = 549,3$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 96,98%.

Exemplo 97

N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 4-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00558] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 59, 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (produto da etapa 1 do Exemplo 85) (450 mg, 1,3846 mmol) foi fluorado usando DAST (0,3 mL, 2,353 mmol) em DCM (10 mL) a -78°C durante 30min. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 50% em hexano como eluente para obter o composto do título bruto (360 mg). **LCMS:** $m/z = 368,0$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00559] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (360 mg, 0,9809 mmol) foi reduzido com pó de zinco (510 mg, 0,7847 mmol) e cloreto de amônio (423 mg, 0,7847 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto bruto (240 mg). **LCMS:** $m/z = 338,3$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-

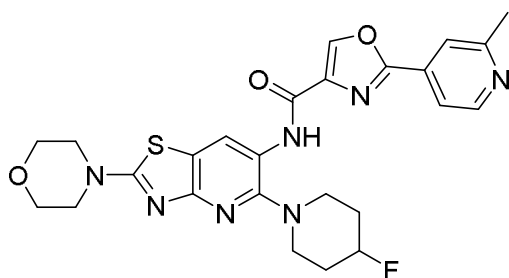
morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

[00560] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,3560 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (86 mg, 0,4272 mmol) usando HATU (202 mg, 0,5341 mmol) e DIPEA (0,3 mL, 1,424 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (75 mg, 40%).

[00561] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,85 (s, 1H), 8,55-8,53 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,68 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,95-4,79 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,28-3,27 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H). **LCMS:** 100%, m/z = 523,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,39%.

Exemplo 98

N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



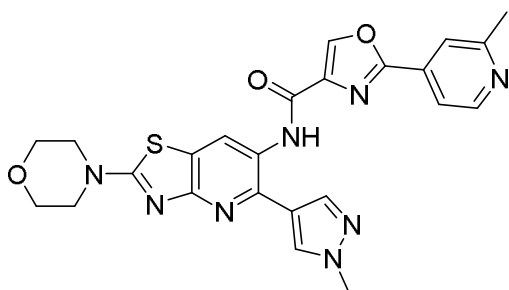
[00562] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 de 98) (120 mg, 0,3560 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (87 mg, 0,4272 mmol) usando HATU (202 mg, 0,5341 mmol) e DIPEA (183 mg, 1,024 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC

prep para obter o composto do título (30 mg, 20%).

[00563] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,91-8,89(m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 1H), 5,08-4,91 (m, 1H), 3,7-3,73 (m, 4H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H). **LCMS**: 99,32%, $m/z = 524,0$ ($M+1$) $^+$. **HPLC**: 98,71%.

Exemplo 99

N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00564] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,66 mmol) foi acoplada com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (200 mg, 0,99 mmol) usando iodeto de sódio (200 mg, 1,33 mmol), carbonato de potássio (220 mg, 1,99 mmol) e Pd(dppf)Cl $_2$ (48 mg, 0,066 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (0,5/0,2 mL) para proporcionar o composto do título (150 mg, %). **LCMS**: $m/z = 346,9$ ($M+1$) $^+$.

Etapa 2: Preparação de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00565] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (150 mg, 0,43 mmol) foi reduzido com pó de zinco (220 mg, 3,4 mmol) e cloreto de amônio (360 mg, 6,9

mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) (2 mL) para proporcionar o produto bruto (100 mg). **LCMS**: m/z = 317,3 (M+1)⁺.

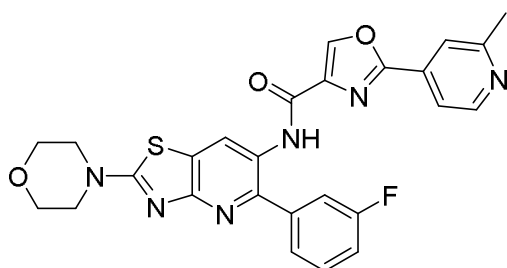
Etapa 3: Preparação de N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00566] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,316 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (77 mg, 0,38 mmol) usando HATU (156 mg, 0,41 mmol) e DIPEA (122 mg, 0,94 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (40 mg, %).

[00567] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,1 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 4H), 2,60 (s, 3H). **LCMS**: 97,70%, m/z = 503,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,20%.

Exemplo 100

N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 4-(5-(3-fluorofenil)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00568] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (250 mg, 0,83 mmol) foi acoplada com ácido 3-flúor fenil borônico (173 mg, 1,25 mmol) usando iodeto de sódio (375 mg, 2,5 mmol), carbonato de potássio

(517 mg, 3,7 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (61 mg, 0,1056 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (0,5/0,2 mL) para proporcionar o composto do título (200 mg, %). **LCMS**: m/z = 361,2 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00569] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(5-(3-fluorofenil)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (360 mg, 0,9809 mmol) foi reduzido com pó de zinco (510 mg, 0,7847 mmol) e cloreto de amônio (423 mg, 0,7847 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto bruto (240 mg). **LCMS**: m/z = 330,9 (M+1)⁺.

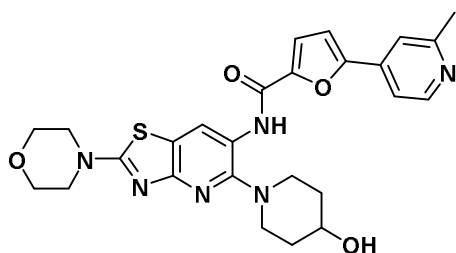
Etapa 3: Preparação de N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00570] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,36 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (89 mg, 0,43 mmol) usando HATU (180 mg, 0,47 mmol) e DIPEA (190 mg, 1,45 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (50 mg).

[00571] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,10 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71-7,70 (d, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,27-7,24 (t, 1H), 3,77-3,75 (m, 4H), 3,70-3,66 (m, 4H), 2,54 (s, 3H). **LCMS**: 97,4%, m/z = 517,0 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,80%.

Exemplo 101

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

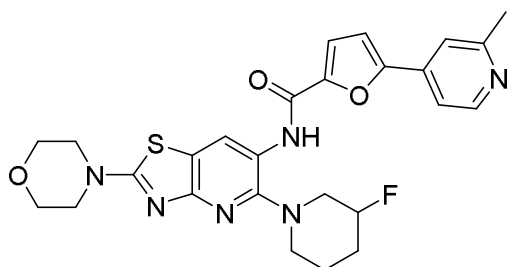


[00572] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 85) (200 mg, 0,445 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (135 mg, 0,668 mmol) usando HATU (253 mg, 0,668 mmol) e DIPEA (230 mg, 1,780 mmol) em DMF (5 mL), seguido por desproteção usando metanol / HCl metanólico (1/5 mL) para proporcionar o produto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (50 mg, 30,4%).

[00573] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,58-8,57 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,45 (d, 1H), 7,37-7,36 (d, 1H), 7,01-7,00 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 2H). **LCMS**: 99,89%, m/z = 521,20 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,27%.

Exemplo 102

N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



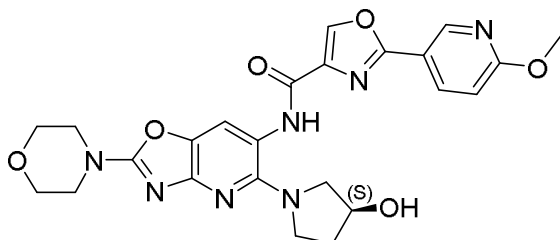
[00574] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 4 do Exemplo

59) (200 mg, 0,593 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (180 mg, 0,890 mmol) usando HATU (338 mg, 0,890 mmol) e DIPEA (305 mg, 2,372 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (40 mg, 12,9%).

[00575] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,35-7,34 (d, 1H), 7,00-6,99 (d, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 4H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H). **LCMS**: 98,09%, $m/z = 523,0$ ($M+1$)⁺. **HPLC**: 99,18%.

Exemplo 103

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



[00576] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 39) (130 mg, 0,3090 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 7) (80 mg, 0,3636 mmol) usando EDCI.HCl (105 mg, 0,5454 mmol), HOBT (52 mg, 0,3817 mmol), DIPEA (188 mg, 1,454 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando 1 M TBAF em THF / THF (0,3/5 mL) para proporcionar o composto do título (59 mg, 33%).

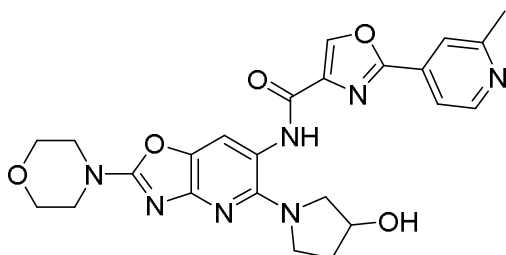
[00577] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,89-8,88 (d,

1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23-8,19 (dd, 1H), 6,88-6,85 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,50-3,48 (m, 4H), 2,85 (s, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H).

LCMS: 100%, $m/z = 508,1$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 98,32%.

Exemplo 104

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



Etapa 1: Preparação de 1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

[00578] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (250 mg, 0,880 mmol) foi substituído por pirrolidin-3-ol (108 mg, 0,880 mmol) usando carbonato de potássio (183 mg, 1,320 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto do título (210 mg, 72,41%). **LCMS:** $m/z = 335,8$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00579] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (150 mg, 0,447 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (102 mg, 0,6716 mmol), imidazol (60 mg, 0,8955 mmol) e DMAP (10 mg, 0,089 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 2h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila em hexano como eluente para obter o composto do título (160 mg, 80%). **LCMS:** $m/z = 449,8$ ($M+1$)⁺.

Etapas 3: Preparação de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00580] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (160 mg, 0,3555 mmol) foi reduzido com pó de zinco (0,1859 mg, 2,8444 mmol) e cloreto de amônio (304 mg, 5,688 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto do título (90 mg, 60,44%). **LCMS:** m/z = 420,5 (M+1)⁺.

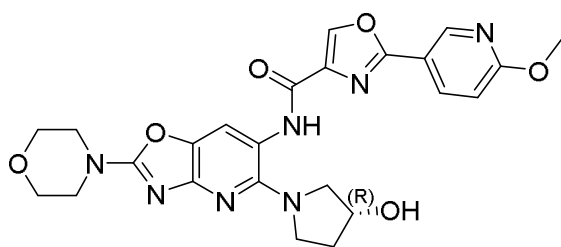
Etapas 4: Preparação de N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00581] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (80 mg, 0,190 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (42 mg, 0,229 mmol) usando EDCI.HCl (54 mg, 0,286 mmol), HOBt (38 mg, 0,2863 mmol), DIPEA (99 mg, 0,7637 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando TBAF / THF (0,173/5 mL) para proporcionar o composto do título (30 mg, 53,57%).

[00582] **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74-7,70 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,75-3,74 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,80-2,78 (d, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,27-2,24 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 1H). **LCMS:** 100%, m/z = 492,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,80%.

Exemplo 105

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

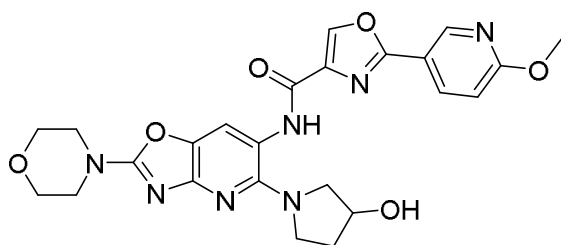


[00583] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa exemplo 45, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 41) (57 mg, 0,1357 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 7) (35 mg, 0,1628 mmol) usando EDCI.HCl (38 mg, 0,2035 mmol), HOBt (27 mg, 0,2035 mmol), DIPEA (70 mg, 0,542 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando TBAF / THF (0,144/5 mL) para proporcionar o composto do título (10 mg, 20,44%).

[00584] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,75-3,74 (m, 4H), 3,65-3,47 (m, 3H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 2H). **LCMS**: 94,67%, m/z = 507,7 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,15%.

Exemplo 106

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



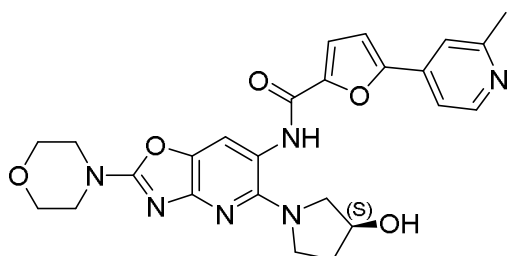
[00585] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 105) (90 mg, 0,2142 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-

metoxipiridin-5-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 7) (56 mg, 0,2571 mmol) usando EDCI.HCl (62 mg, 0,3214 mmol), HOBt (43 mg, 0,3214 mmol), DIPEA (110 mg, 0,8571 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando TBAF / THF (0,144/5 mL) para proporcionar o composto do título (15 mg, 31,25%).

[00586] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 4H), 2,94-2,93 (d, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H). **LCMS:** 98,15%, m/z = 507,7 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,95%.

Exemplo 107

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



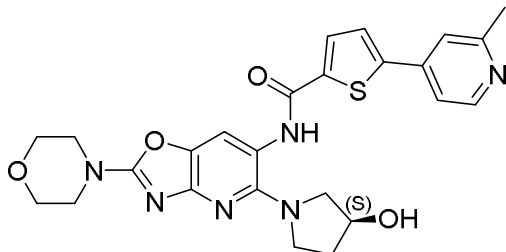
[00587] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 39) (109 mg, 0,261 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (53 mg, 0,261 mmol) usando EDCI.HCl (75 mg, 0,3916 mmol), HOBt (37 mg, 0,2741 mmol), DIPEA (135 mg, 1,046 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando TBAF / THF (1/5 mL) para proporcionar o composto do título (26 mg, 41,2%).

[00588] ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,49-8,47 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40-7,39 (d, 1H), 7,33-7,32 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,83-3,77 (m, 4H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,09-2,07 (m,

1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H). **LCMS:** 100%, m/z = 491,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,91%.

Exemplo 108

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

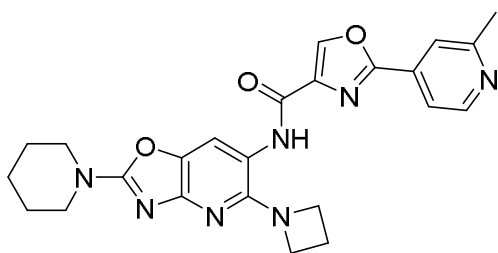


[00589] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, (S)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 39) (109 mg, 0,261 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (intermediário 17) (57 mg, 0,261 mmol) usando EDCI.HCl (75 mg, 0,3916 mmol), HOBT (37 mg, 0,2741 mmol), DIPEA (135 mg, 1,046 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando TBAF / THF (1/5 mL) para proporcionar o composto do título (55 mg, 66%).

[00590] ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,46-8,45 (d, 1H), 7,93-7,92 (d, 1H), 7,76-7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,56 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,72-3,68 (m, 6H), 3,51-3,50 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,93-1,92 (m, 1H). **LCMS:** 92,94%, m/z = 507,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,09%.

Exemplo 109

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



Etapa 1: Preparação de 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00591] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-(metiltio)oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 3 do Exemplo 2) (3 g) foi substituído usando piperidina (8 mL) e THF (30 mL) para proporcionar o composto do título (3 g, 90%).

[00592] **LCMS:** $m/z = 238,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00593] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 4 do Exemplo 20, 5-cloro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (4 g, 168 mmol) foi nitrada usando nitrato de potássio (3,4 g, 337 mmol) e ácido sulfúrico conc. (20 mL) em RT durante 3h para proporcionar o composto do título bruto (4 g). **LCMS:** $m/z = 283,0$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00594] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (400 mg, 1,418 mmol) foi substituído por cloridrato de azetidina (161 mg, 1,7021 mmol) usando carbonato de potássio (391 mg, 2,836 mmol) e THF (5 mL) para proporcionar o produto bruto (300 mg). **LCMS:** $m/z = 304,3$ ($M+1$)⁺.

Etapa 4: Preparação de 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00595] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-(azetidin-1-il)-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 0,990 mmol) foi reduzido com pó de zinco (514 mg, 7,92 mmol) e cloreto de amônio (427 mg, 7,92 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto bruto (200 mg). **LCMS**: $m/z = 274,1$ ($M+1$)⁺.

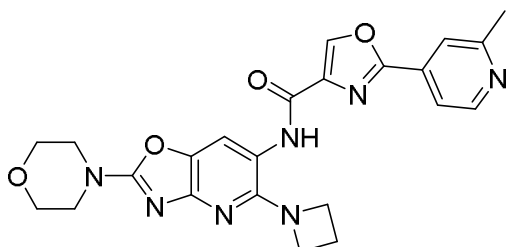
Etapla 5: Preparação de N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00596] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,366 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (90 mg, 0,439 mmol) usando HATU (208 mg, 0,549 mmol) e DIPEA (0,3 mL, 1,465 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (60 mg, 36%).

[00597] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78-7,77 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,97-3,93 (t, 4H), 3,65-3,60 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,20-2,17 (t, 2H), 1,62 (s, 6H). **LCMS**: 97,60%, $m/z = 460,1$ ($M+1$)⁺. **HPLC**: 96,38%.

Exemplo 110

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



Etapla 1: Preparação de 5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00598] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-

b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (200 mg, 0,701 mmol) foi substituído por azetidina (81 mg, 0,140 mmol) e THF (5 mL) em RT durante 2h para proporcionar o composto do título (160 mg, 73,39%).

LCMS: $m/z = 306,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00599] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (160 mg, 0,5245 mmol) foi reduzido com pó de zinco (274 mg, 4,196 mmol) e cloreto de amônio (448 mg, 8,393 mmol) em THF/metanol/H₂O (8 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto do título (138 mg, 95,83%). **LCMS:** $m/z = 274,1$ ($M-1$)⁺.

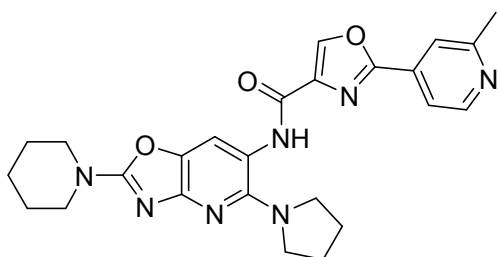
Etapa 3: Preparação de N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00600] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,5454 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (166 mg, 0,818 mmol) usando EDCI.HCl (156 mg, 0,818 mmol), HOBt (110 mg, 0,818 mmol) e DIPEA (282 mg, 2,1818 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (20 mg, 8,0%).

[00601] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,70-8,69 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 4,19-4,15 (t, 4H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,74-3,73 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,37-2,33 (t, 2H). **LCMS:** 83,88%, $m/z = 462,1$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,19%.

Exemplo 111

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



Etapa 1: Preparação de 6-nitro-2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00602] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 5-cloro-6-nitro-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 2 do Exemplo 110) (400 mg, 1,418 mmol) foi substituído por pirrolidina (120 mg, 1,7021 mmol) em THF (10 mL) para proporcionar o produto bruto (300 mg). **LCMS:** m/z = 318,2 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00603] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 6-nitro-2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 0,946 mmol) foi reduzido com pó de zinco (492 mg, 7,57 mmol) e cloreto de amônio (409 mg, 7,57 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto bruto (200 mg). **LCMS:** m/z = 288,1 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

[00604] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,348 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (80 mg, 0,418 mmol) usando HATU (198 mg, 0,522 mmol) e DIPEA (0,3 mL, 1,393 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (140 mg, 86%).

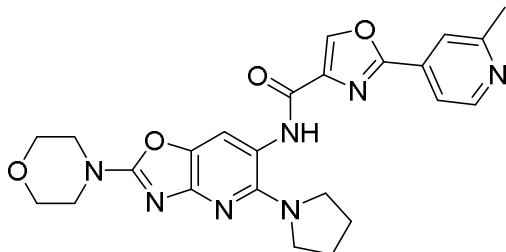
[00605] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,61-

3,60 (m, 4H), 3,39-3,34 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,83(s, 4H), 1,62 (s, 6H).

LCMS: 97,7%, $m/z = 474,2$ ($M+1$)⁺. **HPLC:** 95,05%.

Exemplo 112

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



Etapa 1: Preparação de 2-morfolino-6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

[00606] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (200 mg, 0,701 mmol) foi substituído por pirrolidina (100 mg, 0,7403 mmol) e THF (5 mL) em RT durante 2h para proporcionar o composto do título (160 mg, 71,11%).

LCMS: $m/z = 320,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparação de 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00607] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 2-morfolino-6-nitro-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina (160 mg, 0,5015 mmol) foi reduzido com pó de zinco (262 mg, 0,4012 mmol) e cloreto de amônio (430 mg, 8,0250 mmol) em THF/metanol/H₂O (5 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto do título (130 mg, 92,85%).

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

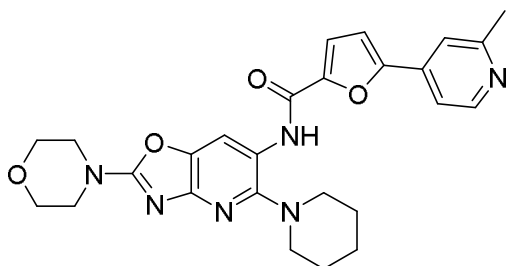
[00608] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (148 mg, 0,5172 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (158 mg, 0,7758 mmol) usando EDCI.HCl (148 mg, 0,7758 mmol), HOBt (104 mg, 0,7758 mmol) e DIPEA (267 mg, 2,0689 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (80 mg, 33,05%).

[00609] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69-8,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,73-3,72 (m, 4H), 3,69-3,68 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,84-1,81 (m, 4H). **LCMS**: 98,97%, m/z = 476,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 99,34%.

Exemplo 113

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

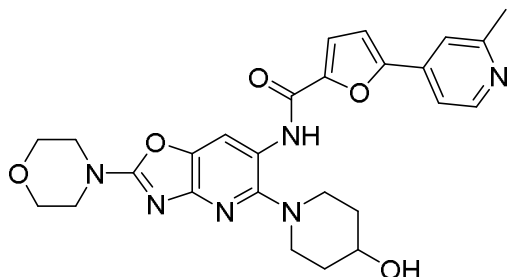


[00610] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 6) (70 mg, 0,3448 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) usando HATU (196 mg, 0,5172 mmol), DIPEA (134 mg, 1,034 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (46 mg, 29,8%).

[00611] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,43 (d, 1H), 7,34-7,33 (d, 1H), 7,02-7,01 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,07-3,04 (t, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,69 (s, 2H). **LCMS**: 100%, m/z = 489,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,98%.

Exemplo 114

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol

[00612] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (250 mg, 0,8802 mmol) foi substituído por piperidin-4-ol (178 mg, 1,760 mmol) e THF (10 mL) em RT durante 2h para proporcionar o composto do título (300 mg, 97,71%). **LCMS:** m/z = 350,1 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00613] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (300 mg, 0,859 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (194 mg, 1,289 mmol) e imidazol (117 mg, 1,7191 mmol) e DMAP (21 mg, 1,719 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 2h para proporcionar o composto do título (300 mg, 76%). **LCMS:** m/z = 464,2 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00614] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 0,6479 mmol) foi reduzido com pó de zinco (330 mg, 5,183 mmol) e cloreto de amônio

(554 mg, 10,367 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto do título (150 mg, 53,57%). **LCMS:** m/z = 434,2 (M+1)⁺.

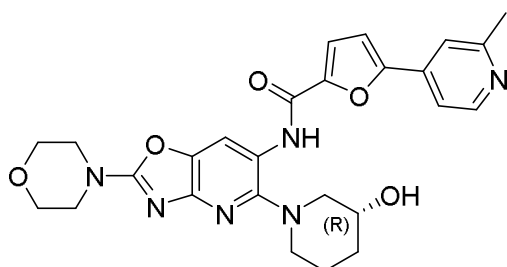
Etapa 4: Preparação de N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

[00615] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,346 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (84 mg, 0,415 mmol) usando HATU (171 mg, 0,4503 mmol) e DIPEA (178 mg, 1,385 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando TBAF / THF (63 mg/5 mL) para proporcionar o composto do título (40 mg, 50%).

[00616] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,62 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,48-7,45 (d, 2H), 4,80-4,79 (d, 1H), 3,73-3,63 (m, 8H), 3,20-3,17 (m, 3H), 2,86-2,81 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,67-1,65 (m, 2H). **LCMS:** 100%, m/z = 505,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,82%.

Exemplo 115

(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida



Etapa 1: Preparação de (R)-1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol

[00617] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-

b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (250 mg, 0,8802 mmol) foi substituído por (R)-piperidin-3-ol (121 mg, 1,88 mmol) e THF (10 mL) em RT durante 2h para proporcionar o composto do título (230 mg, 74,91%). **LCMS:** m/z = 350,1 (M+1)⁺.

Etapas 2: Preparação de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00618] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, (R)-1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (230 mg, 0,659 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (149 mg, 0,9885 mmol) e imidazol (89 mg, 1,318 mmol) e DMAP (16 mg, 0,1318 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 2h para proporcionar o composto do título (300 mg, 99,5%). **LCMS:** m/z = 464,2 (M+1)⁺.

Etapas 3: Preparação de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00619] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (300 mg, 0,6479 mmol) foi reduzido com pó de zinco (330 mg, 5,183 mmol) e cloreto de amônio (554 mg, 10,367 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto do título (150 mg, 53,57%). **LCMS:** m/z = 434,2 (M+1)⁺.

Etapas 4: Preparação de (R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida

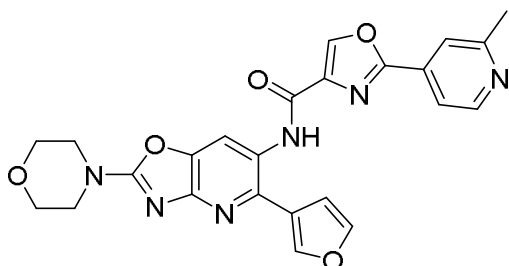
[00620] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,346 mmol) foi aco-

plada com ácido 5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 18) (84 mg, 0,415 mmol) usando HATU (171 mg, 0,4503 mmol) e DI-PEA (178 mg, 1,385 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando TBAF / THF (63 mg/5 mL) para proporcionar o composto do título (32 mg, 30,18%).

[00621] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ +.85 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 4,92-4,91 (d, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,45-1,43 (m, 1H). **LCMS**: 98,47%, $m/z = 505,2$ ($M+1$) $^+$. **HPLC**: 98,78%.

Exemplo 116

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



Etapa 1: Preparação de 5-(furan-3-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00622] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (300 mg, 1,0563 mmol) foi acoplada com ácido furan-3-borônico (177 mg, 1,5845 mmol) usando iodeto de sódio (237 mg, 1,5843 mmol) e Pd(dppf)Cl_2 (86 mg, 0,1056 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (5/1 mL) para proporcionar o composto do título bruto (170 mg). **LCMS**: $m/z = 317,1$ ($M+1$) $^+$.

Etapa 2: Preparação de 5-(furan-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00623] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

na etapa 5 do Exemplo 1, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (170 mg, 0,5379 mmol) foi reduzido com pó de zinco (281 mg, 4,303 mmol) e cloreto de amônio (460 mg, 8,607 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o produto do título (130 mg, 43,33%).

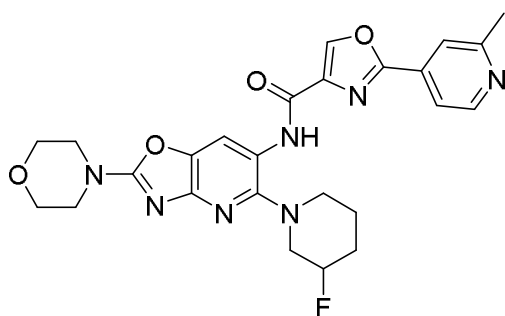
Etapla 3: Preparação de N-(5-(furan-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00624] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(furan-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,3496 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (106 mg, 0,5244 mmol) usando HATU (172 mg, 0,4545 mmol) e DIPEA (180 mg) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (70 mg, 42,42%).

[00625] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94-7,87 (d, 2H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 8H), 2,60 (s, 3H). **LCMS**: 100%, m/z = 473,1 (M+1)⁺. **HPLC**: 95,76%.

Exemplo 117

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



Etapla 1: Preparação de 1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol

[00626] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 3 do Exemplo 1, 5-cloro-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 5 do Exemplo 2) (300 mg, 1,056 mmol) foi

substituído por piperidin-3-ol (211 mg, 2,110 mmol) e THF (5 mL) em RT durante 14h para proporcionar o composto do título (298 mg, 81%).

LCMS: $m/z = 350,3$ ($M+1$)⁺.

Etapla 2: Preparação de 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00627] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 59, 1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (270 mg, 0,7736 mmol) foi fluorado usando DAST (218 mg, 1,353 mmol) em DCM (20 mL) a -78°C durante 1h para obter o composto do título (240 mg, 88,4%).

Etapla 3: Preparação de 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00628] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (230 mg, 0,6552 mmol) foi reduzido com pó de zinco (340 mg, 5,24 mmol) e cloreto de amônio (555 mg, 10,48 mmol) em THF/água (20/5 mL) para proporcionar o composto do título (145 mg, 69%).

Etapla 4: Preparação de N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

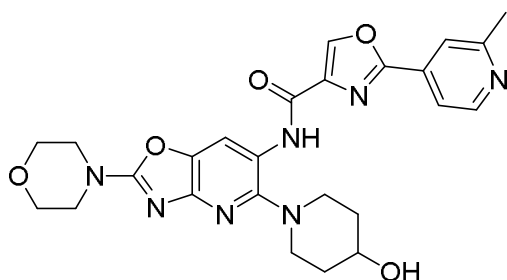
[00629] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (120 mg, 0,3738 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (95 mg, 0,4672 mmol) usando HATU (213 mg, 0,5605 mmol) e DIPEA (193 mg) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto bruto. Este foi, então, purificado por meio de prep TLC usando 3,metanol a 5% em clorofórmio para obter o composto do título (81 mg, 34%).

[00630] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H),

8,70-8,68 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 5,10-4,90 (d, 1H), 3,73-3,70 (t, 4H), 3,62-3,61 (t, 4H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,20-1,70 (m, 4H). **LCMS:** 100%, m/z = 508,0 (M+1)⁺. **HPLC:** 99,27%.

Exemplo 118

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

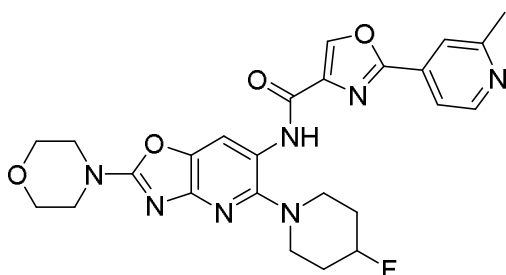


[00631] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 115) (140 mg, 0,3233 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (66 mg, 0,3233 mmol) usando HATU (185 mg, 0,4868 mmol) e DIPEA (167 mg, 1,295 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando metanol/MeOH. HCl (5/5 mL) para proporcionar o composto do título (127 mg, 88%).

[00632] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,71-3,70 (m, 5H), 3,61-3,59 (d, 4H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,85-2,78 (t, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H). **LCMS:** 100%, m/z = 506,1 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,00%.

Exemplo 119

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



Etapa 1: Preparação de 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina

[00633] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 59, 1-(2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (produto da etapa 1 do Exemplo 115) (200 mg, 0,5730 mmol) foi fluorado usando DAST (161 mg, 1,002 mmol) em DCM (20 mL) a -78°C durante 1h para obter o composto do título (191 mg, 95%). **LCMS:** m/z = 352,1 (M+1)⁺.

[00634] Etapa 2: Preparação de 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00635] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-6-nitro-oxazolo[4,5-b]piridina (190 mg, 0,5413 mmol) foi reduzido com pó de zinco (281 mg, 4,33 mmol) e cloreto de amônio (460 mg, 8,66 mmol) em THF/água (20/5 mL) para proporcionar o produto do título (90 mg, 52%).

Etapa 3: Preparação de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

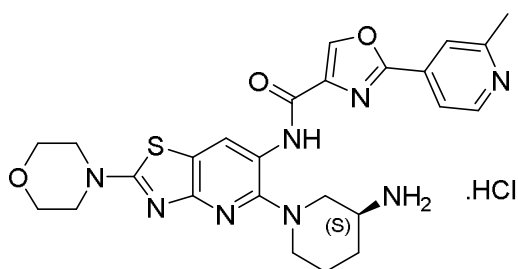
[00636] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-amina (85 mg, 0,2647 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (67 mg, 0,328 mmol) usando HATU (149 mg, 0,394 mmol) e DIPEA (135 mg, 1,050 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto bruto. Este foi, então,

purificado por meio de prep TLC usando 3,metanol a 5% em clorofórmio para obter o composto do título (81 mg, 34%).

[00637] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (dd, 1H), 5,00-4,70 (m, 1H), 3,84-3,81 (t, 4H), 3,76-3,73 (t, 4H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 4H). **LCMS**: 100%, m/z = 508,3 ($M+1$)⁺. **HPLC**: 90,17%.

Exemplo 120

Cloridrato de (S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[00638] Etapa 1: Preparação de (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00639] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,66 mol) foi substituído por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butila (199 mg, 0,99 mmol) usando carbonato de potássio (276 mg, 1,99 mmol) e THF (10 mL) para proporcionar o produto bruto, o qual foi levado como tal para a próxima etapa.

Etapa 2: Preparação de **(S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butila**

[00640] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butila bruto foi reduzi-

do com pó de zinco (338 mg, 5,1724 mmol) e cloreto de amônio (553 mg, 10,344 mmol) em THF/metanol/H₂O (10 mL/2 mL/1 mL) para proporcionar o composto do título (180 mg, 64,48%). **LCMS:** m/z = 435,4 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butila

[00641] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butila (450 mg, 0,464 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (296 mg, 1,4547 mmol) usando HATU (479 mg, 1,2607 mmol) e DIPEA (501 mg, 3,8793 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (400 mg, 66,66%). **LCMS:** m/z = 621,4 (M+1)⁺.

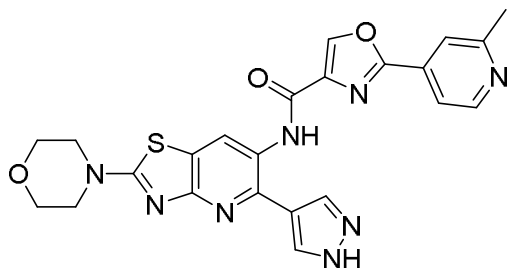
Etapa 4: Preparação de cloridrato de (S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00642] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butila (400 mg, 0,6451 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/5 mL) para proporcionar o composto do título (100 mg, 94,33%).

[00643] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,85-8,83 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, 1H), 3,75-3,73 (m, 5H), 3,42-3,39 (m, 4H), 3,16-3,04 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H). **LCMS:** 86,06%, m/z = 521,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,61%.

Exemplo 121

2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-

b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida**Etapa 1: Preparação de 4-(6-nitro-5-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiázolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina**

[00644] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (250 mg, 0,833 mmol) foi acoplada com 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (579 mg, 2,083 mmol) usando iodeto de sódio (375 mg, 2,5 mmol), carbonato de potássio (345 mg, 2,5 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (304 mg, 0,4166 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (5/1 mL) para proporcionar o composto do título (150 mg, 43,35%). **LCMS:** m/z = 417,15 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 2-morfolino-5-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00645] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(6-nitro-5-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiázolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (150 mg, 0,360 mmol) foi reduzido com pó de zinco (188 mg, 2,8846 mmol) e cloreto de amônio (308 mg, 5,769 mmol) em THF/água (5/1 mL) para proporcionar o produto bruto (110 mg, 79,23%). **LCMS:** m/z = 387,2 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

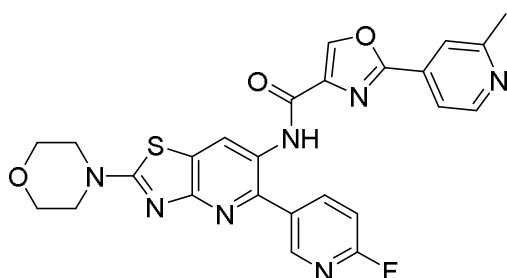
[00646] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 2-morfolino-5-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-amina (130 mg, 0,336 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (103 mg, 0,505

mmol) usando HATU (166 mg, 0,4378 mmol) e DIPEA (174 mg, 1,347 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o produto acoplado, seguido por desproteção usando metanol/MeOH HCl (2/5 mL) para proporcionar o composto do título (75 mg, 67,56%).

[00647] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,0 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20-8,00 (bs, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,78 (d, 1H), 3,76-3,64 (m, 8H), 2,60 (s, 3H). **LCMS:** 100%, m/z = 489,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,64%.

Exemplo 122

N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 4-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00648] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 7 do Exemplo 1, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,666 mmol) foi acoplada com ácido (6-fluoropiridin-3-il)borônico (234 mg, 1,66 mmol) usando iodeto de sódio (299 mg, 1,99 mmol), carbonato de potássio (276 mg, 1,99 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (243 mg, 0,333 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (5/1 mL) para proporcionar o composto do título (152 mg, 63,33%).

Etapa 2: Preparação de 5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00649] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-nitrotiazolo[4,5-

b]piridin-2-il)morfolina (152 mg, 0,4210 mmol) foi reduzido com pó de zinco (220 mg, 3,368 mmol) e cloreto de amônio (360 mg, 6,736 mmol) em THF/água (5/1 mL) para proporcionar o produto bruto (150 mg).

LCMS: $m/z = 331,9 (M+1)^+$.

Etapa 3: Preparação de N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

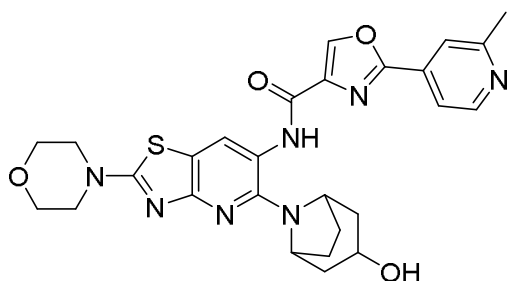
[00650] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, bruto 5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (150 mg, 0,4531 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (138 mg, 6,797 mmol) usando HATU (223 mg, 0,589 mmol) e DIPEA (234 mg, 1,812 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (110 mg, 47%).

[00651] ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,4 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, 1H), 8,589-8,582 (d, 1H), 8,427 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74-7,73 (d, 1H), 3,76-3,75 (t, 4H), 3,67-3,66 (t, 4H), 2,58 (s, 3H). **LCMS:** 79,07%, $m/z = 518,3 (M+1)^+$.

HPLC: 95,64%.

Exemplo 123

N-(5-(3-hidróxi-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 8-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

[00652] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

na etapa 1 do Exemplo 38, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (300 mg, 1 mmol) foi substituído por 8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol cloridrato de (195 mg, 1,2 mmol) usando carbonato de potássio (552 mg, 4 mmol) e DMF (5 mL) para proporcionar o produto do título (360 mg, 92,3%). **LCMS:** m/z = 392,1 (M+1)⁺.

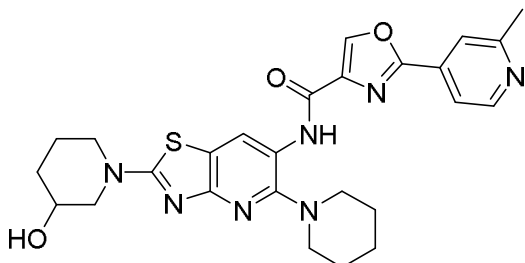
Etapa 2: Preparação de 8-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

[00653] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 8-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (350 mg, 0,8951 mmol) foi reduzido com pó de zinco (468 mg, 7,161 mmol) e cloreto de amônio (766 mg, 14,321 mmol) em THF/água (10/2 mL) para proporcionar o composto do título (280 mg, 86,68%). **LCMS:** m/z = 362,1 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de N-(5-(3-hidróxi-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00654] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 8-(6-amino-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (100 mg, 0,2770 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (85 mg, 0,4155 mmol) usando HATU (136 mg, 0,3601 mmol) e DIPEA (143 mg, 1,108 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (120 mg, 79,47%).

[00655] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,52 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73-7,72 (s, 1H), 4,568-4,563 (d, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,74-3,72 (t, 4H), 3,58-3,55 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H), 1,94-1,93 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H). **LCMS:** 100%, m/z = 548,5 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,67%.

Exemplo 124**N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapa 1: Preparação de 6-bromo-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina-2-tiol**

[00656] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 1, 3,5-dibromo-6-cloropiridin-2-amina (3 g, 10,489 mmol) foi ciclizado usando etil xantato de potássio (3 g, 18,881 mmol) em DMF (50 mL) a 155°C durante 3h para proporcionar o produto do título (2,95 g, 100%). **LCMS:** m/z = 280,8 (M-1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 6-bromo-5-cloro-2-(metiltio)thiazolo[4,5-b]piridina

[00657] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 1, 6-bromo-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina-2-tiol (3 g, 10,676 mmol) foi metilado usando carbonato de potássio (2,94 g, 21,352 mmol) e iodeto de metila (2,29g, 16,014 mmol) em acetato de etila (100 mL) para proporcionar o composto do título (3,16 g, 100%). **LCMS:** m/z = 296,7 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparação de 2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina

[00658] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 6-bromo-5-cloro-2-(metiltio)thiazolo[4,5-b]piridina (500 mg, 1,689 mmol) foi substituído por cloridrato de 3-(benzilóxi)piperidina (322 mg, 1,689 mmol) usando carbonato de potássio (932 mg, 6,756 mmol) e THF (5 mL) a 85°C durante 14h para proporcionar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por meio

de usando cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 e o composto foi eluído usando acetato de etila a 30% em hexano como eluente para proporcionar o composto do título (280 mg, 37,8%). **LCMS:** $m/z = 438,2$ (M)⁺.

Etapa 4: Preparação de 2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina

[00659] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 6, 2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina (280 mg, 0,639 mmol) foi substituído usando piperidina (1 mL) em THF (1 mL) 125°C durante 14h para obter o produto bruto (280 mg). **LCMS:** $m/z = 489,1$ ($M+2$)⁺.

Etapa 5: Preparação de N-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00660] À solução de 2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina (50 mg, 0,102 mmol), 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (31 mg, 0,154 mmol) (intermediário 23) e fosfato de potássio (65 mg, 0,306 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) foi adicionado iodeto de cobre (2 mg, 0,01 mmol) e trans-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (5 mg, 0,030 mmol) e aquecido a 110°C durante 14h. O solvente foi destilado e purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 5% em DCM como eluente para obter o composto do título (40 mg, 64,5%). **LCMS:** $m/z = 610,3$ ($M+1$)⁺.

Etapa 6: Preparação de N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

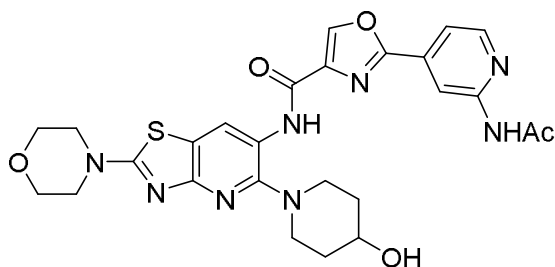
[00661] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-

carboxamida (200 mg, 0,328 mmol) foi desprotegido usando TFA (5 mL) e tolueno (1 mL) a 110°C durante 14h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (50 mg, 29,4%).

[00662] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,25 (s, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,14-3,10 (t, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,92-1,58 (m, 11H). **LCMS**: 96,10%, m/z = 520,4 (M+1)⁺. **HPLC**: 97,47%.

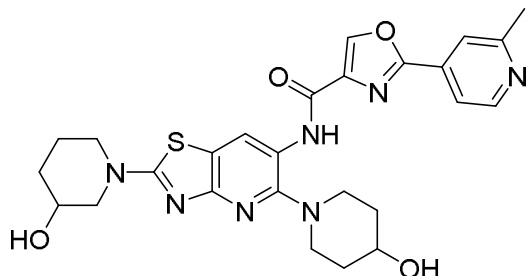
Exemplo 125

2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



[00663] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 85) (155 mg, 0,3452 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 20) (106 mg, 0,4315 mmol) usando HATU (197 mg, 0,5188 mmol) e DIPEA (179 mg, 1,3835 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto bruto, seguido por desproteção usando TBAF / THF (1/10 mL) para proporcionar o composto do título (42 mg, 46%).

[00664] **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,42-7,41 (d, 1H), 7,33-7,32 (d, 1H), 7,07-7,06 (d, 1H), 3,18 (s, 4H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,09-3,01 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 4H). **LCMS**: 96,40%, m/z = 564,4 (M+1)⁺. **HPLC**: 96,95%.

Exemplo 126**N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida****Etapa 1: Preparação de 1-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol**

[00665] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 3 do Exemplo 125) (200 mg, 0,456 mmol) foi substituído por 4-hidroxipiperidina (56 mg, 0,547 mmol) usando carbonato de potássio (126 mg, 0,912 mmol) e DMF (5 mL) a 150°C durante 5h para proporcionar o produto bruto (250 mg). **LCMS:** m/z = 505,3 (M+2)⁺.

Etapa 2: Preparação de 2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridina

[00666] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (250 mg, 0,496 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (149 mg, 0,992 mmol), imidazol (50 mg, 0,744 mmol) e DMAP (60 mg, 0,496 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 2h para proporcionar o produto bruto (306 mg).

Etapa 3: Preparação de N-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00667] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 125, 2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-6-bromo-5-

(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridina (306 mg, 0,495 mmol) foi acoplada com 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,595 mmol) (intermediário 23) usando fosfato de potássio (314 mg, 1,485 mmol), iodeto de cobre (10 mg, 0,049 mmol) e trans-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (21 mg, 0,148 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) a 110°C durante 14h and purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (300 mg, 84,2%).

Etapla 4: Preparação de N-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00668] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (150 mg, 0,202 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (1/1 mL) para proporcionar o composto bruto (120 mg). **LCMS:** m/z = 626,4 (M+1)⁺.

Etapla 5: Preparação de N-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

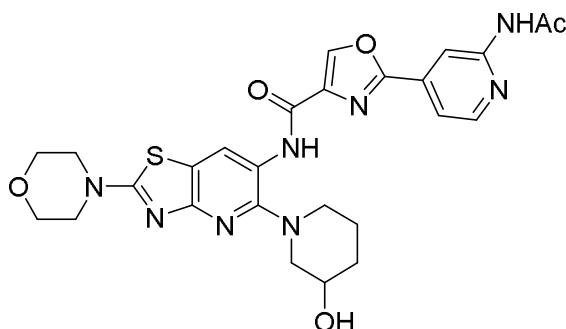
[00669] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(2-(3-(benzilóxi)piperidin-1-il)-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,191 mmol) foi desprotegido usando TFA (5 mL) e tolueno (1 mL) a 110°C durante 1h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (40 mg, 39,2%).

[00670] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,76(s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 5,09-

5,08 (d, 1H), 4,90-4,89 (d, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 3H), 3,21-3,11 (m, 4H), 2,89-2,86 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,53-1,23 (m, 2H). **LCMS:** 81,88%, m/z = 536,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,31%.

Exemplo 127

2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol

[00671] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 43, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (500 mg, 1,66 mol) foi substituído usando piperidin-3-ol (202 mg, 1,99 mmol) usando carbonato de potássio (691 mg, 4,99 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 2h para obter o composto do título (500 mg, 83,33%). **LCMS:** m/z = 366,2 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparação de 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00672] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(2-morfolino-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-ol (300 mg, 0,8219 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (185 mg, 1,232 mmol) e imidazol (111 mg, 1,643 mmol) e DMAP (20 mg, 0,1643 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 0,5h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol

a 2% em DCM como eluente para obter o composto do título (350 mg, 89,74%). **LCMS:** $m/z = 480,2$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparação de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00673] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 38, 4-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (400 mg, 0,8333 mmol) foi reduzido com pó de zinco (435 mg, 6,66 mmol) e cloreto de amônio (713 mg, 13,3 mmol) em THF / água (10/2 mL) para proporcionar o composto do título (290 mg, 77,33%). **LCMS:** $m/z = 451,0$ ($M+1$)⁺.

Etapa 4: Preparação de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

[00674] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,222 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 20) (82 mg, 0,332 mmol) usando HATU (108 mg, 0,288 mmol) e DIPEA (115 mg, 0,888 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título bruto (132 mg, 88%). **LCMS:** $m/z = 679,5$ ($M+1$)⁺.

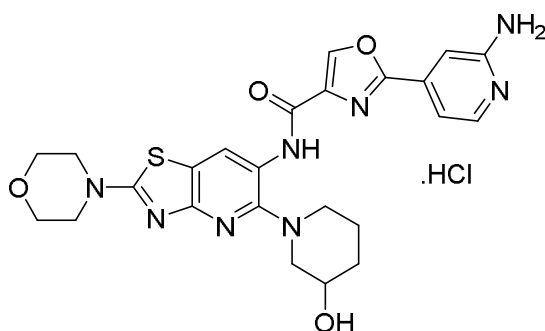
Etapa 5: Preparação de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

[00675] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 12-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida (132 mg, 0,1946 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (3 mL) para proporcionar o composto do título (20 mg, 18,34%).

[00676] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,81 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, 1H), 7,66-7,65 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,58 (s, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,14-3,11 (d, 1H), 2,72-2,60 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,40-1,20 (m, 1H). **LCMS**: 49,65%, m/z = 565,4 ($M+1$) $^+$. **HPLC**: 95,43%.

Exemplo 128

cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparação de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

[00677] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, 5-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 128) (100 mg, 0,222 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 21) (68 mg, 0,333 mmol) usando HATU (109 mg, 0,288 mmol) e DIPEA (114 mg, 0,888 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto do título (120 mg, 85,71%). **LCMS**: m/z = 637,4($M+1$) $^+$.

Etapa 2: Preparação de cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

[00678] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-((terc-

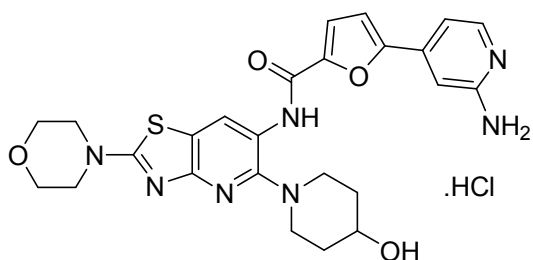
butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida (120 mg, 0,188 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico/metanol (5/2 mL) para proporcionar o composto do título (20 mg, 37,73%).

[00679] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,27 (d, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 6H). **LCMS:** 93,20%, m/z = 523,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,01%.

Exemplo 129

cloridrato de 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida

[00680]

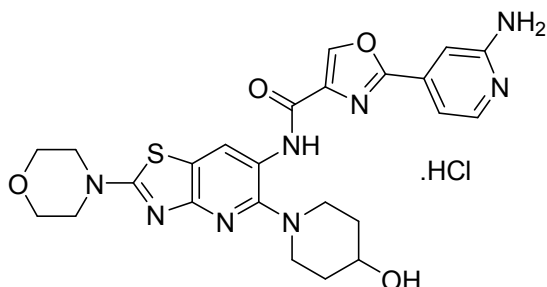


[00681] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 85) (155 mg, 0,3452 mmol) foi acoplada com ácido 5-(2-acetamidopiridin-4-il)furan-2-carboxílico (intermediário 22) (106 mg, 0,4315 mmol) usando HATU (197 mg, 0,5188 mmol) e DIPEA (179 mg, 1,3835 mmol) em DMF (5 mL) para proporcionar o composto bruto, seguido por desproteção usando HCl / MeOH (5/5 mL) para proporcionar o composto do título (50 mg, 55%).

[00682] ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,58 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 3,88-3,78 (m, 12H), 2,04-1,81 (m, 5H). **LCMS:** 99,14%, m/z = 522,3 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,06%.

Exemplo 130

cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

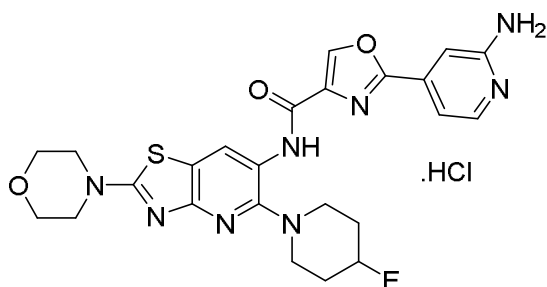


[00683] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(4-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 3 do Exemplo 85) (100 mg, 0,222 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 21) (50 mg, 0,244 mmol) usando HATU (126 mg, 0,333 mmol) e DIPEA (114 mg, 0,888 mmol) em DMF (3 mL) para proporcionar o composto bruto, seguido por desproteção usando HCl metanólico / MeOH (2/1 mL) para proporcionar o composto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para proporcionar o composto do título (27 mg, 31%).

[00684] ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,868-8,864 (d, 1H), 8,05-8,03 (d, 1H), 7,687-7,684 (d, 1H), 7,53-7,50 (dd, 1H), 3,87-3,84 (t, 4H), 3,73 (s, 4H), 3,54-3,33 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H). **LCMS:** 99,56%, m/z = 523,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 97,24%.

Exemplo 131

cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida

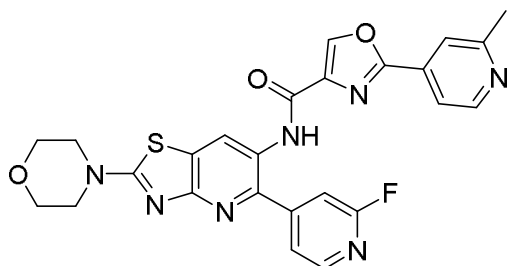


[00685] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito no Exemplo 45, 5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (produto da etapa 2 do Exemplo 98) (70 mg, 0,2 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (intermediário 20) (62 mg, 0,24 mmol) usando HATU (100 mg, 0,27 mmol) e DIPEA (110 mg, 0,83 mmol) em DMF (0,3 mL) para proporcionar o produto bruto, seguido por desproteção usando HCl / MeOH (0,5/2 mL) para proporcionar o composto bruto. Este foi, então, purificado por meio de HPLC prep e tratado com metanol/éter HCl (0,5/0,5 mL) para proporcionar o composto do título (30 mg).

[00686] ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, 1H), 7,64-7,63 (d, 1H), 7,50-7,06 (dd, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,73-3,70 (t, 4H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,24-3,23 (m, 5H), 2,30-2,20 (m, 4H). **LCMS**: 58,28%, m/z = 525,2 (M+1)⁺. **HPLC**: 98,31%.

Exemplo 132

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



Etapa 1: Preparação de 4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina

[00687] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito

na etapa 7 do Exemplo 1, 4-(5-cloro-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (produto da etapa 4 do Exemplo 20) (200 mg, 0,666 mmol) foi acoplada com ácido (2-fluoropiridin-4-il)borônico (223 mg, 1 mmol) usando iodeto de sódio (200 mg, 1,3 mmol), carbonato de potássio (276 mg, 2 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0,067 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (1/0,2 mL) para proporcionar o composto do título (100 mg).

Etapa 2: Preparação de 5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina

[00688] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 1, 4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-6-nitrotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)morfolina (90 mg, 0,25 mmol) foi reduzido com pó de zinco (130 mg, 1,99 mmol) e cloreto de amônio (212 mg, 3,98 mmol) em THF/água (2/1 mL) para proporcionar o produto do título (70 mg).

LCMS: m/z = 332,3 (M+1)⁺.

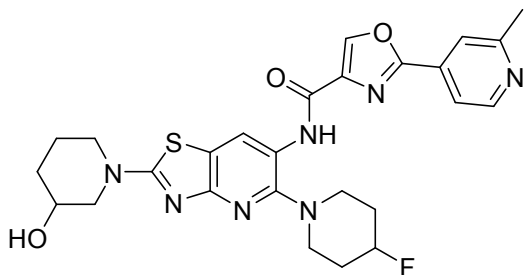
Etapa 3: Preparação de N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00689] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 6 do Exemplo 1, bruto 5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-amina (70 mg, 0,21 mmol) foi acoplada com ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (52 mg, 0,25 mmol) usando HATU (104 mg, 0,27 mmol) e DIPEA (110 mg, 0,84 mmol) em DMF (0,3 mL) para proporcionar o composto do título (100 mg).

[00690] ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,40 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 2,56 (s, 3H). **LCMS:** 100%, m/z = 518,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,41%.

Exemplo 133

N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-

b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida**Etapas 1: Preparação de 1-(6-bromo-5-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-ol**

[00691] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 6, 6-bromo-5-cloro-2-(metiltio)tiazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 2 do Exemplo 125) (1 g, 3,370 mmol) foi substituído usando 3-hidroxipiperidina (510 mg, 5,06 mmol) em THF (10 mL) a 100°C durante 5h para obter o produto bruto (280 mg). O produto bruto foi purificado por meio de usando cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 e o composto foi eluído usando metanol a 5% em DCM como eluente para proporcionar o composto do título (1,1 g, 94%).

Etapas 2: Preparação de 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina

[00692] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 41, 1-(6-bromo-5-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-ol (1 g, 2,865 mmol) foi protegido usando cloreto TBDMS (863 mg, 5,73 mmol), imidazol (292 mg, 4,297 mmol) e DMAP (350 mg, 2,865 mmol) em DMF (5 mL) em RT durante 1h para proporcionar o composto do título (1,3 g, 100%). **LCMS:** m/z = 464,2 (M+2)⁺.

Etapas 3: Preparação de 1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol

[00693] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 6-bromo-2-(3-((terc-

butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina(500 mg, 1,082 mmol) foi substituído por 4-hidroxipiperidina (162 mg, 1,623 mmol) usando carbonato de potássio (298 mg, 2,164 mmol) e DMF (1 mL) a 160°C durante 14h para proporcionar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por meio de usando cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 e o composto foi eluído usando metanol a 2% em DCM como eluente para proporcionar o composto do título (200 mg, 35%). **LCMS:** m/z = 527,2 (M+2)⁺.

Etapas 4: Preparação de 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiázolo[4,5-b]piridina

[00694] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 59, 1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)tiázolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-ol (200 mg, 0,378 mmol) foi fluorado usando DAST (0,2 mL) em DCM (5 mL) a -20°C durante 1h. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando acetato de etila a 50% em hexano como eluente para obter o composto do título (120 mg). **LCMS:** m/z = 529,3 (M)⁺.

Etapas 5: Preparação de N-(2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00695] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 125, 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiázolo[4,5-b]piridina (120 mg, 0,226 mmol) foi acoplada com 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (60 mg, 0,294 mmol) (Intermediário 23) usando fosfato de potássio (143 mg, 0,678 mmol), iodeto de cobre (4 mg, 0,022 mmol) e trans-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (10 mg,

0,067 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) a 110°C durante 1 4h e purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto bruto (100 mg). **LCMS:** m/z = 652,4 (M+1)⁺.

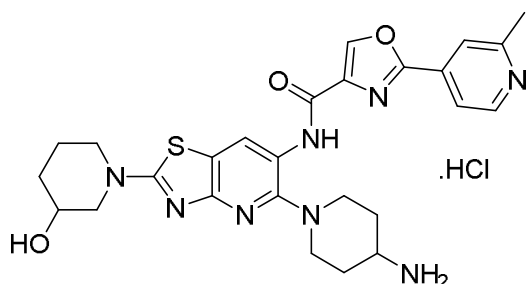
Etapla 6: Preparação de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00696] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, N-(2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,153 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) e metanol (1 mL) em RT durante 0,5h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (24 mg, 29,2%).

[00697] ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,83 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, 1H), 5,00-4,75 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 4H), 2,00-1,99 (m, 3H), 1,69-1,64 (m, 2H). **LCMS:** 93,92%, m/z = 538,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 95,18%.

Exemplo 134

cloridrato de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapla 1: Preparação de (1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butila

[00698] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 1 do Exemplo 38, 6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina (produto da etapa 2 do Exemplo 134) (500 mg, 1,082 mmol) foi substituído por piperidin-4-ilcarbamato de terc-butila (324 mg, 1,623 mmol) usando carbonato de potássio (298 mg, 2,164 mmol) e DMF (1 mL) a 150°C durante 14h para proporcionar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por meio de usando cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 e o composto foi eluído usando acetato de etila a 50% em hexano como eluente para proporcionar o composto do título (100 mg, 14,7%).

LCMS: $m/z = 628,4 (M+2)^+$.

Etapla 2: Preparação de (1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)tiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butila

[00699]

[00700] Usando as mesmas condições de reação conforme descrito na etapa 5 do Exemplo 125, (1-(6-bromo-2-(3-((terc-butildimetilsilil)óxi)piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butila (100 mg, 0,159 mmol) foi acoplada com 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (42 mg, 0,207 mmol) (Intermediário 23) usando fosfato de potássio (101 mg, 0,477 mmol), iodeto de cobre (3 mg, 0,015 mmol) e trans-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (7 mg, 0,047 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) a 110°C durante 14h e purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel 60-120 usando metanol a 2% em DCM como eluente para obter o composto bruto (100 mg).

Etapla 3: Preparação de cloridrato de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-

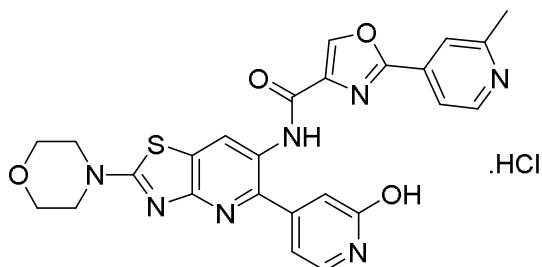
2-(3-hidroxipiperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[00701] Usando as condições de reação similares conforme descrito na etapa 8 do Exemplo 1, (1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)thiazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butila (100 mg, 0,153 mmol) foi desprotegido usando HCl metanólico (5 mL) e metanol (1 mL) em RT durante 0,5h para proporcionar o produto bruto. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep para obter o composto do título (20 mg, 28,1%).

[00702] ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,96-8,92 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,60-8,58 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 5H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,17-3,09 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 7H), 2,35-2,20 (m, 2H). **LCMS:** 98,18%, m/z = 535,4 (M+1)⁺. **HPLC:** 96,08%.

Exemplo 135

cloridrato de N-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[00703] Uma solução de N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (exemplo 133) (100 mg, 0,19 mmol) em HCl metanólico (10 mL) foi agitada em RT durante 1h e o solvente destilado. O bruto resultante foi purificado por meio de HPLC prep e tratado com HCl metanólico para obter o composto do título (50 mg).

[00704] ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,91-8,88 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48-8,46 (d, 1H), 7,83-7,80 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, 1H), 3,88 (s, 8H), 2,91 (s, 3H). **LCMS:** 100%, m/z = 516,2 (M+1)⁺. **HPLC:** 98,02%.

Ensaio Bioquímico de IRAK-4

[00705] Os compostos foram testados quanto ao seu potencial para inibir a enzima IRAK-4 em um ensaio de TR-FRET usando quinase IRAK-4 recombinante da Millipore, EUA. O tampão de ensaio foi Tris-HCl a 50 mM, pH de 7,5, MgCl₂ a 20 mM, EGTA a 1 mM, DTT a 2 mM, MnCl₂ a 3 mM e Tween20 a 0,01%. 5 ng de quinase IRAK-4 foram usados para o ensaio. Após pré-incubação da enzima com o composto de teste durante 30 minutos em temperatura ambiente, foi adicionada uma mistura de substrato que contém Biotin Histone H3 (Millipore, EUA) a 100 nM e ATP (Sigma, EUA) a 20 µM e a reação foi incubada durante 30 minutos. Após incubação, a reação foi interrompida mediante a adição de mistura de interrupção que contém EDTA a 40 mM, anticorpo Europium-Anti-Phospho-Histone H3 (Ser10) (Perkin Elmer, EUA) a 1 nM e Sure Light Allophycocyanin-Streptavidin (Perkin Elmer, EUA) a 20 nM. A emissão de fluorescência a 615 nm e 665 nm foi medida em uma excitação de 340 nm e a percentagem de inibição foi calculada a partir da proporção das intensidades de fluorescência $[(F_{665}/F_{615}) * 10000]$. Os compostos foram inicialmente rastreados em concentrações de 1 µM e 10 µM e compostos potentes (inibição > 50% a 1 µM) foram coletados para estudos de dose-resposta. Os valores de IC₅₀ foram estimados através de ajuste dos dados de dose-resposta sigmoidal de dose para a resposta (declive variável), o programa de ajustamento da curva utilizando o software Graphpad Prism Versão 6.01.

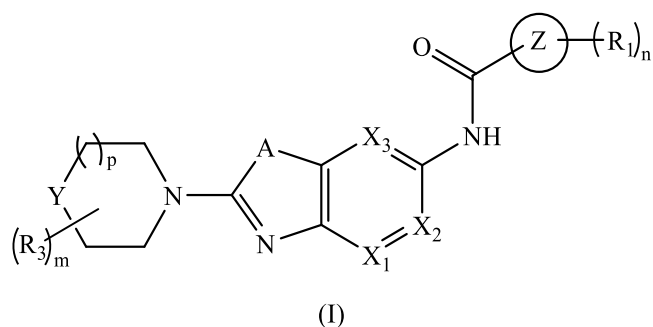
[00706] Os compostos da presente invenção foram testados no ensaio citado acima e os resultados (IC₅₀) estão resumidos na Tabela 1. Os valores de IC₅₀ dos compostos dos exemplos são apresentados abaixo, em que "A" se refere a um valor de IC₅₀ de menos de ou igual a 50 nM, "B" se refere a faixas de valores de IC₅₀ a partir de 50,01 nM a 100 nM e "C" se refere a um valor de IC₅₀ acima de 100 nM.

Tabela 1: Valores de IC₅₀ para atividade de IRAK4 dos compostos selecionados

Grupo	Exemplo N°
A	3, 5, 7-8, 10-14, 16, 20-27, 29, 32-41, 43-45, 47, 50-67, 69-78, 80, 82-102, 104, 110-111, 113-131 e 133-134.
B	4, 6, 9, 42, 68 e 79
C	17, 28, 30-31, 46, 48, 81, 103, 105-109 e 112

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
no qual,

X_1 e X_3 são independentemente CH ou N; X_2 é CR_2 ou N;
contanto que um e não mais do que um de X_1 , X_2 ou X_3 seja N;

A é O ou S;

Y é $-CH_2-$ ou O;

O anel Z é arila ou heterociclila;

R_1 , em cada ocorrência é, independentemente, halo ou uma heterociclila opcionalmente substituída, sendo que cada substituinte opcional é alquila, alcóxi, aminoalquila, halo, hidroxila, hidroxialquila ou $-NR_aR_b$;

R_2 é hidrogênio, uma cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou $-NR_aR_b$; sendo que cada substituinte opcional é alquila, amino, halo ou hidroxila;

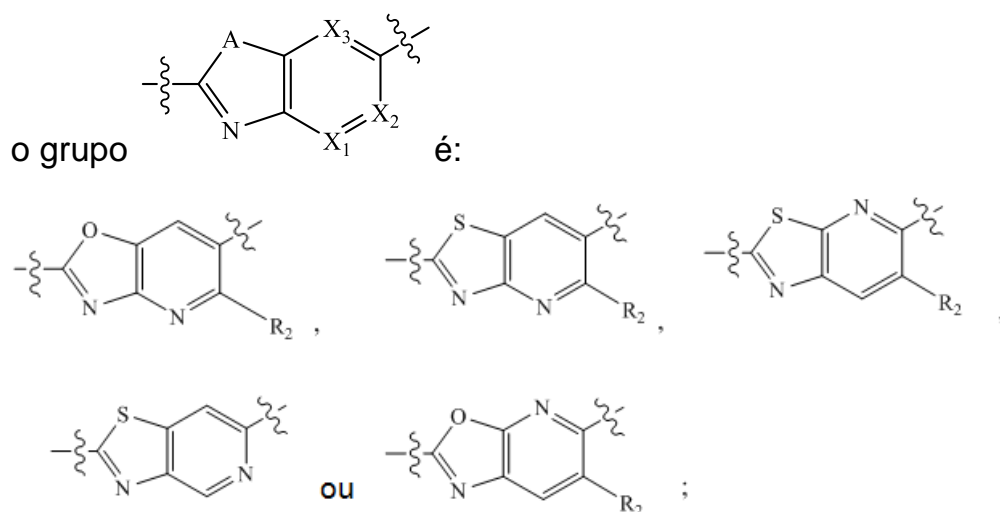
R_3 , em cada ocorrência, é alquila ou hidroxila;

R_a e R_b são, independentemente, hidrogênio, alquila, acila ou heterociclila;

'm' e 'n' são independentemente 0, 1 ou 2; e

'p' é 0 ou 1.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que

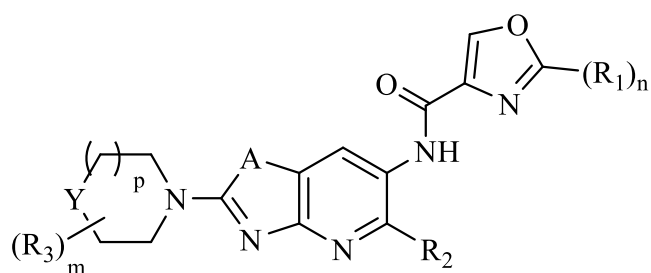


sendo que R₂ é como definido na reivindicação 1.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é arila ou uma heterociclila de 5 ou 6 elementos.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é uma fenila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída selecionada a partir de furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1H-tetrazolila, oxadiazolila, triazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, azetidinila, oxetanila, imidazolidinila, pirrolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, pirazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiomorfolinila, 1,4-dioxanila, dioxidotiomorfolinila, oxapiperazinila, oxapiperidinila, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiofenila, di-hidropiranila e azabicyclo[3.2.1]octanila; em que cada substituinte opcional é alquila, alcóxi, halo, hidroxila, hidroxialquila ou -NR_aR_b; e R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquila ou acila.

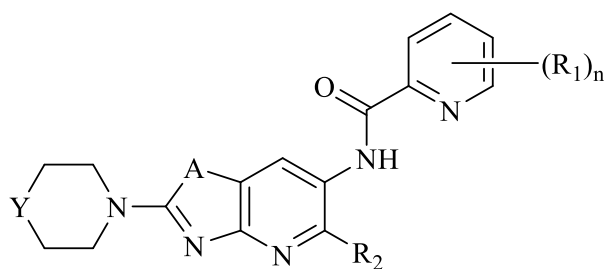
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (IA):



(IA)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
no qual A, Y, R₁, R₂, R₃, 'm', 'p' e 'n' são como definidos na reivindicação 1.

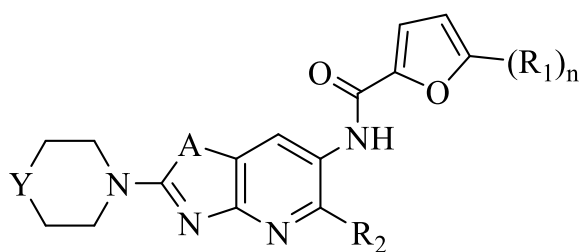
6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (IB):



(IB)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
no qual, A, Y, R₁, R₂ e 'n' são como definidos na reivindicação 1.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (IC):



(IC)

[001]

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
em que A, Y, R₁, R₂ e 'n' são como definidos na reivindicação 1.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5 e 6, caracterizado pelo fato de que R_2 é hidrogênio.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 5 a 7, caracterizado pelo fato de que R_2 é uma heterociclila opcionalmente substituída selecionada a partir de piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, azetidinila, pirazolila, furanila ou azabicyclo[3.2.1]octanila; em que cada substituinte opcional é hidroxila, halo, alquila ou amino.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 5 a 7, caracterizado pelo fato de que R_2 é cicloalquila.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R_1 é uma heterociclila opcionalmente substituída, em que cada substituinte opcional é alquila, alcóxi, aminoalquila, halo, hidroxila, hidroxialquila ou $-NR_aR_b$; e R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou acila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R_1 é piridila, pirazolila, pirrolidinila ou piperidinila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4 e 6, caracterizado pelo fato de que R_1 é halo.

14. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

Exemplo N°	Nome IUPAC
1.	6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
2.	Cloridrato de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
3.	Cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
4.	Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
5.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
6.	N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
7.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
8.	6-cloro-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
9.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
10.	2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
11.	(S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
12.	6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
13.	6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
14.	6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
15.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
16.	6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
17.	N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
18.	3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-flúor-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
19.	2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-flúor-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
20.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
21.	N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
22.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
23.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
24.	N-(2,5-dimorfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
25.	N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
26.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
27.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
28.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
29.	2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
30.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
31.	2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
32.	2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
33.	2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
34.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
35.	2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
36.	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
37.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
38.	(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
39.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
40.	(R)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
41.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
42.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
43.	(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;

Exemplo Nº	Nome IUPAC
44.	(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
45.	(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
46.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
47.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
48.	Cloridrato de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
49.	Cloridrato de N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
50.	Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
51.	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
52.	Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
53.	N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
54.	2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
55.	2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
56.	N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
57.	2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
58.	2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
59.	(S)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
60.	2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
61.	2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
62.	(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
63.	(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
64.	(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
65.	(S)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
66.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
67.	(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
68.	(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
69.	N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
70.	(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
71.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
72.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
73.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
74.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
75.	(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;
76.	N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
77.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
78.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
79.	(S)-N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
80.	N-(5-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
81.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
82.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
83.	(S)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
84.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida
85.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
86.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
87.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
88.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
89.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
90.	5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
91.	N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
92.	Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
93.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
94.	(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
95.	(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
96.	(S)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida
97.	N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida
98.	Cloridrato de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
99.	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
100.	N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
101.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
102.	N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
103.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
104.	N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
105.	(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
106.	N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
107.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
108.	(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;
109.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
110.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
111.	5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
112.	N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
113.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
114.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
115.	(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
116.	N-(5-(furan-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
117.	N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
118.	N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
119.	N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
120.	(S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
121.	2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
122.	N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
123.	N-(5-(3-hidróxi-8-azabicclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
124.	N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
125.	2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
126.	N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
127.	2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
128.	Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
129.	Cloridrato de 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-3-carboxamida;

Exemplo N°	Nome IUPAC
130.	Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
131.	Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
132.	N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
133.	N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
134.	Cloridrato de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e
135.	Cloridrato de N-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

17. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma composição ou medicamento para o tratamento de distúrbios ou doenças ou condições mediadas por IRAK4.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o distúrbio ou doença ou condição mediada por IRAK4 é selecionada de um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, uma doença metabólica, um distúrbio hereditário, uma doença relacionada a hormônios, um distúrbio de imunodeficiência, uma condição associada à morte celular, um distúrbio ósseo destrutivo, agregação de plaquetas induzida por trombina, doenças hepáticas e um distúrbio cardiovascular.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado de um tumor sólido, tumor maligno ou benigno, carcinoma de cérebro, rim, fígado, estômago, vagina, ovários, tumores gástricos, de mama, cólon, bexiga, próstata, pâncreas, pulmão, colo do útero, testículo, pele, osso ou tireoide; sarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, câncer gastrintestinal, um tumor da cabeça e pescoço, uma hiperproliferação epidérmica, psoríase, hiperplasia da próstata, uma neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, ceratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma do pulmão de células não pequenas, linfoma de Hodgkin, linfoma não- Hodgkin, um carcinoma da mama, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; malignidades hematológicas selecionadas dentre leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL ativado de células de tipo B, leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma linfocítico crônico, linfoma primário, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia pró-linfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma esplênico de zona marginal, linfoma de células B grandes intravascular, plasmacitoma e mieloma múltiplo.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o distúrbio inflamatório é selecionado de uma alergia ocular, conjuntivite, ceratoconjuntivite sicca, conjuntivite vernal, rinite alérgica, uma doença hematológica autoimune (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia pura dos glóbulos vermelhos e trombocitopenia idiopática) autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, policondrite, escleroderma, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite ativa crônica, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, psilose idiopática, doença intestinal inflamatória autoimune (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), síndrome do intestino irritável, doença celíaca, periodontite, doença da membrana hialina, doença renal, doença glomerular, doença alcoólica do fígado, esclerose múltipla, oftalmopatia endócrina, doença de Grave, sarcoidose, alveolite, pneumonite de hipersensibilidade crônica, cirrose biliar primária, uveíte (anterior e posterior), síndrome de Sjogren, fibrose pulmonar intersticial, artrite psoriática, artrite juvenil idiopática sistêmica, nefrite, vasculite, diverticulite, cistite intersticial, glomerulonefrite (por exemplo, incluindo síndrome idiopática nefrótica ou nefropatia com alterações mínimas), doença granulomatosa crônica, endometriose, doença renal por leptospirose, glaucoma, doença da retina, dor de cabeça, dor, síndrome de dor regional complexa, hipertrofia cardíaca, perda de massa muscular, distúrbios catabólicos, obesidade, retardo de crescimento fetal, hipercolesterolemia, doença cardíaca, insuficiência cardíaca crônica, mesotelioma, displasia anidróica ecodérmica, doença de Behcet, incontinência pigmentar, doença de Paget, pancreatite, síndrome de febre periódica hereditária, asma, lesão pulmonar aguda, síndrome da dificuldade respiratória aguda, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxia, fibrosite, gastrite, gastroenterite, sinusite nasal, doenças induzidas por sílica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, lesão pulmonar

induzida por ácido, hipertensão pulmonar, polineuropatia, catarata, inflamação muscular em conjunto com esclerose sistêmica, miosite de corpos de inclusão, tiroidite, doença de Addison, líquen plano, apendicite, dermatite atópica, alergia, blefarite, bronquiolite, bronquite, bursite, cervicite, colangite, colecistite, rejeição crônica a enxertos, colite, cistite, dacrioadenite, dermatite, artrite reumatoide juvenil, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fascite, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatite, hidradenite supurativa, nefropatia da imunoglobulina A, doença intersticial pulmonar, laringite, mastite, meningite, mielite miocardite, miosite, ooforitis, orquite, osteíte, otite, parotidite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, pneumonia, polimiosite, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendinite, amigdalite, colite ulcerativa, vulvite, alopecia areata, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, vitiligo, aneúsmo de hipersensibilidade, urticária, penfigoide bolhoso, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo paraneoplásica, epidermólise bolhosa adquirida, artrite gotosa aguda e crônica, artrite gotosa crônica, psoríase, Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) e osteoartrite.