

**COMPUESTO DE PIRAZOLOTIAZOL Y MEDICAMENTO QUE COMPRENDE EL
MISMO**

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un nuevo compuesto de pirazolotiazol, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo como un ingrediente activo.

Antecedentes de la Invención

10 Las tirosinas cinasas son un grupo de enzimas que específicamente fosforilan un residuo de tirosina en proteínas. Las enzimas tienen un papel significativo en las trayectorias de transducción de señal intracelular y se refieren a una amplia variedad de funciones biológicas que
15 incluyen supervivencia, diferenciación, proliferación, y secreción. La familia de cinasa Janus (también referida como JAK), se conoce como aquella de tirosinas cinasas intracelulares que involucran una señalización de citocina. La familia JAK incluye los cuatro tipos de enzimas: JAK1,
20 JAK2, JAK3 y Tirosina Cinasa 2 (también referida como Tyk2). Una vez que una citocina se asocia con su respectivo receptor de citocina, la JAK es fosforilada, y un residuo de tirosina del receptor es entonces fosforilado. Entonces, el transductor y activador de señal de transcripción (también
25 referido como "STAT"), el cual existe en las células, llegará

a ser asociado con el residuo de tirosina fosforilado del receptor, y un residuo de tirosina de STAT es fosforilado por JAK. Los STATs fosforilados forman un dímero, y el dímero se transloca en el núcleo y activa la transcripción del gen
5 objetivo, el cual conduce a la activación de las células. Las trayectorias de JAK/STAT son las trayectorias de transducción de señal intracelular clave de citocinas en células inmunocompetentes (Literatura No de Patente 1). Aproximadamente 40 tipos de transducciones de señal de
10 citocina son mediadas por una combinación de las cuatro JAKs y siete STATs, y anomalías de una producción de citocina y una señalización de citocina se cree tienen un involucramiento íntimo en no solamente varias enfermedades inmunes e inflamatorias, tales como enfermedades autoinmunes
15 y enfermedades alérgicas, sino también enfermedades que tienen diversas patologías tales como cánceres. Los compuestos que suprimen la activación de estas trayectorias de JAK/STAT dirigen la atención como nuevos terapéuticos para estas enfermedades, y, en efecto, los inhibidores de JAK ya
20 han sido aprobado en los Estados Unidos y Japón como un terapéutico para mielofibrosis, policitemia vera y artritis reumatoide. Además, los efectos de tales compuestos se esperan en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (tales como artritis psoriática, artritis juvenil, enfermedad
25 de Castleman, lupus eritematoso sistémico, síndrome de

Sjögren, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Behçet, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo 1, nefropatía por inmunoglobulina, enfermedad tiroidea autoinmune, psoriasis, escleroderma, nefritis por
5 lupus, ojo seco, vasculitis (tal como arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis y granulomatosis eosinofílica con poliangiitis), dermatomiositis, polimiositis y neuromielitis óptica), enfermedades inflamatorias (tales como
10 dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, prurito, alergias por alimentos, asma bronquial, neumonía eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, sinusitis crónica, sinusitis eosinofílica, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, espondilitis
15 anquilosante, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Buerger, poliarteritis nodosa y vasculitis de IgA), enfermedades proliferativas (tales como cánceres sólidos, cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, fibrosis pulmonar y
20 eosinofilia), pérdida auditiva súbita, nefropatía diabética, alopecia areata, rechazo al trasplante de médula ósea o rechazo al trasplante de órgano. Actualmente, los ensayos clínicos están en progreso para algunas enfermedades como se listan anteriormente en Japón,
25 Estados Unidos y Europa.

Específicamente, varios estudios biológicos han demostrado un papel importante de JAK1 en las transducciones de señal de muchas citocinas (Véase Literaturas no de Patente 2, 3 y 4), que indican que los inhibidores de JAK1 son útiles en el tratamiento de las enfermedades, tales como enfermedades autoinmunes: artritis psoriática (Véase Literatura no de Patente 5), artritis juvenil (Véase Literatura no de Patente 6), Enfermedad de Castleman (Véase Literatura no de Patente 6), lupus eritematoso sistémico (Véase Literatura no de Patente 7), Síndrome de Sjögren (Véase Literatura no de Patente 8), esclerosis múltiple (Véase Literatura no de Patente 9), enfermedad inflamatoria intestinal (Véase Literatura no de Patente 10), Enfermedad de Behçet (Véase Literatura no de Patente 11), miastenia gravis (Véase Literatura no de Patente 12), diabetes mellitus tipo 1 (Véase Literatura no de Patente 9), nefropatía inmunoglobulina (Véase Literatura no de Patente 13), enfermedades tiroideas autoinmunes (Véase Literatura no de Patente 14), psoriasis (Véase Literatura no de Patente 15), escleroderma (Véase Literatura no de Patente 16), nefritis por lupus (Véase Literatura no de Patente 17), ojo seco (Véase Literatura no de Patente 18), vasculitis (Véase Literaturas no de Patente 19, 20, 21, 22 y 23), dermatomiositis (Véase Literatura no de Patente 24), polimiositis (Véase Literatura no de Patente 24),

neuromielitis óptica (Véase Literatura no de Patente 25),
enfermedades inflamatorias: dermatitis atópica (Véase
Literatura no de Patente 26), dermatitis de contacto (Véase
Literatura no de Patente 27), eczema (Véase Literatura no de
5 Patente 28), prurito (Véase Literatura no de Patente 29),
alergias a alimentos (Véase Literatura no de Patente 30),
asma bronquial (Véase Literatura no de Patente 31), neumonía
eosinofílica (Véase Literatura no de Patente 32), enfermedad
pulmonar obstructiva crónica (Véase Literatura no de Patente
10 33), rinitis alérgica (Véase Literatura no de Patente 31),
sinusitis crónica (Véase Literatura no de Patente 34),
sinusitis eosinofílica, pólipos nasales (Véase Literatura no de
Patente 35), conjuntivitis alérgica (Véase Literatura no de
Patente 36), osteoartritis (Véase Literatura no de Patente
15 37), espondilitis anquilosante (Véase Literatura no de
Patente 6), Enfermedad de Kawasaki (Véase Literatura no de
Patente 38), Enfermedad de Buerger (Véase Literatura no de
Patente 39), poliarteritis nodosa (Véase Literatura no de
Patente 40), vasculitis de IgA (Véase Literatura no de
20 Patente 41), enfermedades proliferativas: cánceres sólidos,
cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, enfermedades
mieloproliferativas, mieloma múltiple (Véase Literaturas no
de Patente 42, 43 y 44), pérdida auditiva súbita (Véase
Literatura no de Patente 45), nefropatía diabética (Véase
25 Literatura no de Patente 46), alopecia areata (Véase

Literatura no de Patente 47), rechazo al transplante de médula ósea o rechazo al transplante de órgano, etc. Por ejemplo, los siguientes ensayos clínicos están en progreso. Artritis reumatoide (<https://clinicaltrials.gov/> NCT01888874 y NCT02049138), Enfermedad de Crohn (<https://clinicaltrials.gov/> NCT02365649), cáncer de pulmón de células no pequeñas (<https://clinicaltrials.gov/> NCT02257619), cáncer pancreático (<https://clinicaltrials.gov/> NCT01858883), mielofibrosis (<https://clinicaltrials.gov/> NCT01633372) y psoriasis (<https://clinicaltrials.gov/> NCT02201524).

Además, entre las señalizaciones de citocinas asociadas con JAK1, los inhibidores para las siguientes citocinas ya se han puesto en marca.

(1) IL-6 (también referido como interleucina-6): agentes terapéuticos para artritis reumatoide, artritis juvenil y Enfermedad de Castleman (Véase Literaturas no de Patente 48, 49 y 50).

(2) IL-2: agente terapéutico para rechazo agudo después del transplante renal (Véase Literatura no de Patente 51).

En adición, los ensayos clínicos en los siguientes inhibidores de citocina están en progreso.

(3) IL-4 y IL-13: agente terapéutico para asma bronquial, dermatitis atópica, sinusitis eosinofílica, pólipo

nasal y esofagitis eosinofílica (Véase Literatura no de Patente 31).

(4) IL-13: agente terapéutico para fibrosis pulmonar (Véase [https://clinicaltrials.gov/ NCT02036580](https://clinicaltrials.gov/NCT02036580)).

5 (5) IL-5: agente terapéutico para asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eosinofilia, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, esofagitis eosinofílica, sinusitis eosinofílica/pólipo nasal y dermatitis atópica (Véase Literatura no de Patente 31 y
10 Literatura no de Patente 52).

(6) IFN α (también referido como interferón- α): agente terapéutico para lupus eritematoso sistémico (Véase Literatura no de Patente 7).

(7) IL-31: agente terapéutico para dermatitis
15 atópica ([https://clinicaltrials.gov/ NCT01986933](https://clinicaltrials.gov/NCT01986933)).

(8) TSLP (también referido como linfopoyetina estromal tímica): agentes terapéuticos para asma bronquial ([https://clinicaltrials.gov/ NCT02054130](https://clinicaltrials.gov/NCT02054130)) y dermatitis atópica ([https://clinicaltrials.gov/ NCT00757042](https://clinicaltrials.gov/NCT00757042)).

20 De este modo, la inhibición de la señal JAK1 es un medio preferido para la prevención o tratamiento de las enfermedades causadas por una anomalía de JAK1, tal como enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades proliferativas.

25 Como un inhibidor de JAK1, [1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridinas (Véase Literaturas de Patente 1 y 2), pirazinonas tricíclicas (Véase Literatura de Patente 3), pirrolopirimidinas (Véase Literaturas de Patente 4 a 7), ftalazinas (Véase Literatura de Patente 8),
 5 imidazopirrolopiridinas (Véase Literatura de Patente 9 y Literatura no de Patente 53), diamino-1,2,4-triazoles (Véase Literatura no de Patente 54), pirazolo[1,5-a]piridinas (Véase Literatura de Patente 10), imidazo[1,2-a]piridinas (Véase Literaturas de Patente 11 y 12), bencimidazoles (Véase
 10 Literatura de Patente 13), 7-azaíndoles (Véase Literatura de Patente 14) son reportados. Sin embargo, ninguno de los documentos como se mencionan, describe compuestos de pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol.

Documentos de la Técnica Anterior

- 15 Literaturas no de Patente
- Literatura no de Patente 1 - O'Shea et al., Immunity, 2012, 36, 542-550.
- Literatura no de Patente 2 - O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44, 2497-2506.
- 20 Literatura no de Patente 3 - Quintás-Cardama et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2011, 10, 127-140.
- Literatura no de Patente 4 - Haan et al., Chem. Biol., 2011, 18, 314-323.
- Literatura no de Patente 5 - Gan et al., BioDrugs,
 25 2013, 27, 359-373.

Literatura no de Patente 6 - Mihara et al., Clin. Sci. (Lond.), 2012, 122, 143-159.

Literatura no de Patente 7 - Wallace et al., 71st Ann. Meet. Am. Coll. Rheumatol., 2007, Abs. 1315.

5 Literatura no de Patente 8 - Gliozzi et al., J. Autoimmun., 2013, 40, 122-133.

Literatura no de Patente 9 - Neurath et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2011, 22, 83-89.

10 Literatura no de Patente 10 - Vuitton et al., Curr. Drug Targets, 2013, 14, 1385-1391.

Literatura no de Patente 11 - Akdeniz et al., Ann. Acad. Med. Singapore, 2004, 33, 596-599.

Literatura no de Patente 12 - Dalakas, Ann. N.Y. Acad. Sci., 2012, 1274, 1-8.

15 Literatura no de Patente 13 - Goto et al., Clin. Immunol., 2008, 126, 260-269.

Literatura no de Patente 14 - Nanba et al., thyroid, 2009, 19, 495-501.

20 Literatura no de Patente 15 - Strober et al., Br. J. Dermatol., 2013, 169, 992-999.

Literatura no de Patente 16 - Christner et al., Curr. Opin. Rheumatol., 2004, 16, 746-752.

Literatura no de Patente 17 - Dong et al., Lupus, 2007, 16, 101-109.

25 Literatura no de Patente 18 - Lim et al., Cornea,

2015, 34, 248-252.

Literatura no de Patente 19 - Saadoun et al.,
Arthritis Rheumatol., 2015, 67, 1353-1360.

Literatura no de Patente 20 - Kieffer et al., Rev.
5 Med. Interne., 2014, 35, 56-59.

Literatura no de Patente 21 - Takenaka et al., Clin.
Rheumatol., 2014, 33, 287-289.

Literatura no de Patente 22 - Kobold et al., Clin.
Exp. Rheumatol., 1999, 17, 433-440.

10 Literatura no de Patente 23 - Vaglio et al.,
Allergy, 2013, 68, 261-273.

Literatura no de Patente 24 - Gono et al.,
Rheumatology, 2014, 53, 2196-2203.

Literatura no de Patente 25 - Araki et al.,
15 Neurology, 2014, 82, 1302-1306.

Literatura no de Patente 26 - Bao et al., JAKSTAT,
2013, 2, e24137.

Literatura no de Patente 27 - Takanami-Ohnishi et
al., J. Biol. Chem., 2002, 277, 37896-37903.

20 Literatura no de Patente 28 - Antoniu, Curr. Opin.
Investig. Drugs, 2010, 11, 1286-1294.

Literatura no de Patente 29 - Sokołowska-Wojdyło et
al., J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2013, 27, 662-664.

Literatura no de Patente 30 - Brown et al., Eur.
25 Food Res. Technol., 2012, 235, 971-980.

Literatura no de Patente 31 - Legrand et al., J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2015, 3, 167-174.

Literatura no de Patente 32 - Kita et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 153, 1437-1441.

5 Literatura no de Patente 33 - Southworth et al., Br. J. Pharmacol., 2012, 166, 2070-2083.

Literatura no de Patente 34 - Van Zele et al., Allergy, 2006, 61, 1280-1289.

10 Literatura no de Patente 35 - Nabavi et al., Allergol. Immunopathol. (Madr.), 2014, 42, 465-471.

Literatura no de Patente 36 - Sakai et al., Curr. Eye Res., 2013, 38, 825-834.

Literatura no de Patente 37 - Beekhuizen et al., Eur. Cell Mater., 2013, 26, 80-90.

15 Literatura no de Patente 38 - Abe, Nihon Rinsho, 2014, 72, 1548-1553.

Literatura no de Patente 39 - Slavov et al., Clin. Exp. Rheumatol., 2005, 23, 219-226.

20 Literatura no de Patente 40 - Kawakami et al., Acta. Derm. Venereol. 2012, 92, 322-323.

Literatura no de Patente 41 - Gülhan et al., Pediatr. Nephrol., 2015, 30, 1269-1277.

Literatura no de Patente 42 - Costa-Pereira et al., Am. J. Cancer Res., 2011, 1, 806-816.

25 Literatura no de Patente 43 - Vainchenker et al.,

Semin. Cell Dev. Biol., 2008, 19, 385-393.

Literatura no de Patente 44 - Li et al., Neoplasia, 2010, 12, 28-38.

Literatura no de Patente 45 - Masuda et al., Otol. Neurotol., 2012, 33, 1142-1150.

Literatura no de Patente 46 - Donate-Correa et al., J. Diabetes Res., 2015, 948417.

Literatura no de Patente 47 - Zhang et al., Arch. Dermatol. Res., 2015, 307, 319-331.

10 Literatura no de Patente 48 - Nishimoto et al., J. Rheumatol., 2003, 30, 1426-1435.

Literatura no de Patente 49 - Yokota et al., LANCET, 2008, 371, 998-1006.

15 Literatura no de Patente 50 - Nishimoto et al., Blood, 2000, 95, 56-61.

Literatura no de Patente 51 - Nashan et al., LANCET, 1997, 350, 1193-1198.

Literatura no de Patente 52 - Kouro et al., Int. Immunol., 2009, 21, 1303-1309.

20 Literatura no de Patente 53 - Kulagowski et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55, 5901-5921.

Literatura no de Patente 54 - Malerich et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 7454-7457.

Literatura de Patente

25 Literatura de Patente 1 - W0 2010/149769

Literatura de Patente 2 - WO 2010/010190

Literatura de Patente 3 - WO 2012/085176

Literatura de Patente 4 - WO 2009/114512

Literatura de Patente 5 - WO 2011/075334

5 Literatura de Patente 6 - WO 2012/022045

Literatura de Patente 7 - WO 2012/054364

Literatura de Patente 8 - WO 2012/037132

Literatura de Patente 9 - WO 2011/086053

Literatura de Patente 10 - WO 2011/101161

10 Literatura de Patente 11 - WO 2011/076419

Literatura de Patente 12 - JP 2011/136925

Literatura de Patente 13 - WO 2005/066156

Literatura de Patente 14 - WO 2007/084557

Breve Descripción de la Invención

15 Problema que será resuelto por la Invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con una excelente actividad inhibidora de JAK1.

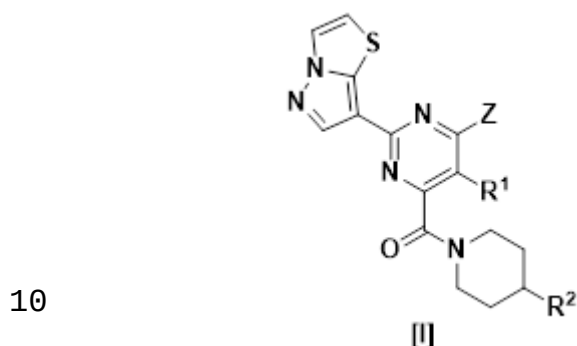
Medios para resolver el problema

20 La presente invención se basa en el descubrimiento del inventor que un compuesto representado por la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo (en la presente posteriormente referido como "el compuesto de la invención")
25 tiene una excelente actividad inhibidora de JAK1.

De este modo, se describen las presentes invenciones como en las siguientes (I) hasta (XVII).

(I) Un compuesto de pirazolotiazol representado por la fórmula [I]:

5 Fórmula 1



en donde,

R¹ es hidrógeno, alquilo o alcoxi;

Z es -OR³ o -NR⁴R⁵;

15 en la cual

R³ es alquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

20 R⁵ es alquilo, cicloalquilo o grupo heterocíclico saturado,

tal alquilo y cicloalquilo en R⁵ es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (6):

(1) hidroxí,

25 (2) alcoxi, y difluoroalcoxi,

(3) cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con (difluoroalcoxi)alquilo, y cicloalquilo sustituido con alcoxialquilo,

(4) grupo heterocíclico saturado opcionalmente
5 sustituido con (difluoroalcoxi)alquilo,

(5) arilo, arilo sustituido con halógeno, y arilo sustituido con alcoxi, y

(6) nitrilo, y

tal grupo heterocíclico saturado en R^5 es
10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir de los siguientes (1) a (3):

(1) alquilo,

(2) alquilcarbonilo, y

(3) alcoxicarbonilo;

15 R^2 es hidroxilo o $-NHR^8$,

en la cual

R^8 es heteroarilo, heteroarilo sustituido con halógeno, heteroarilo sustituido con alquilo, $-COL^1$, $-COOL^2$ o $-SO_2L^3$,

20 tal L^1 es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (5):

(1) alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, y alquilo sustituido con alcoxi

(2) cicloalquilo,

25 (3) arilo,

(4) heteroarilo, y

(5) dialquilamino, y cicloalquilamino,

tal L^2 es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (3):

5 (1) alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, y alquilo sustituido con alcoxi,

(2) cicloalquilo, y

(3) dialquilaminoalquilo, y

tal L^3 es alquilo o cicloalquilo,

10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II) El compuesto de pirazolotiazol como se describe en (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde R^1 es
15 hidrógeno.

(III) El compuesto de pirazolotiazol como se describe en (II) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde

Z es $-NR^4R^5$;

20 en la cual

R^4 es hidrógeno,

R^5 es alquilo o cicloalquilo,

tal alquilo y cicloalquilo en R^5 son opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado a partir del grupo que
25 consiste de los siguientes (1) a (3):

(1) hidroxí,

(2) alcoxi, y

(3) cicloalquilo,

R^2 es hidroxí o $-NHR^8$,

5 R^8 es heteroarilo, heteroarilo sustituido con halógeno, heteroarilo sustituido con alquilo, $-COL^1$ o $-COOL^2$, tal L^1 es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (4):

(1) alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo,
10 trihaloalquilo, y alquilo sustituido con alcoxi,

(2) cicloalquilo,

(3) arilo, y

(4) heteroarilo, y

tal L^2 es alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo,
15 trihaloalquilo, alquilo sustituido con alcoxi o cicloalquilo.

(IV) El compuesto de pirazolotiazol como se describe en (III) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde

R^5 es alquilo, alquilo sustituido con hidroxí,
20 alquilo sustituido con ciclopropilo o alquilo sustituido con alcoxi, y

R^2 es $-NHR^8$.

(V) El compuesto de pirazolotiazol como se describe en (III) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o
25 un solvato del mismo, en donde

R⁵ es alquilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono o alquilo sustituido con ciclopropilo,

R² es -NHR⁸,

R⁸ es -COL¹ o -COOL²,

5 tal L¹ es alquilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono o ciclopropilo, y

tal L² es alquilo o ciclopropilo.

(VI) El compuesto de pirazolotiazol como se describe en (I) el cual es cualquiera de los siguientes (1) a
10 (135):

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(2) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,
15

(3) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,
20

(5) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)
25

il)ciclopropopancarboxamida,

(6) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

5 (7) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(8) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

10

(9) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclobutil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

15

(10) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclopentil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

20 (11) N-[1-({6-[(4-[(difluorometoxi)metil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(12) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(13) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

5 (14) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(15) N-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(16) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

15 (17) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,2-difluoroacetamida,

20 (19) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-metoxiciclopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(20) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-

hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(21) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo,

(22) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(23) [6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(24) (1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(25) (1-{[6-{[(2S)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(26) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(27) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(28) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

(29) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida,

5 (30) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)piridin-3-carboxamida,

(31) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)tiofen-2-carboxamida,

10 (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

15 (33) 1-ciclopropil-3-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)urea,

(34) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-

20 (pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(35) N-(1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(36) N-[1-({6-[(1-metilciclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(37) N-[1-({6-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

5 (38) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(39) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(40) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

(41) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)benzamida,

(42) N-(1-{[6-(ciclopropilmetoxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

20 (43) N-[1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(44) N-(1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

25 il)ciclopropopancarboxamida,

(45) N-(1-{[6-(ciclopentiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(46) N-(1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(47) N-[1-({6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

10 (48) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,2-oxazol-3-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(49) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-
15 tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(50) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)amino]piperidin-1-il}metanona,

(51) N-(1-{[6-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(52) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

25 (53) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(54) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

5 il)carbamato de propan-2-ilo,

(55) [1-({6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(56) [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(57) (1-{[6-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

15 (58) [1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(59) (1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

20 il)carbamato de metilo,

(60) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metansulfonamida,

(61) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropansulfonamida,

(62) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)etansulfonamida,

5 (63) N-(1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida,

(64) N-(1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-
10 2,2-difluoroacetamida,

(65) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de, etilo

(66) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,
15

(67) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

20 (68) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(69) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,
25

(70) [1-({6-[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(71) (4-hidroxipiperidin-1-il)[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona,

(72) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

10 (73) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

(74) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

15 (75) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

(76) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

(77) [1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

25 (78) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(79) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(80) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(81) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

10 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(82) N-(1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida,

15 (83) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-

2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida,

(84) [1-({6-[[1-

(metoximetil)ciclopropil]metil}(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-

20 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-

il]carbamato de metilo,

(85) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

25 (86) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,
 (87) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,
 (88) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

(89) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo,
 10 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo,

(90) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

15 (91) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

(92) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

20 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,
 (93) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,

(94) 2-metoxi-N-(1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

(95) N-(1-{[6-(2-etilbutoxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

5 (96) (1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(97) (1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(98) N-[1-({6-[(2-etilbutil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(99) N-(1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(100) [1-({6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

20 (101) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(102) N-(1-{[6-(2-etilbutoxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

25 il)propanamida,

(103) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida,

(104) N-[1-({6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(105) [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona,

10 (106) N-[1-({6-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(107) (4-hidroxipiperidin-1-il){6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}metanona,

(108) N-(1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida,

(109) N-(1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(110) N-(1-{[6-{[(2S)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

25 (111) N-(1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(112) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(113) [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(114) N-[1-({6-[(1-metilciclopropil)amino]-2-

10 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(115) [6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(5-

fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona,

15 (116) 2-metil-N-[1-({6-[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(117) N-[1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

20 il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(118) [1-({6-[terc-butil(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(119) (1-{{6-{{(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

25 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo,

(120) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo,

5 (121) 2,2-difluoro-N-(1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

(122) 3-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]-1,1-dimetilurea,

10 (123) 3-(1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-1,1-dimetilurea,

(124) [1-({6-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de propan-2-ilo,

15 (125) [1-({6-[(dicropropilmetil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

20 (126) (1-{[6-phenoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(127) 4-{[6-({4-[(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

25

(128) (1-{[6-(piperidin-4-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(129) [1-({6-[(1-cianociclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(130) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

10 (131) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(132) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

15 (133) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(134) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

20 (135) (1-{[2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

25 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o

un solvato del mismo.

(VII) El compuesto de pirazolotiazol descrito en (I) el cual es cualquiera de los siguientes (1) a (58):

- (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- (2) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- 10 (3) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-
15 metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- (5) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
20 il]carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- (6) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclobutil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
il]carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- 25 (7) N-[1-({6-[(1-

[(difluorometoxi)metil]ciclopentil}metil)amino]-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(8)

N-[1-({6-[(4-

5 [(difluorometoxi)metil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metil)amino]-

2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(9)

N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-

metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

10 il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(10)

N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-

(difluorometoxi)ciclopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-

il)ciclopropopancarboxamida,

15 (11)

N-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(12)

N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-

2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

20 il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(13)

N-(1-{[6-{[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-

il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(14)

(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

25 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(15) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

5 (16) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida,

(17) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida,

(18) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

15 (19) N-(1-{[6-(ciclopropilmetoxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida,

(20) N-[1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida,

20 (21) N-(1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida,

(22) N-[1-({6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida,

25

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(23) [6-{{(1S)-1-ciclopropiletil}amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

5 (24) N-(1-{{6-{{(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(25) (1-{{6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-

10 il)carbamato de metilo,

(26) (1-{{6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

(27) [1-{{6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(28) [6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

20 (29) (1-{{6-{{(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(30) [1-{{6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25 il}carbonil}piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(31) (1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropansulfonamida,

(33) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)etansulfonamida,

10 (34) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(35) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(36) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

(37) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida,

(38) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

25 (39) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

(40) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo,

(41) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)carbamato de 2-metoxietilo,

(42) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

10 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

(43) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropilet]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,

15 (44) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,

(45) (1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

20 il)carbamato de metilo,

(46) N-[1-({6-[(2-etilbutil)amino]-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-

il]ciclopropanocarboxamida,

(47) N-(1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-

25 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)ciclopropopancarboxamida,

(48) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

5 (49) [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(50) N-[1-({6-[(1-metilciclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(51) [1-({6-[terc-butil(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(52) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo,

(53) [1-({6-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de propan-2-ilo,

20 (54) [1-({6-[(1-cianociclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(55) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

25

(56) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(57) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo, y

(58) (1-{[2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(VIII) El compuesto de pirazolotiazol descrito en (I) el cual es cualquiera de los siguientes (1) a (8):

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(2) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(3) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(4) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(5) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

5 (6) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

(7) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo, y

10

(8) [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o

15 un solvato del mismo.

(IX) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de (I) a (VIII) como un

20 ingrediente activo.

(X) Un inhibidor de JAK1 que comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de (I) a (VIII) como un ingrediente activo.

25 (XI) Un agente terapéutico para una enfermedad

inflamatoria que comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de (I) a (VIII) como un ingrediente activo.

5 (XII) El agente terapéutico de conformidad con (XI) en donde la enfermedad inflamatoria es dermatitis atópica, eczema, asma bronquial, neumonía eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, sinusitis eosinofílica, pólipos nasal, espondilitis anquilosante o
10 esofagitis eosinofílica.

 (XIII) Un agente terapéutico para una enfermedad autoinmune que comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de (I) a (VIII) como un
15 ingrediente activo.

 (XIV) El agente terapéutico de conformidad con (XIII) en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil, Enfermedad de Castleman, lupus eritematoso sistémico, Síndrome de
20 Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, escleroderma, ojo seco, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis o neuromielitis óptica.

25 (XV) Un agente terapéutico para una enfermedad

proliferativa que comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de (I) a (VIII) como un ingrediente activo.

5 (XVI) El agente terapéutico de conformidad con (XV) en donde la enfermedad proliferativa es cánceres sólidos, cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, fibrosis pulmonar o eosinofilia.

10 (XVII) Un agente terapéutico para nefropatía diabética, alopecia areata, rechazo al trasplante de médula ósea o rechazo al trasplante de órgano que comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de
15 conformidad con cualquiera de (I) a (VIII) como un ingrediente activo.

Los términos como se usan en la presente son definidos abajo.

El término "halógeno" incluye átomo de flúor, cloro,
20 bromo o yodo. Específicamente, el átomo de flúor es preferible.

El término "alquilo" incluye, por ejemplo, un alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 hasta 8 átomos de
25 carbono, más preferiblemente 1 hasta 6 átomos de carbono.

Específicamente, el término puede incluir, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, terc-pentilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 5 neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, 1-etilbutilo, isohexilo, neohexilo, 1,1-dimetilbutilo, texilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, heptilo, isoheptilo, octilo e isooctilo.

Ejemplos de la porción alquilo en
10 “(difluoroalcoxi)alquilo”, “alcoxialquilo”, “dialquilamino”, “dialquilaminoalquilo”, “alquilcarbonilo”, “monohaloalquilo”, “dihaloalquilo”, “trihaloalquilo” pueden incluir los mismos como se describe anteriormente para “alquilo”.

El término “monohaloalquilo” se refiere a un grupo
15 en donde un “alquilo” como se define anteriormente es sustituido con un “halógeno” como se define anteriormente. Específicamente, el término puede incluir, por ejemplo, monofluorometilo, monoclorometilo y monofluoroetilo.

El término “dihaloalquilo” se refiere a un grupo en
20 donde un “alquilo” como se define anteriormente es sustituido con dos “halógenos” como se define anteriormente. Específicamente, el término puede incluir, por ejemplo, difluorometilo, difluoroetilo y 1,2-difluoropropilo.

El término “trihaloalquilo” se refiere a un grupo
25 en donde un “alquilo” como se define anteriormente es

sustituido con tres "halógenos" como se define anteriormente. Específicamente, el término puede incluir, por ejemplo, trifluorometilo, triclorometilo y trifluoroetilo.

El término "alcoxi" puede incluir, por ejemplo,
5 una cadena alcoxi recta o ramificada que tiene 1 hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 hasta 6 átomos de carbono. Específicamente, el término puede incluir metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi y
10 n-octiloxi.

Ejemplos de la porción alcoxi en "(difluoroalcoxi)alquilo", "alcoxialquilo" puede incluir la misma como aquella descrita anteriormente para el "alcoxi".

El término "cicloalquilo" puede incluir, por
15 ejemplo, un grupo hidrocarburo mono a tri-cíclico saturado que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono. Cicloalquilo monocíclico que tiene 3 hasta 6 átomos de carbono es preferible. Específicamente, el término puede incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
20 cicloheptilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y biciclo[2.2.2]octilo.

Para el "cicloalquilo" representado por L¹, cicloalquilo monocíclico que tiene 3 hasta 6 átomos de carbono es preferido, y ciclopropilo es más preferible.

25 Para la porción "cicloalquilo" en

“cicloalquilamino”, ciclopropilo es preferible.

El término “arilo” se refiere a, por ejemplo, un grupo hidrocarburo mono a tri-cíclico aromático que tiene 6 hasta 14 átomos de carbono. Específicamente, el término
5 puede incluir fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo y 10-fenantrilo. Especialmente, fenilo es preferible.

El término “heteroarilo” puede incluir, por
10 ejemplo, un grupo heterocíclico mono a bi-cíclico aromático de 5 a 10 elementos que tiene 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno dentro del anillo. Específicamente, el término puede incluir furilo
15 (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo y 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo y 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 3-pirazolilo y 4-pirazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo,
20 1,2,4-triazol-5-ilo y 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo y 4-isoxazolilo y 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo),
25 tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-

tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo y 5-isotiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo y 4-piridazinilo),
 5 pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 5-pirimidinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo y 7-bencimidazolilo), indazolilo (por ejemplo, 3-indazolilo, 4-
 10 indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo y 7-indazolilo) e isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo y 8-isoquinolilo). Preferiblemente, el heteroarilo puede ser furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-
 15 furilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo y 4-imidazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo y 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo,
 20 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 5-pirimidinilo) o pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo).

Para el "heteroarilo" representado por R^3 , 3-piridilo es preferible.

Para el "heteroarilo" representado por R^8 ,
 25 isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo y 5-

isoxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo y 6-pirimidinilo) y piridilo (2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo) son preferibles, y 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo y 2-piridilo son más preferibles.

Para el "heteroarilo" representado por L^1 , tienilo (por ejemplo, 2-tienilo y 3-tienilo) y piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo) son más preferibles.

El término "grupo heterocíclico saturado" puede incluir, por ejemplo, un grupo heterocíclico saturado de 3 a 8 elementos que tiene 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno dentro del anillo. Específicamente, oxetanilo (por ejemplo, 2-oxetanilo y 3-oxetanilo), azetidino (por ejemplo, 2-azetidino y 3-azetidino), tetrahidropirano (por ejemplo, 2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano y 4-tetrahidropirano), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperazinilo (por ejemplo, 2-piperazinilo y 3-piperazinilo), morfolinilo (por ejemplo, 2-morfolinilo

y 3-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, 2-tiomorfolinilo y 3-tiomorfolinilo) o tetrahydrofurilo (2-tetrahydrofurilo y 3-tetrahydrofurilo). Más preferiblemente, el término puede incluir piperidinilo (por ejemplo, 2-
5 piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), tetrahydrofurilo (2-tetrahydrofurilo y 3-tetrahydrofurilo) y tetrahydropirano (2-tetrahydropirano y 3-tetrahydropirano, 4-tetrahydropirano).

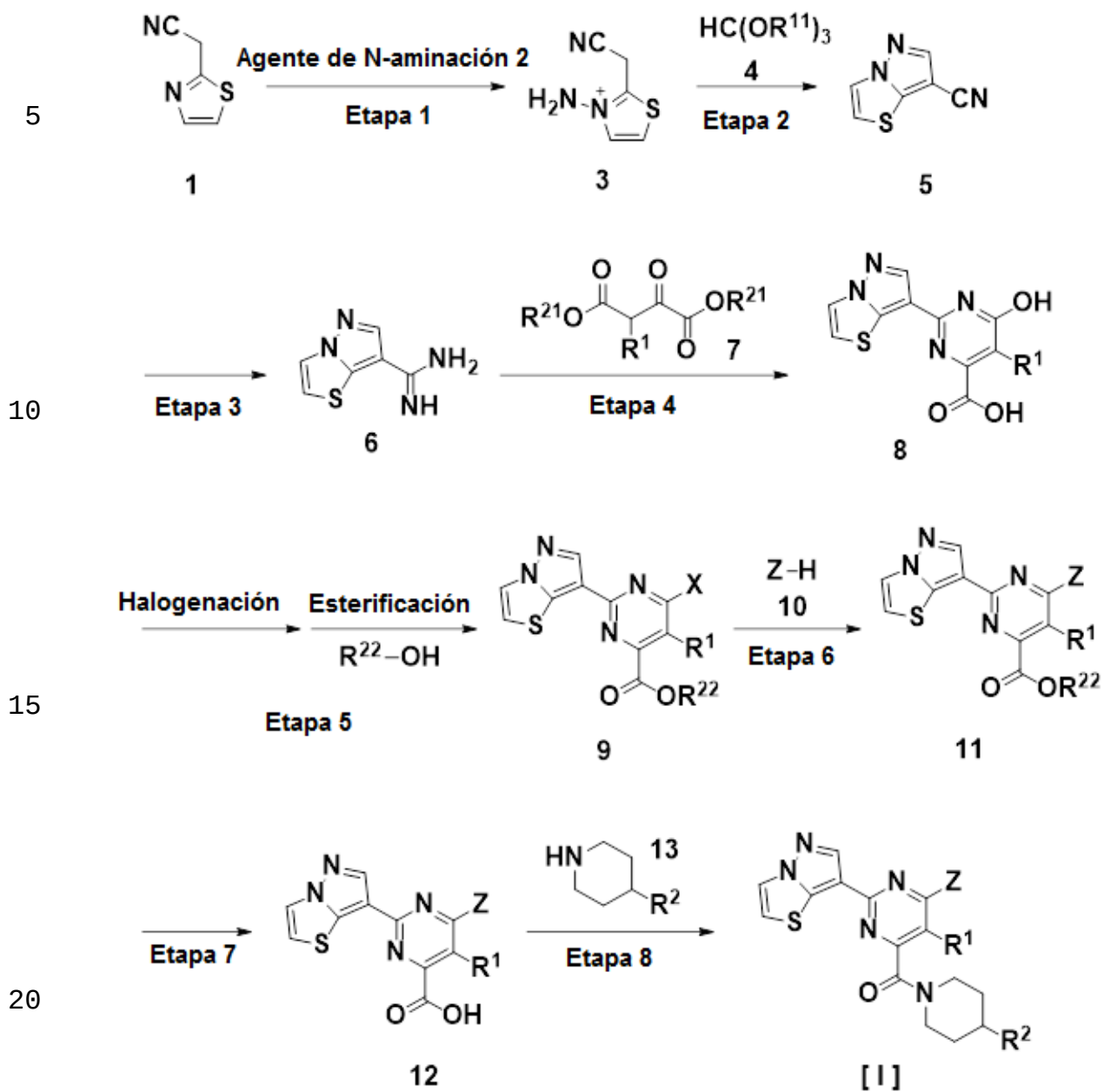
Para el "grupo heterocíclico saturado"
10 representado por R⁵, 3-pirrolidinilo, 4-piperidinilo, 3-oxetanilo es preferible.

Descripción Detallada de la Invención

El compuesto de la invención puede ser producido de conformidad con, por ejemplo, los siguientes
15 procedimientos y ejemplos como se describe abajo, o métodos conocidos en la técnica, usando un compuesto o un intermediario, el cual está disponible o puede ser preparado fácilmente. En el caso donde un material de partida tiene un grupo funcional que puede afectar la
20 reacción en el proceso para la producción del compuesto de la invención, el material de partida debe ser protegido con un grupo protector apropiado de conformidad con un método conocido por adelantado. El grupo protector puede ser removido por cualquier método conocido después de la
25 reacción.

Esquema de reacción 1

Fórmula 2



en donde, Z, R¹ y R² son como se definen anteriormente. R¹¹ es alquilo, R²¹ es hidrógeno o alquilo, R²² es alquilo y X es un grupo saliente tal como halógeno.

Etapas 1

La etapa es una N-aminación del compuesto 1 (el cual puede ser sintetizado usando un método como se describe en, por ejemplo, Heterocycles, 2008, 75, 2005-2012.) usando
5 un agente de N-aminación 2 para dar una sal de N-aminotiazolio 3.

El agente de N-aminación que será usado depende del solvente empleado en la reacción, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a O-
10 (mesitilensulfonil)hidroxiamina.

El agente de N-aminación puede ser usado en una cantidad de 1 hasta 5 mol equivalente del compuesto 1.

El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y los
15 ejemplos pueden incluir, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano (posteriormente referido como "THF"), éter dietílico, 1,4-dioxano y dimetoxietano (posteriormente referido como "DME"), nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos
20 tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano o solventes mezclados de los mismos.

La temperatura de reacción puede ser -78 °C hasta 100 °C, preferiblemente -78 °C hasta 50 °C.

25 El tiempo de reacción puede depender de la

temperatura de reacción, y típicamente, 10 minutos hasta 24 horas.

Etapas 2

La etapa es la reacción de la sal de N-aminotiazolio 3 con el compuesto ortoéster 4 en un solvente apropiado para obtener el compuesto 5.

El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos del solvente pueden incluir, éteres tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano o solventes mezclados de los mismos. Alternativamente, el compuesto ortoéster 4 por sí mismo puede ser usado como el solvente en la reacción.

La temperatura de reacción puede ser 0 °C hasta 200 °C, preferiblemente 0 °C hasta 150 °C.

El tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 10 minutos hasta 24 horas.

Se prefiere que el compuesto ortoéster 4 pueda ser usado en una cantidad de 1 hasta 50 mol equivalente de la sal de N-aminotiazolio 3.

Etapas 3

La etapa es la conversión del nitrilo a una amidina, la cual puede ser conducida de conformidad con el procedimiento como se describe en, por ejemplo, Slee et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 1719-1729. Es decir, el compuesto 5 es agitado en la presencia de una base tal como un alcóxido de metal alcali en un solvente apropiado para obtener el imidato, y el imidato obtenido se hace reaccionar con amoníaco o una sal de amonio para dar el compuesto de amidina 6.

Ejemplos de la base usada en la reacción pueden incluir alcóxidos tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Se prefiere que el alcóxido pueda ser usado en una cantidad de 1 hasta 5 mol equivalente del compuesto 5.

El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y, típicamente, un alcohol tal como metanol y etanol puede ser usado.

En la preparación del imidato, la temperatura de reacción puede ser 0 °C hasta 150 °C, preferiblemente 0 °C hasta 100 °C.

En la preparación del imidato, el tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 30 minutos hasta 24 horas.

En la preparación del compuesto amidina 6, ejemplos de la sal de amonio usados en la reacción pueden incluir cloruro de amonio y acetato de amonio.

La sal de amonio o amoníaco puede ser usada en una
5 cantidad de 1 hasta 10 mol equivalente del imidato.

El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y, típicamente, un alcohol tal como metanol y etanol puede ser usado.

10 La temperatura de reacción puede ser -78 °C hasta 150 °C, preferiblemente 0 °C hasta 150 °C.

El tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 30 minutos hasta 24 horas.

15 La sal de amonio puede ser agregada directamente a la mezcla de reacción en donde el imidato ha sido preparado.

Etapas 4

La etapa es la reacción del compuesto amidina 6 con un compuesto de ácido oxaloacético 7 o una sal del
20 mismo en la presencia de una base tal como hidróxido de potasio en un solvente apropiado para obtener el compuesto de pirimidina 8. La etapa puede ser conducida de conformidad con el procedimiento como se describe en, por ejemplo, el documento WO 2009/138712.

25 Ejemplos de la base usada en la reacción pueden

incluir bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio y alcóxidos tales como
5 metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

La base puede ser usada en una cantidad de 1 hasta 50 mol equivalente del compuesto amidina 6.

El solvente que será usado en la reacción no está
10 limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos pueden incluir, por ejemplo, éteres tales como THF, 1,4-dioxano y DME, alcoholes tales como metanol y etanol, cetonas tales como acetona, agua o solventes mezclados de los mismos.

15 En esta reacción, la temperatura de reacción puede ser 0 °C hasta 200 °C, preferiblemente 0 °C hasta 150 °C.

En esta reacción, el tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 30 minutos hasta 24 horas.

20 Etapas 5

La etapa es el proceso para obtener el compuesto 9 por halogenación del compuesto pirimidina 8 en la presencia de un agente de halogenación en un solvente apropiado en 0 °C hasta 180 °C, seguido por esterificación del haluro de
25 ácido obtenido.

En la reacción de halogenación, ejemplos del agente de halogenación pueden incluir oxiclорuro de fósforo, oxibromuro de fósforo y pentacloruro de fósforo. Estos agentes de halogenación pueden ser usados solos o en
5 combinación de los mismos en la reacción.

En la reacción de halogenación, una base es opcionalmente usada. Ejemplos de la base usada pueden incluir dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, N,N-diisopropiletilamina (posteriormente referida como "DIPEA")
10 y trietilamina (posteriormente referida como "TEA").

El agente de halogenación y la base pueden ser usados en una cantidad de 1 hasta 100 mol equivalente del compuesto de pirimidina 8.

El solvente que será usado en la reacción no está
15 limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos pueden incluir, éteres tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, amidas tales como N,N-dimetilformamida (posteriormente referida como "DMF"), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (posteriormente
20 referida como "NMP"), nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido (posteriormente
25 referido como "DMSO") o solventes mezclados de los mismos.

La temperatura de reacción puede ser 0 °C hasta 200 °C, preferiblemente 0 °C hasta 150 °C.

El tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 10 minutos hasta 48
5 horas.

La reacción de esterificación puede ser conducida de conformidad con un método común. Ejemplos del alcohol (R^{22} -OH) usado en la reacción pueden incluir metanol y etanol.

10 En la reacción de esterificación, una base es opcionalmente usada. Ejemplos de la base usada pueden incluir bases orgánicas tales como dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, DIPEA y TEA y bases inorgánicas tales como carbonato hidrógeno de sodio.

15 El alcohol y la base pueden ser usados en una cantidad de 1 hasta 100 mol equivalente del haluro de ácido.

En la reacción de esterificación, el solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos incluyen éteres tales
20 como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, amidas tales como DMF y N,N-dimetilacetamida, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-

dicloroetano, sulfóxidos tales como DMSO o solventes mezclados de los mismos. También, el alcohol que se hará reaccionar puede ser usado como el solvente.

La temperatura de reacción puede ser -78 °C hasta
5 200 °C, preferiblemente 0 °C hasta 50 °C.

El tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 10 minutos hasta 48 horas.

Etapas 6

10 La etapa es la reacción del compuesto 9 con el compuesto 10 (compuesto alcohólico R^3OH o compuesto amina NHR^4R^5) en un solvente apropiado para obtener el compuesto 11.

En la reacción, el compuesto 10 puede ser usado en una
15 cantidad de 1 hasta 10 mol equivalente del compuesto 9.

La reacción puede ser conducida en la presencia de un ácido o base, como sea necesario. Ejemplos del ácido usado pueden incluir, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Ejemplos de la base usada pueden incluir bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, N,N-dimetilanilina, piridina, DMAP y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-
20 undeceno, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio, e hidruros de metal alcali tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

25 El solvente que será usado en la reacción no está

limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos incluyen éteres tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano, hidrocarburos tales como tolueno, benceno y ciclohexano, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y butanol, amidas tales como DMF, N,N-dimetilacetamida, y NMP, sulfóxidos tales como DMSO o
5 solventes mezclados de los mismos.
10

En esta reacción, la temperatura de reacción puede ser 0 °C hasta 200 °C, preferiblemente 0 °C hasta 150 °C. Si es necesario, la reacción puede ser conducida usando microondas o en la condición cerrada.

15 El tiempo de reacción puede depender del tipo de materiales de partida y la base y la temperatura de reacción, y típicamente, 30 minutos hasta 48 horas.

Etapas 7

La etapa es reacción de hidrólisis del compuesto éster 11 en la presencia de un ácido o base apropiado en un
20 solvente apropiado para obtener el ácido carboxílico 12.

En la reacción, ejemplos del ácido usados pueden incluir ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ácidos orgánicos tales como ácido
25 trifluoroacético (posteriormente referido como "TFA"), ácido

metansulfónico y ácido toluensulfónico. Ejemplos de la base pueden incluir bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio.

5 En la reacción, el ácido o base pueden ser usados en una cantidad de 1 hasta 10 mol equivalente del compuesto éster 11.

El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos incluyen agua, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, éteres tales como THF, éter dietílico, 10 1,4-dioxano y DME, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona o solventes mezclados de los mismos.

En esta reacción, la temperatura de reacción puede ser -78 °C hasta 200 °C, preferiblemente 0 °C hasta 100 °C.

15 El tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 30 minutos hasta 48 horas.

Etapas 8

La etapa es la reacción de condensación del ácido carboxílico 12 y el compuesto 13 en un solvente apropiado 20 para obtener el compuesto [I]. El compuesto [I] puede ser preparado haciendo reaccionar el ácido carboxílico 12 o su derivado reactivo con el compuesto 13.

Ejemplos de los derivados reactivos del ácido carboxílico 12 pueden incluir, aquellos comúnmente usados 25

en la reacción de formación de condensación de amida tal como haluros de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido y bromuro de ácido), anhídridos mezclados, imidazolidas y amidas reactivas.

5 Cuando se usa el ácido carboxílico 12, un agente de condensación tal como 1,1'-carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (posteriormente referido como "WSCD (Carbodiimida Soluble en Agua)"), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (posteriormente referido como
10 "DCC"), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (posteriormente referido como "HATU"), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (posteriormente referido como "HBTU"), cianofosfonato de dietilo, difenilfosforil azida,
15 yodruro de 2-cloro-1-metilpiridinio, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolizino fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio) pueden ser usados.

En la reacción, el agente de condensación puede
20 ser usado en una cantidad de 1 hasta 3 mol equivalente del ácido carboxílico 12.

La reacción puede ser conducida en la presencia de una base, como sea necesario. Ejemplos de la base usada pueden incluir, por ejemplo, bases orgánicas tales como TEA,
25 DIPEA, N,N-dimetilanilina, piridina, DMAP y 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

Un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (posteriormente referido como "HOBt") y N-hidroxisuccinimida, pueden ser agregados a la reacción.

5 El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos incluyen éteres tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, amidas tales como DMF y N,N-dimetilacetamida, nitrilos tales como acetonitrilo y
10 propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano o solventes mezclados de los mismos.

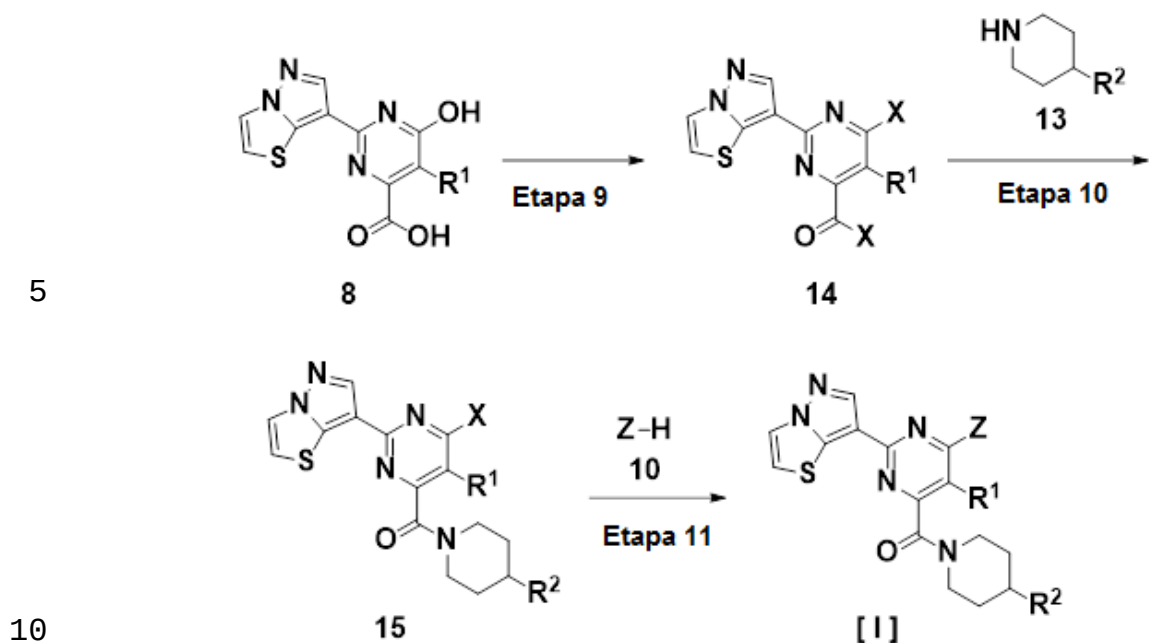
La temperatura de reacción puede ser -78 °C hasta
15 200 °C, preferiblemente -20 °C hasta 50 °C.

El tiempo de reacción puede depender del tipo de materiales de partida y agentes de condensación y la temperatura de reacción, y típicamente, 10 minutos hasta 24 horas.

20 El compuesto [I] también puede ser preparado de conformidad con el siguiente Esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2

Fórmula 3



en donde, Z, R¹ y R² son como se definen anteriormente. X es halógeno.

Etapa 9

15 La etapa es la reacción de halogenación de la porción de hidróxido del compuesto 8 con un agente de halogenación, tal como oxocloruro de fósforo en un solvente apropiado, para obtener el haluro de ácido 14. La etapa puede ser conducida como se describe en la Etapa 5

Etapa 10

20 La etapa es una reacción del haluro de ácido 14 con el compuesto de amina 13 en un solvente apropiado para obtener el compuesto amida 15.

En la reacción, el compuesto 13 puede ser usado en una cantidad de 1 hasta 3 mol equivalente del compuesto 14.

La reacción puede ser conducida en la presencia de una base, como sea necesaria. Ejemplos de la base usados pueden incluir las bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, N,N-dimetilanilina, piridina, DMAP y

1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y bases inorgánicas tales como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y ejemplos
5 incluyen éteres tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano, hidrocarburos tales como tolueno, benceno y ciclohexano,
10 amidas tales como DMF y N,N-dimetilacetamida, sulfóxidos tales como DMSO o solventes mezclados de los mismos.

En esta reacción, la temperatura de reacción puede ser -50 °C hasta 100 °C, preferiblemente 0 °C hasta 50 °C.

El tiempo de reacción puede depender del tipo de
15 materiales de partida y bases y la temperatura de reacción, y típicamente, 5 minutos hasta 48 horas.

Etapas 11

La etapa es una reacción del compuesto 15 con el
20 compuesto 10 (un compuesto de alcohol R^3OH o un compuesto de amina R^4R^5NH) en un solvente apropiado para obtener el compuesto [I]. La etapa puede ser conducida como se describe en la Etapa 6 anterior.

El compuesto de pirazolotiazol de la invención
25 puede ser usado como un medicamento como tal, y también puede

ser modificado y usado en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un solvato de sal usando un método bien conocido. Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable pueden incluir, por ejemplo, una
5 sal con un ácido mineral tal como hidroclorato, hidrobromato, sulfato y fosfato, y una sal con una sal orgánica tal como acetato, citrato, tartrato, maleato, succinato, fumarato, p-toluensulfonato, bencensulfonato y metansulfonato.

El solvato incluye un solvato con un solvente
10 orgánico y un hidrato. Ejemplos del solvato farmacéuticamente aceptable pueden incluir, por ejemplo, alcoholato (por ejemplo, etanolato) e hidrato. El hidrato puede incluir por ejemplo, monohidrato y dihidrato. El solvato es formado por coordinación con cualquier tipo y
15 número de solventes. La sal farmacéuticamente aceptable puede formar un solvato.

Por ejemplo, una sal de clorhidrato del compuesto se puede obtener disolviendo el compuesto de pirazolotiazol de la invención en una solución del cloruro de hidrógeno en
20 alcohol, una solución del cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano o una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico.

Algunos de los compuestos de la presente invención
25 pueden tener un carbono asimétrico, y los estereoisómeros

respectivos y mezclas de los mismos todos están incluidos en la presente invención. Los estereo isómeros pueden ser preparados, por ejemplo, por medio de resolución óptica del racemato del mismo de conformidad con un método conocido
5 usando un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico y ácido 10-canforsulfónico, etc.), o usando un compuesto ópticamente activo preparado en adelante como un material de partida. En adición, los estereo isómeros pueden ser preparados por
10 resolución óptica usando una columna quirál o por síntesis asimétrica. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar tertmeros, y los tautómeros respectivos y mezclas de los mismos también están incluidas en la invención.

15 El compuesto de la invención tiene actividad inhibidora de JAK1 como se muestra en los siguientes ejemplos de prueba. Además, el compuesto de la invención también tiene efectos anti-inflamatorios, inmunosupresores y anti-proliferativos, etc., con base en su actividad inhibidora de
20 JAK1.

Por consiguiente, el compuesto de la invención puede ser usado como un agente preventivo o terapéutico, por ejemplo, para las enfermedades asociadas con JAK1 y también las enfermedades para las cuales el efecto del compuesto se
25 espera en vista de sus efectos anti-inflamatorio,

inmunosupresor y anti-proliferativo, etcétera.

Ejemplos de enfermedades específicas para las cuales el compuesto de la invención puede ser aplicado incluyen enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil, Enfermedad de Castleman, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Behçet, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo 1, nefropatía por inmunoglobulina, enfermedad tiroidea autoinmune, psoriasis, escleroderma, nefritis por lupus, ojo seco, vasculitis (por ejemplo, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis y granulomatosis eosinofílica con poliangiitis), dermatomiositis y polimiositis y neuromielitis óptica), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, prurito, alergias por alimentos, asma bronquial, neumonía eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, sinusitis crónica, sinusitis eosinofílica, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Buerger, poliarteritis nodosa y vasculitis de IgA), enfermedades proliferativas (por ejemplo, cánceres sólidos, cánceres de sangre, tumor maligno linfático, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple,

fibrosis pulmonar y eosinofilia), pérdida auditiva súbita, nefropatía diabética, alopecia areata, rechazo al trasplante de médula ósea o rechazo al trasplante de órgano.

El compuesto de la invención puede ser administrado
5 como un medicamento a mamíferos, que incluyen humano, como tal o como una composición farmacéutica que contiene el mismo en una cantidad de, por ejemplo, 0.001 % hasta 99.5 %, preferiblemente 0.1 % hasta 90 %, en combinación con uno o más portadores inactivos y no tóxicos farmacéuticamente
10 aceptables.

El portador puede ser uno o más seleccionados de diluyentes sólidos, semi-sólidos o líquidos, rellenos, y se usan otros auxiliares para formulación farmacéutica. La composición farmacéutica de conformidad con la invención
15 puede ser administrada en una forma de dosificación unitaria. La composición farmacéutica puede ser administrada por administración intersticial, oral, intravenosa, tópica (por ejemplo, transdermal, instilación, intraperitoneal o intratorácica), o administración transrectal. La composición
20 debe ser administrada en una forma de dosificación adecuada para estos métodos de administración.

La dosis del compuesto debe ser ajustada tomando en cuenta las condiciones del paciente, tales como la edad, peso corporal, y la enfermedad que será tratada y la etapa de la
25 enfermedad, la ruta de administración, y el compuesto que

será administrado, el tipo de sal en el caso donde el compuesto es una sal, etcétera. En el caso de administración oral a un adulto, una dosis diaria típica del compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable puede ser 0.01
5 mg hasta 5 g, y preferiblemente 1 mg hasta 500 mg. En algunos casos, una dosis inferior puede ser suficiente, o contrariamente, o una dosis superior puede ser requerida. En general, la dosis es dada una vez al día o varias veces por día como porciones divididas, o en el caso de administración
10 intravenosa, el medicamento puede ser una inyección de bolo o continuamente administrado dentro de 24 horas.

Uno o más de átomos de hidrógeno, carbono y/u otros átomos en el compuesto de la invención pueden ser reemplazados con el isótopo respectivo de átomos de hidrógeno,
15 carbono y/u otros. Ejemplos de tales isótopos incluyen aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I y ^{36}Cl . Un compuesto sustituido con tal isótopo puede ser útil como un medicamento,
20 y todas de tales formas radioetiquetadas del compuesto están incluidas en la invención.

EJEMPLOS

La invención se describe en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Prueba y
25 Ejemplos de Formulación, los cuales no pretenden limitar el

alcance de la presente invención

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos son como siguen.

DMF: dimetilformamida

5 DMSO: sulfóxido de dimetilo

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

TFA: ácido trifluoroacético

10 NMP: N-metilpirrolidona

HATU: hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-
1,1,3,3-tetrametiluronio

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: sulfóxido hexadeuterodimetilo

15 MS: espectrometría de masa

LCMS: espectrometría de masa de cromatografía
líquida de alta presión

ESI: ionización por rocío de electrón

M: concentración molar

20 MS se determinó usando LCMS. El método ESI se usó
como el método de ionización. Las mediciones de la
espectroscopía de masa se muestran como m/z.

La condición de medición para LCMS es como sigue.

Analizador: sistema MS/PDA ACQUITY UPLC (Waters)

25 Espectrómetro de masa: detector 3100 MS Waters

Detector de arreglo del fotodiodo: detector PDA
ACQUITY (Detección de longitud de onda UV: 210 a 400 nm)

Columna: Acquity BEH C₁₈, 1.7µm, 2.1 x 50mm

Velocidad de flujo: 0.5mL/min

5 Temperatura de columna: 40 °C

Solvente;

Solución A: 0.1 % de ácido fórmico/H₂O (v/v; en
mismo en lo sucesivo)

Solución B: 0.1 % de ácido fórmico/acetonitrilo

10 El experimento de microondas se realizó usando el
Iniciador Biotage 60™, el cual es capaz de lograr una
temperatura desde 40 a 250°C y una presión de hasta 20 bar.

Ejemplo de Referencia 1: Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-
7-carbonitrilo

15 [Etapa 1- Preparación de 2-(tiazol-2-
il)acetonitrilo

A una solución de cianoacetato de terc-butilo (28
g) en DMF (100 mL) se agregó 60 % hidruro de sodio (7.9 g) en
porciones bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla
20 resultante se agitó por 10 min. A la mezcla se agregó 2-
bromobenzotiazol (25g), y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente por 15 min, después a 120 °C por 2 h. A la mezcla de
reacción se agregó solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, y
la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano, lo sólido resultante se suspendió en tolueno (200 mL), a la suspensión se agregó
5 monohidrato del ácido para-toluensulfónico (2.0g), y la mezcla se agitó a 105 °C por 2 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se llevó a cabo la separación líquida por una adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con
10 acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7.0 g).

15 MS (m/z): 125 [M+H]⁺

Etapa 2 -Preparación de Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carbonitrilo

A una solución de 2-(tiazol-2-il)acetonitrilo obtenido en la Etapa 1 (5 g) en diclorometano (50 mL) se
20 agregó una solución de O-(mesitilsulfonil)hidroxiamina (la cual se puede preparar de conformidad con el método descrito en, por ejemplo, Organic Process Research & Development, 2009, 13, 263-267.) en diclorometano (20 mL) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2
25 h. Bajo el enfriamiento con hielo, a la mezcla de reacción se

agregó éter dietílico, y lo sólido precipitado se recolectó en un filtro. Lo sólido resultante se suspendió en ortoformiato de trietilo (35 mL), y la mezcla se agitó a 120 °C por 1 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.5 g).

MS (m/z): 150 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 2: ácido 6-Hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carbonitrilo obtenido en Ejemplo de Referencia 1 (6 g) en metanol (150 mL) se agregó una solución de 28 % de metóxido de sodio en metanol (24.6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después, cloruro de amonio (12.9 g) se agregó a esto, y la mezcla se agitó a 90 °C por 1 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo resultante se agregó una solución de dietil oxalacetato de sodio (33.8g) en solución de hidróxido de sodio acuoso 5M (200 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico concentrado para hacer la solución acídica, y lo sólido precipitado se recolectó en un filtro. Lo sólido resultante se disolvió en solución de hidróxido de potasio

acuoso 5M, y se lavó con cloroformo. A la capa acuosa se agregó ácido clorhídrico concentrado para hacer la solución acídica, lo sólido precipitado se recolectó en un filtro, y se secó para obtener el compuesto del título (10 g).

5 MS (m/z): 263 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 3: 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

El ácido 6-Hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de
10 Referencia 2 (1.4g) se suspendió en oxicloruro de fósforo (20 mL), a la suspensión se agregó dietilanilina (1.6g), y la mezcla se agitó a 130 °C por 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, a la mezcla de reacción se agregó metanol (100 mL) bajo el enfriamiento con hielo, y la
15 mezcla resultante se agitó a 10 min. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante
20 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (910 mg).

MS (m/z): 297 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 4: ácido 6-Hidroxi-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

25 A una solución de Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

carbonitrilo obtenido en Ejemplo de Referencia 1 (300 mg) en metanol (6 mL) se agregó una solución de 28 % de metóxido de sodio en metanol (0.41 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después, se agregó a esto
 5 cloruro de amonio (215 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C por 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en solución de hidróxido de sodio acuoso 5M (1.2 mL) y agua (7 mL), se agregó éster dietílico del ácido metiloxalacético (611 mg) a
 10 la solución, y la mezcla se agitó a 90 °C por 45 min. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico concentrado para hacer la solución acídica, lo sólido precipitado se recolectó en un filtro, y se secó para obtener el compuesto del título (166 mg).

15 MS (m/z): 277 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 5: 6-cloro-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 3, se
 20 sintetizó el compuesto del título usando ácido 6-hidroxi-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en Ejemplo de Referencia 4 en lugar de ácido 6-hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico.

25 MS (m/z): 311 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 6: clorhidrato de (2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-amina

Etapa 1- Preparación de N-[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]carbamato de bencilo

5 Bajo atmósfera de argón, a una solución de [(1S)-1-(hidroximetil)etil]carbamato de bencilo (2g) en acetonitrilo (40 mL) se agregaron ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (2.6g) y yoduro de cobre (364 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C por 1 h 30 min. La solución de
10 reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo
15 resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.3 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, d), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00 (1H, bs), 4.82 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 6.22 (1H, t), 7.30-7.40 (5H, m).

20 Etapa 2 - Preparación de clorhidrato de (2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-amina

A una solución de N-[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]carbamato de bencilo obtenido en la Etapa 1 (1.3 g) en etanol (40 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en
25 carbón activado, 300 mg), y se condujo la reducción

catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró para remover el paladio, se agregó después solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (2 mL) al líquido madre, y el solvente se concentró bajo presión reducida para
5 dar el compuesto del título (668 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, d), 3.40-3.50 (1H, m), 3.86 (1H, dd), 3.97 (1H, dd), 6.77 (1H, t), 8.06 (3H, bs)

Ejemplo de Referencia 7: clorhidrato de (1S,2S)-2-(Difluorometoxi)ciclopentanamina

10 Etapa 1 - Preparación de N-[(1S,2S)-2-hidrox ciclopentil]carbamato de bencilo

 A una solución de (1S,2S)-2-benciloxiciclopentanamina (5.0 g) en etanol (40 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 1.0 g), y
15 se condujo la reducción catalítica a presión media. Se filtró paladio, y el solvente se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregaron agua (100 mL) y carbonato de sodio (7.0 g), después se agregó cloroformiato de bencilo (6.7 g) a esto bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se
20 agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de
25 sílice para dar el compuesto del título (5.9 g).

MS (m/z): 236 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de N-[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil]carbamato de bencilo

5 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 6
Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando N-[(1S,2S)-2-hidroxíciclopentil]carbamato de bencilo obtenido en la Etapa 1 en lugar de [(1S)-1-(hidroximetil)etil]carbamato de bencilo.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.40-1.50 (1H, m), 1.62-1.88 (3H, m), 1.91-2.05 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.40 (1H, bs), 4.72 (1H, bs), 5.10 (2H, dd), 6.33 (1H, t), 7.30-7.41 (5H, m).

Etapa 3 - Preparación de clorhidrato de (1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentanamina

15 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 6
Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil]carbamato de bencilo obtenido en la Etapa 2 en lugar de N-[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]carbamato de bencilo.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1.50-1.78 (4H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 3.48 (1H, bs), 4.55 (1H, bs), 6.78 (1H, t), 8.28 (3H, bs).

Ejemplo de Referencia 8: {1-[(Difluorometoxi)metil]ciclopropil}metanamina

25 A una solución de [1-

(aminometil)ciclopropil]metanol (720 mg) en diclorometano (15 mL) se agregó DIPEA (2.5 mL), después cloroformiato de bencilo (1.46 g) se agregó a esto bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
5 noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (348 mg). A una solución de este aceite (348 mg) en acetonitrilo (10 mL) se agregaron ácido 2,2-difluoro-2-
10 (fluorosulfonil)acético (395 mg) y yoduro de cobre (56 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C por 1 h. La solución de reacción se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con
15 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (129 mg). A una solución del aceite (129 mg) en metanol (8.0 mL) se agregó 20 % de hidróxido de
20 paladio (en carbón activado, 43 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La solución de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (68 mg).

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.51-0.52 (4H, m), 2.69 (2H, s),

3.79 (2H, s), 6.25 (1H, t).

Ejemplo de Referencia 9: {1-
[(Difluorometoxi)metil]ciclobutil}metanamina

5 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 8, se sintetizó el compuesto del título usando [1-(aminometil)ciclobutil]metanol (el cual se preparó de conformidad con el método descrito en, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006) en lugar de [1-(aminometil)ciclopropil]metanol.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.78-1.91 (6H, m), 2.78 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.23 (1H, t).

Ejemplo de Referencia 10: {1-
[(Difluorometoxi)metil]ciclopentil}metanamina

15 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 8, se sintetizó el compuesto del título usando [1-(aminometil)ciclopentil]metanol (el cual se preparó de conformidad con el método descrito en, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006) en lugar de [1-(aminometil)ciclopropil]metanol.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.42-1.46 (4H, m), 1.58-1.64 (4H, m), 2.69 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.24 (1H, t).

Ejemplo de Referencia 11: {4-
[(Difluorometoxi)metil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanamina

25 A una solución de 4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato

de etilo (1.3 g) en diclorometano (10 mL) se agregó TFA (5.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, a una solución del residuo resultante en diclorometano (10 mL) se agregó DIPEA (3.1 mL), después se agregó a esto cloroformiato de bencilo (1.1 g) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (1.4 g). A una solución del aceite (1.3 g) en etanol (20 mL) se agregó borohidruro de sodio (382 mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 días. Después, se agregó a esto borohidruro de sodio (382 mg), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h, después a 50 °C por 3 h, y además a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se agregó agua bajo enfriamiento con gua helada, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (484 mg). A una solución del aceite (484 mg) en acetonitrilo (10 mL) se agregaron ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (463 mg) y yoduro de cobre (66 mg), y

la mezcla se agitó a 50 °C por 1 h. A la solución de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (209 mg). A una solución del aceite (200 mg) en metanol (8.0 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 80 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (108 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.50-1.53 (4H, m), 2.76 (2H, s), 3.64-3.71 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.24 (1H, t).

Ejemplo de Referencia 12: clorhidrato de (2R)-N,3,3-Trimetilbutan-2-amina

A una solución de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina (5.0 g) en diclorometano (100ml) se agregó TEA (15ml), se agregó por goteo cloroformiato de bencilo (9.3 g) a esto bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, la solución se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo, y la capa orgánica combinada se lavó con solución

de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto crudo (4.0 g). A una solución del producto crudo obtenido (4.0 g) en DMF (15ml) se agregó yodometano (4.8 g), y se agregó a esto 60 % de hidruro de sodio (748 mg) bajo el enfriamiento con hielo. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se agregó a esto agua helada y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto crudo (4.2 g). A una solución del producto crudo obtenido (4.2 g) en etanol (20 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 1.0 g), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró para remover el paladio, se agregó solución de cloruro de hidrógeno-etanol 2 M (9.0ml) al líquido madre, y el solvente se concentró bajo la presión reducida para dar el compuesto del título (2.0 g).

MS (m/z): 116 [M-Cl]⁺.

Ejemplo de Referencia 13: clorhidrato de 1-[1-(Metoximetil)ciclopropil]-N-metilmetanamina

Etapa 1 - Preparación de {[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}carbamato de bencilo

A una solución de [1-(aminometil)ciclopropil]metanol (1.5 g) (el cual se preparó
 5 con análogos al método descrito en, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006) en diclorometano (30 mL) se agregó DIPEA (3.7 g), se agregó a esto cloroformiato de bencilo (3.5 g) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
 10 noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3.0 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.46 (4H, s), 2.78 (1H, t), 3.20
 15 (2H, d), 3.40 (2H, d), 5.12 (2H, s), 5.23 (1H, s), 7.35-7.37 (5H, m).

Etapa 2 - Preparación de {[1-(metoximetil)ciclopropil]metil}metilcarbamato de bencilo

A una solución de {[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}carbamato de bencilo obtenido
 20 en la Etapa 1 (350 mg) en DMF (3.0 mL) se agregaron yodometano (1.0 g) y óxido de plata (1.7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Bajo el enfriamiento con hielo, a la mezcla de reacción se agregó
 25 cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con

éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (189 mg).

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.46-0.60 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.15-3.36 (7H, m), 5.13 (2H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

Etapa 3 - Preparación de clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)ciclopropil]-N-metilmetanamina

10 A una solución de {[1-(metoximetil)ciclopropil]metil}metilcarbamato de bencilo obtenido en la Etapa 2 (165 mg) en etanol (6.0 mL) se agregó hidróxido de paladio (en carbón activado, 80 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró para remover el
15 paladio, se agregó solución de cloruro de hidrógeno-etanol 2 M (27 µL) al líquido madre, y el solvente se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (95 mg).

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0.53 (2H, t), 0.66 (2H, t), 2.51 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.26 (3H, s), 3.27 (2H, s), 8.52 (2H, br).

Ejemplo de Referencia 14: (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

25 Etapa 1 - Preparación de piperidin-4-ilcarbamato de

metilo

A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (5.0 g) en diclorometano (100 mL) se agregó TEA (9.2 mL) se agregó por goteo cloroformiato de metilo (2.6 g) a esto
 5 bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 1 h. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se
 10 concentró bajo presión reducida para dar un aceite (3.4 g). A una solución del aceite resultante (3.4 g) en etanol (50 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 1 g), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se
 15 filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.9 g).

MS (m/z): 159 [M+H]⁺.

20 Etapa 2 - Preparación de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

El ácido 6-Hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de
 25 Referencia 2 (700 mg) se suspendió en oxicloruro de fósforo

(5.0 mL), se agregó dietilanilina (0.4 g) a la suspensión, y la mezcla se agitó a 110 °C por 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se disolvió en diclorometano (40 mL) bajo el enfriamiento con hielo. A la
 5 solución resultante se agregaron DIPEA (2.3 mL) y piperidin-4-ilcarbamato de metilo obtenido en la Etapa 1 (443 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y
 10 la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (570 mg).

15 MS (m/z): 421, 423 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 15: N-(1-[[6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14
 20 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 6386-6397) en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

25 MS (m/z): 431, 433 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 16: N-(1-{[6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida

5 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14
 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 2-metil-N-(4-piperidil)propanamida (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 3157-3162) en lugar de metil piperidin-4-ilcarbamato.

10 MS (m/z): 433, 435 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 17: (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

15 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14
 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

MS (m/z): 463, 465 [M+H]⁺.

20 Ejemplo de Referencia 18: [6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona

Bajo atmósfera de argón, a una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (980 mg) y 2-fluoropiperidina (500
 25 mg) en THF (3.0 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida litio 1

M (solución THF, 10.3 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h, después a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (155 mg). A una solución del aceite resultante (150 mg) en etanol (10 mL) se agregaron 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 50 mg) y TFA (1 gota), y se condujo la reducción catalítica a presión media a 40 °C. La mezcla de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar un sólido (110 mg). Se suspendió ácido 6-Hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (150 mg) en oxicloruro de fósforo (1.1 mL), se agregó dietilanilina (85 mg) a la suspensión, y la mezcla se agitó a 110 °C por 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) bajo el enfriamiento con hielo, DIPEA (0.5 mL) y el sólido anterior (101 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando

solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo
 5 resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (36 mg).

MS (m/z): 400, 402 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 19: [6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona
 10

Bajo atmósfera de argón, a una solución de N-tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (1.9 g) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.8 g) en THF (20 mL) se agregó azodicarboxilato de dietilo
 15 (solución de tolueno 2.2 M, 5.1 mL) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El solvente se destiló, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido 1 (2.2 g). A una solución del sólido
 20 obtenido 1 (2.2 g) en diclorometano (5 mL) se agregó TFA (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un
 25 sólido 2 (796 mg). Se suspendió ácido 6-Hidroxi-2-

(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico
 obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (100 mg) en
 oxiclорuro de fósforo (1.1 mL), dietilanolina (57 mg) se
 agregó a la suspensión, y la mezcla se agitó a 110 °C por
 5 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión
 reducida, lo concentrado se disolvió en diclorometano (10
 mL) bajo el enfriamiento con hielo, DIPEA (0.33 mL) y lo
 sólido 2 (136 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla
 se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución
 10 de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando
 solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la
 capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. Las
 capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de
 magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida.
 15 El residuo resultante se purificó por cromatografía en
 columna de gel de sílice para dar el compuesto del título
 (70 mg).

MS (m/z): 446, 448 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 20: [6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-
 20 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-
 ilamino)piperidin-1-il]metanona

A una solución de 4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-
 1-carboxilato de terc-butilo (251 mg) en diclorometano (3.0
 mL) se agregó TFA (1.0 mL), y la mezcla se agitó a
 25 temperatura ambiente por 30 min. El solvente se concentró

bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (248 mg). El ácido 6-Hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el

5 Ejemplo de Referencia 2 (100 mg) se suspendió en oxicloruro de fósforo (1.1 mL), se agregó dietilanilina (57 mg) a la suspensión, y la mezcla se agitó a 110 °C por 1 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) bajo

10 el enfriamiento con hielo, DIPEA (0.33 mL) y lo sólido (134 mg) se agregaron a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando agua con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se

15 extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (104 mg).

20 MS (m/z): 441, 443 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 21: (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo

Etapa 1 - Preparación de 4-

25 (ciclopropancarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de ácido 1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carboxílico (400 mg) en tolueno (3 mL) se agregaron TEA (0.85 mL) y azida de difenilfosforilo (627 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C por 3h. Después, se
5 agregó a esto ciclopropanol (132 mg) (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, US2012/0010183), y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando agua con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa
10 acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (190 mg).

15 MS (m/z): 319 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de piperidin-4-ilcarbamato de ciclopropilo

A una solución de 4-(ciclopropancarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo
20 obtenido en la Etapa 1 (190 mg) en etanol (10 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 50 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La solución de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el
25 compuesto del título (110 mg).

MS (m/z): 185 [M+H]⁺.

Etapa 3 - Preparación de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo

5 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de ciclopropilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 Etapa 2 en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

10 MS (m/z): 447, 449 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 22: Propan-2-il (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato

15 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando propan-2-il piperidin-4-ilcarbamato (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, documento US 5082847) en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

MS (m/z): 449, 451 [M+H]⁺.

20 Ejemplo de Referencia 23: (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo

25 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de propilo (el cual se preparó con

análogos al método descrito en, por ejemplo, documento US 5082847) en lugar de metil piperidin-4-ilcarbamato.

MS (m/z): 449, 451 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 24: (1-{[6-cloro-2-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo
 5 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

Etapa 1- Preparación de 2-metoxietil piperidin-4-ilcarbamato

A una solución de ácido 1-
 10 benciloxycarbonilpiperidin-4-carboxílico (300 mg) en tolueno (2 mL) se agregaron TEA (556 µL), azida de difenilfosforilo (320 µL) y 2-metoxietanol (2 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C por 4 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por
 15 cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (189 mg). A una solución del aceite resultante (189 mg) en metanol (10 mL) se agregó 5 % de paladio (en carbón activado, 30 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La solución de reacción se filtró para remover el paladio, y
 20 el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (111 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.32-1.37 (2H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.60-2.74 (2H, t), 3.08 (2H, d), 3.40 (3H, s), 3.57-3.59 (3H, m), 4.20-4.22 (2H, m), 4.75-4.77 (1H, m).

25 Etapa 2 - Preparación de (1-{[6-cloro-2-

(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo

Análogos al método en el Ejemplo de Referencia 14
Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando
5 piperidin-4-ilcarbamato de 2-metoxietilo obtenido en la Etapa
1 en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

MS (m/z): 465, 467 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 25: (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de
2,2-Difluoroetilo

10 Etapa 1- Preparación de piperidin-4-ilcarbamato de
2,2-difluoroetilo

A una solución de 2,2-difluoroetanol (100 mg) en
diclorometano (1.0 mL) se agregaron TEA (255 µL) y trifósgeno
(145 mg) bajo el enfriamiento con hielo. Después la mezcla se
15 agitó por 30 min, 4-amino-1-bencilpiperidina (497 µL) se
agregó a esto y la mezcla se agitó adicionalmente por 30 min.
A la solución de reacción se agregó solución de bicarbonato
de sodio acuoso saturado, y la solución se extrajo con
acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
20 magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El
residuo resultante se purificó por cromatografía en columna
de gel de sílice para dar un aceite (185 mg). A una solución
del aceite resultante (185 mg) en metanol (10 mL) se agregó
5 % de paladio (en carbón activado, 30 mg), y se condujo la

25

reducción catalítica a presión media. La solución de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (123 mg).

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.25-1.34 (2H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.60-2.71 (2H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 4.77 (1H, br), 5.78-6.08 (1H, m).

Etapa 2 - Preparación de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo

10 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de 2,2-difluoroetilo obtenido en la Etapa 1 en lugar de metil piperidin-4-ilcarbamato.

MS (m/z): 471, 473 [M+H]⁺.

15 Ejemplo de Referencia 26: (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-Trifluoroetilo

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 25, se sintetizó el compuesto del título usando 2,2,2-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol.

20 MS (m/z): 489, 491 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 27: N-(1-{[6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida

Etapa 1 - Preparación de 2-metoxi-N-(4-piperidil)acetamida

25

A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (10 g) y TEA (15.9 mL) en diclorometano (200 mL) se agregó cloruro de metoxiacetilo (6.3 g) por goteo bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 3h. A la solución de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. Una solución del aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (13.8 g). A una solución del aceite resultante en etanol (100 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 1.0 g), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8.0 g).

MS (m/z): 173 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 2-metoxi-N-(4-piperidil)acetamida obtenido en la Etapa 1 en lugar de metil piperidin-4-ilcarbamato.

MS (m/z): 435, 437 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 28: N-(1-{[6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,2-difluoroacetamida

5 Etapa 1 - Preparación de 2,2-difluoro-N-(4-piperidil)acetamida

A una solución de ácido difluoroacético (2.3 g) en diclorometano (100 mL) se agregó DMF (0.1 mL), se agregó por goteo cloruro de oxalilo (2.6 g) a esto bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 1h. Después, se agregó a
10 esto 1-bencilpiperidin-4-amina (3.0 g), se agregó por goteo TEA (6.1 g) a la mezcla bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. A la solución de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La
15 capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (500 mg). A una solución del aceite resultante en etanol (5.0 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en
20 carbón activado, 300 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg).

MS (m/z): 179 [M+H]⁺.

25 Etapa 2 - Preparación de N-(1-{[6-cloro-2-

(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,2-difluoroacetamida

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 2,2-difluoro-N-(4-piperidil)acetamida obtenido en la Etapa 1 en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.55-1.65 (4H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.28-3.30 (1H, m), 4.72-4.75 (1H, m) 5.91 (1H, t), 6.22-6.24 (1H, m) 7.09 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.50 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 29: [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ol en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

MS (m/z): 364, 366 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 30: (4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}piperidin-1-il)[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}piperidina (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, documento WO 2004/006926) en lugar de piperidin-4-

ilcarbamato de metilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.07 (6H, d), 0.91 (9H, s),
 1.56-1.75 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m)
 3.63-3.92 (3H, m), 4.02-4.11 (1H, m) 7.07 (1H, d), 7.26
 5 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.51 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 31: N-(1-{[6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14
 10 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-piperidil)propanamida (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 2303-2306) en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

15 MS (m/z): 419, 421 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 32: [6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona

Etapa 1 - Preparación de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-amina

20 A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (100 mg) en DMSO (2.0 mL) se agregaron 2,3-difluoropiperidina (25 µL) y DIPEA (95 µL), y la mezcla se agitó usando un reactor de microondas a 130 °C por 2 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando agua, y la

capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (74 mg).

MS (m/z): 286 [M+H]⁺.

Etapas 2 - Preparación de 3-fluoro-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina

A una solución de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-amina obtenido en la Etapa 1 (970 mg) en etanol (15 mL) se agregaron 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 300 mg) y una cantidad catalítica de TFA, y se condujo la reducción catalítica a presión media. La solución de reacción se filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (770 mg).

MS (m/z): 196 [M+H]⁺.

Etapas 3 - Preparación de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 3-fluoro-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina obtenido en la Etapa 2 en lugar de metil piperidin-4-ilcarbamato.

MS (m/z): 458, 460 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 33: 3-(1-{[6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-1,1-dimetilurea

Etapa 1 - Preparación de 3-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,1-dimetilurea

5 A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (2.0 g) en diclorometano (50 mL) se agregó TEA (4.4 mL), después, bajo el enfriamiento con hielo, se agregó lentamente cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1.2 mL) por goteo a esto, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la solución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, y se concentró bajo presión
10 reducida para dar el compuesto del título (2.7 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.43 (2H, q), 1.94 (2H, d), 2.13 (2H, t), 2.80 (2H, d), 2.88 (6H, s), 3.50 (2H, s), 3.67 (1H, m), 4.17 (1H, d), 7.22-7.32 (5H, m).

Etapa 2 - Preparación de 1,1-dimetil-3-piperidin-4-ilurea

15 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 21 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 3-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,1-dimetilurea obtenido en la Etapa 1 en lugar de 4-(ciclopropancarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

MS (m/z): 172 [M+H]⁺.

20 Etapa 3 - Preparación de 3-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-1,1-dimetilurea

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 1,1-dimetil-3-piperidin-4-ilurea obtenido en la Etapa 2 en lugar de metil piperidin-4-ilcarbamato.

MS (m/z): 434, 436 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 34: [6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona

5 Etapa 1 - Preparación de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-fluoropiridin-2-amina

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 32 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 2,5-difluoropiperidina en lugar de 2,3-difluoropiperidina.

MS (m/z): 286 [M+H]⁺.

10 Etapa 2 - Preparación de 5-fluoro-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 32 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-fluoropiridin-2-amina obtenido en la Etapa 1 en lugar de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-amina.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.75 (2H, d), 2.24 (2H, d), 2.99 (2H, t), 3.40 (2H, d), 3.97 (1H, s), 4.28 (2H, d), 6.36 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.93 (1H, d).

Etapa 3 - Preparación de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona

20 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 5-fluoro-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina obtenido en la Etapa 2 en lugar de metil piperidin-4-ilcarbamato.

MS (m/z): 458, 460 [M+H]⁺.

25 Ejemplo de Referencia 35: Metil (1-{[6-cloro-5-

metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato

Etapa 1- Preparación de 6-hidroxi-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de
5 etilo

A una solución de ácido metoxiacético (1.0 g) y oxalato de dietilo (1.24 g) en THF (10 mL) se agregaron 60 % de hidruro de sodio (372 mg) y etanol (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La solución de
10 reacción se concentró bajo presión reducida para dar sólido. Por otra parte, a una solución de Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (10 g) en metanol (300 mL) se agregó una solución de 28 % de metóxido de sodio en metanol (41 mL), y la mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente por 1 h. Después, se agregó a esto cloruro de amonio (21.5 g), y la mezcla se agitó a 80 °C por 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en etanol (5 mL), y se agregaron la solución de lo sólido anterior en etanol (5
20 mL) y etóxido de sodio (576 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó una cantidad pequeña de ácido acético, la mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y el líquido se separó por una
25 adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado.

La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna
5 de gel de sílice para dar el compuesto del título (119 mg).

MS (m/z): 321 [M+H]⁺.

Etapas 2 - Preparación de ácido 6-hidroxi-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 6-hidroxi-5-metoxi-2-
10 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 (115 mg) en THF (2 mL) y agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (60 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C por 6 h. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1M de
15 ácido clorhídrico para neutralizar la mezcla, la cual se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se lavó con agua, se recolectó en un filtro, y se secó por calor bajo presión reducida para dar el compuesto del título (73 mg).

20 MS (m/z): 293 [M+H]⁺

Etapas 3 - Preparación de (1-{{[6-cloro-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia
25 14 Etapas 2, se sintetizó el compuesto del título usando

ácido 6-hidroxi-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en la Etapa 2 en lugar de ácido 6-hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico.

5 MS (m/z): 451, 453 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 36: (1-{[6-cloro-5-etoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

10 Etapa 1 - Preparación de ácido 6-hidroxi-5-etoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de acetato de 2-etoxietilo (1 g) en THF (10 mL) se agregaron oxalato de dietilo (1.1 g) y 60 % de hidruro de sodio (333 mg) seguido por una adición de una cantidad catalítica de etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de
15 reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en hidróxido de sodio (762 mg) y agua (10 mL).

A una solución de Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (406 mg) en metanol (10 mL) se agregó una solución de 28 % de metóxido de sodio en metanol (1.7 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después, se agregó a esto
20 cloruro de amonio (873 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo resultante se agregó la suspensión anterior, y la
25 mezcla se agitó a 100 °C por 10 h. A la mezcla de reacción se

agregó ácido clorhídrico concentrado para hacer la solución
 acídica, lo sólido precipitado se recolectó en un filtro, y
 se secó para obtener el compuesto del título (217 mg).

MS (m/z): 307 [M+H]⁺

5 Etapa 2 - Preparación de (1-{[6-cloro-5-etoxi-2-
 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 14 Etapa 2, se
 sintetizó el compuesto del título usando ácido 6-hidroxi-5-etoxi-2-
 10 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en la
 Etapa 1 en lugar de ácido 6-hidroxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
 il)pirimidin-4-carboxílico.

MS (m/z): 465, 467 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 37: ácido 6-{[(2S)-1-
 (Difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-
 15 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

 Etapa 1 - Preparación de 6-{[(2S)-1-
 (difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-
 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

 A una solución de 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-
 20 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido
 en el Ejemplo de Referencia 3 (30 mg) en DMF (0.5 mL) se
 agregó clorhidrato de (2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-amina
 obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (21 mg) y DIPEA (0.1
 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h. La mezcla de

reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (22 mg).

MS (m/z): 384 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de ácido 6-{[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 6-{[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en la Etapa 1 (15 mg) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (5 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C por 2 h. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1M de ácido clorhídrico para hacer la solución acídica, la capa acuosa se extrajo con un solvente mezclado de cloroformo y metanol, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (17 mg).

MS (m/z): 370 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 38: ácido 6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

Etapa 1 - Preparación de 6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

A una solución de 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (50 mg) en DMF (2 mL) se agregaron DIPEA (88 µL) y (1S)-1-ciclopropiltanamina (16 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C por 3 h. La mezcla de reacción
 5 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (40 mg).

MS (m/z): 344 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de ácido 6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
 10 il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en la Etapa 1 (40 mg) en THF (9 mL) y agua (3 mL) se agregó monohidrato de
 15 hidróxido de litio (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1M de ácido clorhídrico para hacer la solución acídica, se destiló THF bajo presión reducida, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se
 20 secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (36 mg).

MS (m/z): 330 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 39: ácido 6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
 25 il)pirimidin-4-carboxílico

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38
Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando
(1R)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (1S)-1-
ciclopropiltanamina.

5 MS (m/z): 330 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 40: ácido 6-{[(2S)-3,3-
Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
il)pirimidin-4-carboxílico

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38
10 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando
(2S)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1S)-1-
ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 346 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 41: ácido 6-{[(2R)-3,3-
15 Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
il)pirimidin-4-carboxílico

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38
Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando
(2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1S)-1-
20 ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 346 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 42: ácido 6-{[(1S,2S)-2-
(difluorometoxi)ciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-
b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

25 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38

Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de (1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

5 MS (m/z): 396 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 43: 6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

A una solución de 6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 38 Etapa 1 (820 mg) en DMF (8.0 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (115 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 3 min. Después, se agregó a esto yodometano (1.4 g) y la mezcla se agitó por 5 min. Además, se agregó 60 % de hidruro de sodio adicional (11 mg) a esto y la mezcla se agitó por 5 min. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando agua, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (665 mg).

MS (m/z): 358 [M+H]⁺.

25 Ejemplo de Referencia 44: ácido 6-{[(1R)-1-(4-

metoxifenil)etil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-(4-metoxifenil)etanamina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 396 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 45: ácido 6-{[(1S,2S)-2-(Difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

Etapas 1 - Preparación de 6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

A una solución de [(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil]carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 Etapa 2 (710 mg) en DMF (5 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (149 mg) en porciones a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó por 10 min. Después, se agregó yodometano (530 mg) a esto, y la mezcla se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (338 mg). A una solución del aceite resultante (300 mg) en etanol (6 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 100 mg), y se condujo la
 5 reducción catalítica a presión media. A la mezcla se agregó cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M, la solución de reacción se filtró para remover el paladio, el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar un sólido (271 mg). A una solución del sólido obtenido (75
 10 mg) y 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (100 mg) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (0.18 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel
 15 de sílice para dar el compuesto del título (102 mg).

MS (m/z): 424 [M+H]⁺.

Etapas 2 - Preparación de ácido 6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

20 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en la Etapa 1 en lugar de 6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
 25

il)pirimidin-4-carboxilato de metilo.

MS (m/z): 410 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 46: ácido 6-{[(1S,2S)-2-metoxiciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

5 il)pirimidin-4-carboxílico

Etapa 1 - Preparación de 6-{[(1S,2S)-2-metoxiciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

A una solución de N-[(1S,2S)-2-
 10 hidroxíciclopentil]carbamato de terc-butilo (4.0 g) en DMF (20 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (870 mg) en porciones bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Después, se agregó yodometano (3.1 g) a esto bajo el enfriamiento con hielo, y
 15 la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se
 20 concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido 1 (2.3 g). A una solución del sólido obtenido 1 en diclorometano (10 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (5.3 mL), y la mezcla se agitó
 25 a temperatura ambiente por 4 h. El solvente se concentró bajo

presión reducida para dar un sólido 2 (1.5 g). A una solución del sólido obtenido 2 (93 mg) y 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (150 mg) en DMF (2.0 mL) se
 5 agregó DIPEA (0.26 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (112 mg).

MS (m/z): 374 [M+H]⁺.

10 Etapa 2 - Preparación de ácido 6-{[(1S,2S)-2-metoxyciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 6-
 15 {[(1S,2S)-2-metoxyciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en la Etapa 1 en lugar de 6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo.

20 MS (m/z): 360 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 47: ácido 6-{[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

 Etapa 1 - Preparación de 6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-
 25 2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

A una solución de 6-cloro-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (50 mg) en NMP (1 mL) se
5 agregaron (2S)-3,3-dimetilbutan-2-amina (33 mg) y DIPEA (56 μ L), y la mezcla se agitó a 110 °C por 2 h 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, y la capa
10 orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (39 mg).

MS (m/z): 374 [M+H]⁺.

15 Etapa 2 - Preparación de ácido 6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
20 il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en la Etapa 1 (35 mg) en THF (5.0 mL) y agua (2.0 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (12 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C por 1 h. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1M de ácido clorhídrico para hacer la solución acídica, la capa
25 acuosa se extrajo con un solvente mezclado de cloroformo y

metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (35 mg).

MS (m/z): 360 [M+H]⁺.

5 Ejemplo de Referencia 48: ácido 6-{[(1S)-1-Ciclopropyletil]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 47
Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando
10 (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (2S)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 344 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 49: ácido 6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38
Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando
2,2-dimetilpropan-1-amina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

20 MS (m/z): 332 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 50: clorhidrato de 1-ciclopropil-3-piperidin-4-ilurea

 A una solución de ácido ciclopropanocarboxílico (300 mg) en tolueno (3 mL) se agregaron TEA (0.5 mL) y azida de
25 difenilfosforilo (1.1 g), y la mezcla se agitó a 80 °C por 3

h. Después, se agregó 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg) a esto a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 1 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (234 mg). A una solución del sólido obtenido (230 mg) en diclorometano (5 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (0.6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg).

MS (m/z): 184 [M-Cl]⁺.

Ejemplo de Referencia 51: 1-Fluoro-2-metilpropan-2-il piperidin-4-ilcarbamato

A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (4.0 g) y yoduro 1-{[(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)oxi]carbonil}-3-metil-1H-imidazole-3-io (7.6 g) (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, Bioorganic Medicinal Chemistry, 2011, 19, 1580-1593) en acetonitrilo (20 mL) se agregó TEA (5.9 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la solución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para

dar un sólido (2.0 g). A una solución del sólido obtenido (2.0 g) en etanol (20 mL) se agregó 20 % de hidróxido de paladio (en carbón activado, 1.0 g), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La solución de reacción se filtró para remover el paladio, el líquido madre se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (306 mg).

MS (m/z): 219 [M+H]⁺.

10 Ejemplo de Referencia 52: 2-(Dimetilamino)etil piperidin-4-ilcarbamato

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 25 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 2-dimetilaminoetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.21-1.35 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 4.14 (2H, t), 4.74 (1H, br).

20 Ejemplo 1: clorhidrato de N-(1-{[6-{[(1S)-1-Ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Etapa 1 - Preparación de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

25 A una solución de ácido 6-{[(1S)-1-

ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 38 (15 mg) en DMF (1.0 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (11 mg), DIPEA (24 μ L) y HATU (26 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (9 mg).

MS (m/z): 480 [M+H]⁺.

10 Etapa 2 - Preparación de clorhidrato de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en la Etapa 1 (540 mg) en diclorometano se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (0.5 mL). La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (580 mg).

MS (m/z): 480 [M-Cl]⁺.

Rotación específica $[\alpha]^{D_{25}} = -45.2^{\circ}$ (c=1.00, DMSO)

Ejemplo 2: N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida

Análogo al método en el Ejemplo 1 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-piperidil)acetamida en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 454 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 40 (15 mg) en DMF (1.0 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (11 mg), DIPEA (23 µL) y HATU (25 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7 mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida

Análogo al método en el Ejemplo 3, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-piperidil)acetamida en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

5 A una solución de ácido 6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 45 (15 mg) en DMF (1.0 mL) se agregó N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (9.0 mg), DIPEA
10 (19 µL) y HATU (21 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (16 mg).

MS (m/z): 560 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 6: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida

 A una solución de ácido 6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
20 il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 (15 mg) y N-(4-piperidil)acetamida (9.0 mg) en DMF (1.0 mL) se agregó DIPEA (14 µL) y HATU (24 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en
25 columna de gel de sílice para dar el compuesto del título

(15 mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto del título usando N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida en lugar de N-(4-piperidil)acetamida.

MS (m/z): 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: N-[1-({6-[(1-{[(Difluorometoxi)metil]ciclopropil}metil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

A una solución de 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (200 mg) en DMF (1.5 mL) se agregaron {1-[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (113 mg) y DIPEA (236 µL), y la mezcla se agitó a 80 °C por 1 h 30 min. A la solución de reacción se agregó agua, la solución se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró

bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido 1 (233 mg). A una solución del sólido obtenido 1 (210 mg) en THF (4.0 mL) y agua (1.0 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (32 mg), y la mezcla se agitó a 40 °C por 20 min. La solución de reacción se neutralizó con solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido 2 (246 mg). A una solución del sólido obtenido 2 (40 mg) en DMF (0.5 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (26 mg), DIPEA (35 µL) y HATU (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (25 mg).

MS (m/z): 546 [M+H]⁺

20 Ejemplo 9: N-[1-({6-[(1-[(Difluorometoxi)metil]ciclobutil}metil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

25 Análogo al método en el Ejemplo 8, se sintetizó el compuesto del título usando {1-

[(difluorometoxi)metil]ciclobutil}metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 en lugar de {1-[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metanamina.

MS (m/z): 560 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 10: N-[1-({6-[(1-[(Difluorometoxi)metil]ciclopentil}metil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

 Análogo al método en el Ejemplo 8, se sintetizó el
10 compuesto del título usando {1-[(difluorometoxi)metil]ciclopentil}metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 en lugar de {1-[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metanamina.

MS (m/z): 574 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 11: N-[1-({6-[(4-[(Difluorometoxi)metil]tetrahydro-2H-piran-4-il}metil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

 Análogo al método en el Ejemplo 8, se sintetizó el
20 compuesto del título usando {4-[(difluorometoxi)metil]tetrahydro-2H-piran-4-il}metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 en lugar de {1-[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metanamina.

MS (m/z): 590 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 12: N-(1-{[6-{[(1S)-1-

Ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 48 (20 mg) en DMF (1 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (15 mg), DIPEA (20 µL) y HATU (33 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (21 mg).

MS (m/z): 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida

Análogo al método en el Ejemplo 12, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-piperidil)acetamida en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 468 [M+H]⁺

Ejemplo 14: N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(Difluorometoxi)ciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 6-{[(1S,2S)-2-

(difluorometoxi)ciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 42 (20 mg) en DMF (1 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (13 mg), DIPEA (26 μ L) y HATU (29 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7 mg).

MS (m/z): 546 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 15: N-[1-({6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

A una solución de 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (30 mg) en DMF (0.1 mL) se agregaron 2,2-dimetilpropan-1-amina (9.0 mg) y DIPEA (50 μ L), y la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido 1 (28 mg). A una solución del sólido obtenido 1 (28 mg) en dioxano (5.0 mL) y agua (1.0 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (7 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C por 1 h. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un

15

20

25

sólido 2. A una solución del sólido obtenido 2 en DMF (1.5 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida, DIPEA (0.2 mL) y HATU (62 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se
 5 concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (27 mg).

MS (m/z): 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida
 10

Bajo atmósfera de argón, N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en
 15 el Ejemplo de Referencia 15 (550 mg) en terc-butanol (20 mL) se agregó TEA (534 µL) y (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina (258 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de
 20 sílice para dar el compuesto del título (570 mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

Rotación específica $[\alpha]_{D_{25}}^{25} = +14.0^{\circ}$ (c=1.00, DMSO)

Ejemplo 17: N-(1-{[6-{[(2S)-1-(Difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida
 25

il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 6-{[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el
 5 Ejemplo de Referencia 37 (20 mg) en DMF (0.5 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (11 mg), DIPEA (10 µL) y HATU (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por
 10 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13 mg).

MS (m/z): 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Ciclopropyletil]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,2-
 15 difluoroacetamida

Análogo al método en el Ejemplo 12, se sintetizó el compuesto del título usando 2,2-difluoro-N-(4-piperidil)acetamida obtenido en el Ejemplo 28 Etapa 1 en
 20 lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-Metoxiciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-
 25 il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 6-{[(1S,2S)-2-metoxiciclopentil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 46 (20 mg) en DMF (1 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (14 mg), DIPEA (29 μ L) y HATU (32 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13 mg).

MS (m/z): 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: clorhidrato de [6-{[(1S)-1-Ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

A una solución de ácido 6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 38 (420 mg) en DMF (5 mL) se agregaron piperidin-4-ol (194 mg), DIPEA (662 μ L) y HATU (727 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (530 mg). A una solución del sólido obtenido en acetato de etilo se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (0.6 mL). La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (560 mg).

MS (m/z): 413 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (por C₁₉H₂₄N₆O₂S • HCl + 0.3 H₂O + 0.2 CH₃CO₂C₂H₅)

Valor calculado (%) C: 52.93, H: 5.81, N: 17.81

5 Valor encontrado (%) C: 52.68, H: 5.78, N: 17.78

Ejemplo 21: clorhidrato de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 1-Fluoro-2-metilpropan-2-ilo

10 Análogo al método en el Ejemplo 20, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 en lugar de piperidin-4-ol.

MS (m/z): 530 [M-Cl]⁺.

15 Ejemplo 22: (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

20 Análogo al método en el Ejemplo 3, se sintetizó el compuesto del título usando Ejemplo de Referencia 14 obtenido en la Etapa 1 piperidin-4-ilcarbamato de metilo en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 23: [6-{[(2S)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxi) piperidin-1-il)metanona

Análogo al método en el Ejemplo 3, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ol en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida.

MS (m/z): 429 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 24: clorhidrato de (1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Etapa 1 - Preparación de (1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

10 il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Bajo atmósfera de argón, a una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (20 mg) en DMF (1 mL) se agregó

15 DIPEA (16 µL), (2R)-3-metilbutan-2-amina (6 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h 30 min. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica

20 combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (19 mg).

25 MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de clorhidrato de (1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

5 A una solución de (1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en la Etapa 1 (56 mg) en acetato de etilo se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (0.1 mL). La
10 solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (50 mg).

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₂H₂₉N₇O₃S•HCl +
15 1.0 H₂O)

Valor calculado (%) C: 50.23, H: 6.13, N: 18.64

Valor encontrado (%) C: 50.47, H: 6.08, N: 18.52

Ejemplo 25: clorhidrato de (1-{[6-{[(2S)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo
20

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-3-metilbutan-2-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺.

25 Valor de análisis elemental (para C₂₂H₂₉N₇O₃S•HCl +

H₂O)

Valor calculado (%) C: 50.23, H: 6.13, N: 18.64

Valor encontrado (%) C: 50.50, H: 6.10, N: 18.27

Ejemplo 26: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-
 5 2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

10 MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Rotación específica $[\alpha]_{D_{25}} = -53.0^{\circ}$ (c=1.00, DMSO)

Ejemplo 27: clorhidrato de (1-{[6-{[(1S)-1-
ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
il]pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

15 A una solución de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo 26 (2.26 g) en acetato de etilo (100 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-
 20 acetato de etilo 4 M (2.4 mL). La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.35 g).

MS (m/z): 470 [M-Cl]⁺.

25 Valor de análisis elemental (para C₂₂H₂₇N₇O₃.HCl + H₂O)

Valor calculado (%) C: 50.42, H: 5.77, N: 18.71

Valor encontrado (%) C: 50.53, H: 5.66, N: 18.97

Ejemplo 28: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-
2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 5 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo

Análogo al método en el Ejemplo 1 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de etilo (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, documento US 1990/4918073)
 10 en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Rotación específica $[\alpha]_{D_{25}} = -44.2^{\circ}$ (c=1.00, DMSO)

Ejemplo 29: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-
il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 15 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (200 mg) en DMF (3 mL) se agregaron DIPEA
 20 (0.3 mL) y (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina (90 mg), y la mezcla se agitó a 120 °C por 4 h en un tubo sellado. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó usando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con
 25 acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con

solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
5 compuesto del título (160 mg).

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida

10 Etapa 1 - Preparación de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

15 Análogo al método en el Ejemplo 1 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺.

20 Etapa 2 - Preparación de (4-aminopiperidin-1-il)[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

25 A una solución de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 (75 mg) en diclorometano (2 mL)

se agregó TFA (0.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (65 mg).

5 MS (m/z): 412 [M+H]⁺.

Etapla 3 - Preparación de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida

A una solución de (4-aminopiperidin-1-il)[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona obtenido en la Etapa 2 (20 mg) en diclorometano (1 mL) se agregó DIPEA (25 µL), cloruro de benzoilo (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (18 mg).

MS (m/z): 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 31: N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)piperidin-3-carboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-3-carbonil cloruro de clorhidrato en lugar de cloruro de benzoilo.

25 MS (m/z): 517 [M+H]⁺

Ejemplo 32: N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)tiofen-2-carboxamida

5 Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de tiofen-2-carbonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 522 [M+H]⁺

Ejemplo 33: clorhidrato de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Etapa 1 - Preparación de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de 6-{[(1S)-1-ciclopropyletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 43 (25 mg) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (9 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y a una solución del sólido obtenido en DMF (2 mL) se agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (18 mg), DIPEA (74 µL) y HATU (40

mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se separó agregando agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (30 mg).

MS (m/z): 494 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de clorhidrato de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 27, se sintetizó el compuesto del título usando N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en la Etapa 1.

MS (m/z): 494 [M-Cl]⁺.

Rotación específica [α]_{D25} = -35.7° (c=0.42, DMSO)

Ejemplo 34: 1-Ciclopropil-3-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)urea

Análogo al método en el Ejemplo 1 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 1-ciclopropil-3-piperidin-4-ilurea obtenido en el Ejemplo de

Referencia 50 en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: [6-{[(1S)-1-ciclopropyletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona

A una solución de 6-{[(1S)-1-ciclopropyletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 43 (665 mg) en THF (10 mL) y agua (5 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (234 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo resultante solución acuosa 1M de ácido clorhídrico para hacer la solución acídica, y la capa acuosa se extrajo con un solvente mezclado de cloroformo y metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido (600 mg).

A una solución del sólido obtenido (15 mg) en DMF (1 mL) se agregaron N-(4-piperidil)pirimidin-2-amina (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, documento WO 2005/105779) (12 mg), DIPEA (15 µL), HATU (25 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14 mg).

MS (m/z): 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: N-(1-{[6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Etapa 1 - Preparación de 6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

10 A una solución de 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (30 mg) en DMF (0.5 mL) se agregaron DIPEA (50 µL) y terc-butilamina (7 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C por 3 h. La solución de reacción se
15 concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15 mg).

MS (m/z): 332 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de N-(1-{[6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de 6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en la Etapa 1 (15 mg) en THF (5 mL) y agua (1
25 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (6 mg), y la

mezcla se agitó a 40 °C por 1 h. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar a sólido. A una solución del sólido obtenido en DMF (0.5 mL) se
 5 agregaron N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (11 mg), DIPEA (16 µL) y HATU (26 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para
 10 dar el compuesto del título (8 mg).

MS (m/z): 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 37: N-[1-({6-[(1-Metilciclopropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

15 Análogo al método en el Ejemplo 36 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 1-metilciclopropanamina en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 38: N-[1-({6-[(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

20 Análogo al método en el Ejemplo 36 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 1-metoxi-2-metilpropan-2-amina (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, documento WO 2011/087837)

en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺

Ejemplo 39: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo

A una solución de ácido 6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 41 (30 mg) en DMF (1 mL) se agregaron etil piperidin-4-ilcarbamato (el cual se preparó con análogos al método descrito en el documento US 1990/4918073) (19 mg), DIPEA (34 mg) y HATU (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (41 mg).

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo

Análogo al método en el Ejemplo 29, se sintetizó el compuesto del título usando (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺.

Rotación específica $[\alpha]_{D_{25}} = -35.4^{\circ}$ (c=0.74, DMSO)

Ejemplo 42: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida

Etapa 1 - Preparación de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Análogo al método en el Ejemplo 35, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilo N-(4-piperidil)carbamato en lugar de N-(4-piperidil)pirimidin-2-amina.

MS (m/z): 526 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de (4-aminopiperidin-1-il)[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

A una solución de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-
5 butilo obtenido en la Etapa 1 (150 mg) en diclorometano (2 mL) se agregó TFA (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (117 mg).

10 MS (m/z): 426 [M+H]⁺.

Etapa 3 - Preparación de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida

A una solución de (4-aminopiperidin-1-il)[6-{[(1S)-
15 1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona obtenido en la Etapa 2 (20 mg) en diclorometano (1 mL) se agregó DIPEA (24 µL), cloruro de benzoilo (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se purificó por
20 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13 mg).

MS (m/z): 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: N-(1-{[6-(Ciclopropilmetoxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida
25

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (20 mg) y ciclopropilmetanol (33 mg) en THF (3.0 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (2 mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 70 °C por 1 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando agua, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15 mg).

MS (m/z): 467 [M+H]⁺

Ejemplo 44: N-[1-({6-[(3,3-Dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 43, se sintetizó el compuesto del título usando 3,3-dimetilbutan-2-ol en lugar de ciclopropilmetanol.

MS (m/z): 497 [M+H]⁺.

Ejemplo 45: N-(1-{[6-(Ciclobutiloxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 43, se sintetizó el compuesto del título usando ciclobutanol en lugar de ciclopropilmetanol.

MS (m/z): 467 [M+H]⁺

5 Ejemplo 46: N-(1-{[6-{[(1R)-1-Ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

10 Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 480 [M+H]⁺

15 Ejemplo 47: N-(1-{[6-{[(1R)-1-Ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida clorhidrato

20 A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (50 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (60 µL) y (1R)-1-ciclopropiltanamina (12 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C por 1 h 40 min. Después, se agregó a esto (1R)-1-ciclopropiltanamina (11 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C por 4 h. La solución de reacción se diluyó con

25

acetato de etilo, se separó agregando agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida.

5 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (50 mg). A una solución del sólido obtenido en acetato de etilo se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (52 μ L). La solución de reacción se concentró bajo
10 presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (35 mg).

MS (m/z): 481 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 48: N-[1-({6-[(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida
15

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (20 mg) en NMP (1 mL) se agregaron DIPEA (16
20 μ L) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (6 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C por 2 h. Se agregó a esto 2-amino-2-metilpropan-1-ol adicional (6 mg), y la mezcla se agitó a 110 °C por 2 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (8 mg).

25 MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: [6-{{[(1S)-1-Ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}[4-(1,2-oxazol-3-ilamino)piperidin-1-il]metanona

Bajo atmósfera de argón, 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg) y isoxazol-3-amina (106 mg) en metanol (5 mL) se agregaron ácido acético (75 mg) y complejo 2-picolin borano (134 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. A la mezcla de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (109 mg). El aceite resultante se disolvió en 2M solución cloruro de hidrógeno-metanol (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter dietílico, y se secó para dar un sólido (90 mg). A una solución del sólido obtenido (9 mg) y ácido 6-{{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 38 (10 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (11 µL) y HATU (17 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14 mg).

MS (m/z): 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: [6-{{[(1S)-1-Ciclopropiletíl]amino}}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona

Análogo al método en el Ejemplo 49, se sintetizó el compuesto del título usando tiazol-2-amina en lugar de isoxazol-3-amina.

MS (m/z): 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: [6-{{[(1S)-1-Ciclopropiletíl]amino}}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)amino]piperidin-1-il}metanona

Análogo al método en el Ejemplo 49, se sintetizó el compuesto del título usando 3-metilisoxazol-5-amina en lugar de isoxazol-3-amina.

MS (m/z): 493 [M+H]⁺.

Ejemplo 52: N-(1-{{[6-{{[(1R)-1-(4-Metoxifenil)etil]amino}}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 6-{{[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]amino}}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 44 (20 mg) en DMF (1 mL) se agregaron N-

(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (12 mg), DIPEA (26 μ L) y HATU (29 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título
 5 (16 mg).

MS (m/z): 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: (1-{[6-{[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

10 Análogo al método en el Ejemplo 52, se sintetizó el compuesto del título usando Ejemplo de Referencia 14 obtenido en la Etapa 1 piperidin-4-ilcarbamato de metilo en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 536 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 54: N-(1-{[6-{[(1R)-1-(4-Metoxifenil)etil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida

20 Análogo al método en el Ejemplo 52, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-piperidil)benzamida en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 582 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 55: N-(1-{[6-{[(2S)-1-Hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 48, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol en lugar de 2-amino-2-metilpropan-1-ol.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 56: (4-Hidroxipiperidin-1-il)[6-{[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

Análogo al método en el Ejemplo 52, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ol en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 57: (1-{[6-{[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato1-Fluoro-2-metilpropan-2-ilo

Análogo al método en el Ejemplo 52, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 596 [M+H]⁺.

Ejemplo 58: [6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

25 A una solución de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 (2.2 g) en terc-butanol (10 mL) se agregó terc-butilamina (1.3 g), y la mezcla se agitó a 130 °C por 10 h en un tubo sellado. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.1 g).

MS (m/z): 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 59: (1-{{6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilamina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 60: (1-{{6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo

Análogo al método en el Ejemplo 29, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilamina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 61: [1-{{6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il]carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 2-amino-2-metilpropan-1-ol en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 474 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 62: clorhidrato de [6-{[(2R)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

Etapa 1- Preparación de [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

10

A una solución de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 (5 g) en 2-propanol (50 mL) se agregaron DIPEA (9.5 mL) y (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina (2.8 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6.0 g).

15

20 MS (m/z): 429 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de clorhidrato de [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

Análogo al método en el Ejemplo 27, se sintetizó el compuesto del título usando [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-

25

il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona obtenido en la Etapa 1.

MS (m/z): 429 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₁H₂₈N₆O₂S•HCl + 0.5 H₂O)

Valor calculado (%) C: 52.22, H: 6.14, N: 18.27

Valor encontrado (%) C: 52.09, H: 6.06, N: 18.26

Ejemplo 63: (1-{[6-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 502 [M+H]⁺.

Ejemplo 64: [1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (25 mg) y 3,3-dimetilbutan-2-ol (61 mg) en THF (2 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (4 mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando agua, y la capa acuosa

se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6 mg).

MS (m/z): 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 65: (1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

10 Análogo al método en el Ejemplo 64, se sintetizó el compuesto del título usando ciclobutanol en lugar de 3,3-dimetilbutan-2-ol.

MS (m/z): 457 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metansulfonamida

 Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando metanosulfonil cloruro de en lugar de cloruro de benzoilo.

20 MS (m/z): 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropansulfonamida

25 Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se

sintetizó el compuesto del título usando ciclopropansulfonil cloruro de en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 68: N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)etansulfonamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 69: N-(1-{[6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida

A una solución de 6-(terc-butylamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo 36 Etapa 1 (280 mg) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (1.27 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C por 1 h. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un sólido (50 mg). A una solución del sólido obtenido en DMF (0.3 mL) se agregaron DIPEA (41 mg), 2-metil-N-(4-piperidil)propanamida (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 3157-3162) (52 mg) y

HATU (87 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con cloroformo y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
 5 compuesto del título (28 mg).

MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 70: N-(1-{[6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,2-difluoroacetamida

10 Análogo al método en el Ejemplo 69, se sintetizó el compuesto del título usando 2,2-difluoro-N-(4-piperidil)acetamida obtenido en el Ejemplo 28 Etapa 1 en lugar de 2-metil-N-(4-piperidil)propanamida.

MS (m/z): 478 [M+H]⁺

15 Ejemplo 71: (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo

Análogo al método en el Ejemplo 69, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de etilo
 20 (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, documento US 19904918073) en lugar de 2-metil-N-(4-piperidil)propanamida.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 72: [6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-

25

ilamino)piperidin-1-il]metanona

A una solución de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (25 mg) en NMP (0.5 mL) se agregaron DIPEA (20 μ L) y terc-butilamina (8 mg), y la mezcla se agitó a 120 °C por 2 h. Se agregó terc-butilamina adicional (8 mg) a esto, y la mezcla se agitó a 120 °C por una hora adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (8 mg).

MS (m/z): 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo

A una solución de ácido 6-{[(1R)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 39 (50 mg) en DMF (0.3 mL) se agregaron piperidin-4-ilcarbamato de etilo (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, documento US 1990/4918073) (52 mg), DIPEA (59 mg) y HATU (87 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para

dar el compuesto del título (30 mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 74: clorhidrato de (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo

Análogo al método en el Ejemplo 27, se sintetizó el compuesto del título usando (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo
obtenido en el Ejemplo 73.

MS (m/z): 484 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₃H₂₉N₇O₃S•HCl + 1.1H₂O)

Valor calculado (%) C: 51.17, H: 6.01, N: 18.16

Valor encontrado (%) C: 50.92, H: 6.12, N: 17.95

Ejemplo 75: [6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona

Análogo al método en el Ejemplo 72, se sintetizó el compuesto del título usando [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 en lugar de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona.

MS (m/z): 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 76: [6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona

Análogo al método en el Ejemplo 72, se sintetizó el compuesto del título usando [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 en lugar de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona.

MS (m/z): 478 [M+H]⁺.

Ejemplo 77: (1-{[6-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Bajo atmósfera de argón, a una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (20 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (25 µL) y (1R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (18 µL), y la mezcla se agitó a 80 °C por 4 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica

combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (24 mg).

MS (m/z): 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 78: N-[1-({6-[(Azetidin-3-ilmetil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (30 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (48 µL) y ácido terc-butilo de 3-(aminometil)azetidin-1-carboxílico (19 mg), y la mezcla se agitó a 120 °C por 2 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (40 mg). A una solución del sólido obtenido (35 mg) en diclorometano (1 mL) se

agregó TFA (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (29 mg).

5 MS (m/z): 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 79: N-(1-{[6-{[(1R)-1-(4-Fluorofenil)etil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida

Análogo al método en el Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto del título usando N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 en lugar de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo.

15 MS (m/z): 536 [M+H]⁺.

Ejemplo 80: [1-({6-[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 2-metilbutan-2-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 81: clorhidrato de (4-Hidroxipiperidin-1-il)[6-(pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

Etapa 1- Preparación de (4-hidroxipiperidin-1-il)[6-(pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

A una solución de (4-[[terc-
 5 butil(dimetil)silil]oxi}piperidin-1-il)[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona
 obtenido en el Ejemplo de Referencia 30 (840 mg) en 1-butanol
 (10 mL) se agregaron DIPEA (1.2 mL) y pentan-3-amina (459 mg),
 y la mezcla se agitó a 80 °C por 4 h. La solución de reacción
 10 se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante
 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice
 para dar un sólido (792 mg). A una solución del sólido
 obtenido (790 mg) en THF (5 mL) se agregó fluoruro de
 tetrabutilamonio 1 M (solución THF, 6.0 mL), y la mezcla se
 15 agitó a temperatura ambiente por 3 h. A la solución de
 reacción se agregó cloruro de amonio acuoso saturado, la
 solución se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se
 secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo
 presión reducida. El residuo resultante se purificó por
 20 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
 compuesto del título (474 mg).

MS (m/z): 415 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de clorhidrato de (4-Hidroxipiperidin-1-il)[6-(pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-
 25 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

A una solución de (4-hidroxipiperidin-1-il)[6-(pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona obtenido en la Etapa 1 (474 mg) en acetato de etilo (10 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (0.57 mL). La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (517 mg).

MS (m/z): 415 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₀H₂₆N₆O₂S•HCl + 0.5 H₂O)

Valor calculado (%) C: 52.22, H: 6.14, N: 18.27

Valor encontrado (%) C: 52.09, H: 6.06, N: 18.26

Ejemplo 82: (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo

El (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 (30 mg) se disolvió en NMP (0.5 mL), a la mezcla se agregaron DIPEA (17 mg) y terc-butilamina (14 mg), y la mezcla se agitó a 130 °C por 3 h en un tubo sellado. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (25 mg).

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo

Análogo al método en el Ejemplo 82, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclopropiltanamina en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺.

Ejemplo 84: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo

Análogo al método en el Ejemplo 82, se sintetizó el compuesto del título usando (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺.

Ejemplo 85: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo

Análogo al método en el Ejemplo 82, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 86: (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo

Análogo al método en el Ejemplo 82, se sintetizó el

compuesto del título usando (2S)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 87: clorhidrato de [1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

Etapa 1- Preparación de [1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

10 Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 2,2-dimetilpropan-1-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de clorhidrato [1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

A una solución de [1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo
20 obtenido en la Etapa 1 (48 mg) en acetato de etilo (3 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (50 µL). La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se secó para dar el compuesto del título (51 mg).

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺.

25 Valor de análisis elemental (para C₂₂H₂₉N₇O₃S•HCl +

1.6 H₂O)

Valor calculado (%) C: 49.22, H: 6.23, N: 18.26

Valor encontrado (%) C: 49.03, H: 6.03, N: 18.35

Ejemplo 88: (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-

5 2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (20 mg) en etanol (1 mL) se agregaron DIPEA (30
10 μ L) y (1R)-1-ciclopropiltanamina (14 μ L), y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15 mg).

15 MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 89: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-
2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-Metoxietilo

Análogo al método en el Ejemplo 88, se sintetizó el
20 compuesto del título usando (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ejemplo 90: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-Metoxietilo
25

Análogo al método en el Ejemplo 88, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 91: (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-Metoxietilo

Análogo al método en el Ejemplo 88, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-3,3-dimetilbutan-2-
10 amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 92: N-(1-{[6-{[(1R)-1-Ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-
15 metoxiacetamida

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 27 (50 mg) en 2-propanol (1 mL) se agregaron DIPEA (60 µL) y
20 (1R)-1-ciclopropiltanamina (49 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C por 3h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (42 mg).

25 MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 93: N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida

Análogo al método en el Ejemplo 92, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 94: {6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

A una solución de ácido 6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 49 (27 mg) en DMF (0.5 mL) se agregaron piperidin-4-ol (16 mg), DIPEA (28 µL) y HATU (62 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se agregó a esto HATU (15 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (16 mg).

MS (m/z): 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 95: [1-({6-[[1-(metoximetil)ciclopropil]metil}(metil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 1-(1-(metoximetil)ciclopropil)-N-metilmetanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 13 en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 96: clorhidrato de (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-Difluoroetilo

Etapa 1- Preparación de (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (20 mg) en etanol (1 mL) se agregaron DIPEA (29 µL) y (1R)-1-ciclopropiltanamina (14 µL), y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14 mg).

MS (m/z): 520 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de clorhidrato de (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo

5 A una solución de (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo obtenido en la Etapa 1 (490 mg) en acetato de etilo se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de
10 etilo 4 M (0.47 mL). La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (455 mg).

MS (m/z): 520 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₃H₂₇F₂N₇O₃S•HCl +
15 2.5 H₂O)

Valor calculado (%) C: 45.96, H: 5.53, N: 16.31

Valor encontrado (%) C: 46.19, H: 5.34, N: 16.08

Ejemplo 97: clorhidrato de (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-Difluoroetilo
20

Análogo al método en el Ejemplo 96 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

25 MS (m/z): 536 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para $C_{24}H_{31}F_2N_7O_3S \cdot HCl +$

1.1 H_2O)

Valor calculado (%) C: 48.70, H: 5.82, N: 16.56

Valor encontrado (%) C: 48.50, H: 5.69, N: 16.49

5 Ejemplo 98: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-Difluoroetilo

Análogo al método en el Ejemplo 96 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando (1S)-1-
10 ciclopropiltanamina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99: (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-Difluoroetilo

15 Análogo al método en el Ejemplo 96 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de
25 Referencia 17 (200 mg) en 1-butanol (1 mL) se agregaron (2R)-

3,3-dimetilbutan-2-amina (131 mg) y DIPEA (0.3 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C por 4 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (183 mg).

MS (m/z): 528 [M+H]⁺.

Ejemplo 101: (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-Metoxietilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (20 mg) en etanol (0.5 mL) se agregaron DIPEA (45 µL) y terc-butilamina (23 µL), y la mezcla se agitó a 130 °C por 4 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.4 mg).

MS (m/z): 502 [M+H]⁺.

Ejemplo 102: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(Dimetilamino)etilo

Análogo al método en el Ejemplo 40, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 52

en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de etilo.

MS (m/z): 543 [M+H]⁺.

Ejemplo 103: (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropyletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-Trifluoroetilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 (15 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (21 µL) y (1R)-1-ciclopropiltanamina (10 µL), y la mezcla se agitó a 90 °C por 3h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5 mg).

MS (m/z): 538 [M+H]⁺.

Ejemplo 104: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-Trifluoroetilo

Análogo al método en el Ejemplo 103, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 554 [M+H]⁺.

Ejemplo 105: N-(1-{[6-(Ciclopentiloxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 43, se sintetizó el compuesto del título usando ciclopentanol en lugar de ciclopropilmetanol.

5 MS (m/z): 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 106: 2-Metoxi-N-(1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida

10 Análogo al método en el Ejemplo 92, se sintetizó el compuesto del título usando pentan-3-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 107: N-(1-{[6-(2-Etilbutoxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

15 Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de 60 % de hidruro de sodio (4 mg) en THF (1.0 mL) se agregaron 2-etilbutan-1-ol (29 µL) y N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (20 mg) en esta secuencia, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua, la solución se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución de 25 bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (16 mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 108: (1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de 60 % de hidruro de sodio (4 mg) en THF (1 mL) se agregaron pentan-
 10 3-ol (29 µL) y (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (20 mg) en esta secuencia, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se agregó 60 % de hidruro de sodio adicional (4 mg) a esto,
 15 y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo
 20 presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15 mg).

MS (m/z): 473 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 109: (1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando pentan-3-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

5 MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 110: N-[1-({6-[(2-Etilbutil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

10 Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando se sintetizó el compuesto del título usando 2-etilbutan-1-amina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 111: N-(1-{[6-(Pentan-3-iloxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 107, se sintetizó el compuesto del título usando pentan-3-ol en lugar de 2-etilbutan-1-ol.

20 MS (m/z): 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 112: [1-({6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

25 Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de N-

metilpentan-3-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 113: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 114: N-(1-{[6-(2-Etilbutoxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida

Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de 60 % de hidruro de sodio (8.0 mg) en THF (1.0 mL) se agregó 2-etilbutan-1-ol (49 mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min. Después, se agregó a esto N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 31 (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la solución se separó por acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (33 mg).

MS (m/z): 485 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 115: N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-Dimetilbutan-2-il](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida obtenido en el
 10 Ejemplo de Referencia 31 (20 mg) en 1-butanol (1 mL) se agregaron DIPEA (50 µL) y clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina obtenido en el Ejemplo de
 15 Referencia 12 (14 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C por 7 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (9 mg).

MS (m/z): 498 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 116: N-[1-({6-[Metil(pentan-3-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida

Análogo al método en el Ejemplo 115, se sintetizó el compuesto del título usando N-
 25 metilpentan-3-amina clorhidrato en lugar de

clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 117: clorhidrato de 1-({6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}amino)ciclopropancarbonitrilo

A una solución de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 (20 mg) en etanol (0.2 mL) se agregaron DIPEA (12 µL) y clorhidrato de 1-amino-ciclopropancarbonitrilo (65 mg), y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (16 mg). A una solución del sólido obtenido (16 mg) en acetato de etilo (0.5 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (16 µL), y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se trituroó con acetato de etilo y hexano, y el polvo se recolectó en un filtro, y se secó para dar el compuesto del título (12 mg).

MS (m/z): 410 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 118: [6-{[(2R)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona

A una solución de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-

il)amino]piperidin-1-il}metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 (10 mg) en 1-butanol (1 mL) se agregaron DIPEA (15 μ L) y (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina (7 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C por 5 h. La solución de reacción se
 5 concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (11 mg).

MS (m/z): 523 [M+H]⁺.

Ejemplo 119: N-[1-({6-[(2-Metoxi-2-
 10 metilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida

Análogo al método en el Ejemplo 115, se sintetizó el compuesto del título usando 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina en lugar de clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

15 MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 120: clorhidrato de (4-Hidroxipiperidin-1-il){6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}metanona

Análogo al método en el Ejemplo 117, se sintetizó
 20 el compuesto del título usando clorhidrato de N-metilpentan-3-amina en lugar de clorhidrato de 1-amino-ciclopropancarbonitrilo.

MS (m/z): 429 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 121: N-(1-{[6-{[(2R)-3-Metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 25

il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida

Análogo al método en el Ejemplo 115, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3-metilbutan-2-amina en lugar de clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

5 MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 122: N-(1-{[6-{[(2R)-3-Metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

10 Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3-metilbutan-2-amina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 123: N-(1-{[6-{[(2S)-3-Metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

15 Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-3-metilbutan-2-amina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 482 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 124: N-(1-{[6-(Pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

25 Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando pentan-3-amina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 125: clorhidrato de [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

5 Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-butan-2-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 458 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₁H₂₇N₇O₃S•HCl)

10 Valor calculado (%) C: 51.06, H: 5.71, N: 19.85

Valor encontrado (%) C: 51.00, H: 5.73, N: 19.74

Rotación específica [α]_D²⁵=2.2° (c=2.00, DMSO)

Ejemplo 126: [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

15

 Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapas 1, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-butan-2-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 458 [M-H]⁺

20 Ejemplo 127: clorhidrato de [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

 Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapas 2, se sintetizó el compuesto del título usando [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo 126 en lugar de (1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo.

5 MS (m/z): 458 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₁H₂₇N₇O₃S•HCl + 0.7 H₂O)

Valor calculado (%) C: 49.79, H: 5.85, N: 19.35

Valor encontrado (%) C: 49.73, H: 5.75, N: 19.44

10 Rotación específica [α]_{D₂₅} = -1.8° (c=2.00, DMSO)

Ejemplo 128: N-[1-({6-[(1-Metilciclopropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida

15 Análogo al método en el Ejemplo 115, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 1-metilciclopropanamina (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, Chemische Berichte, 1986, 119, 3672-3693) en lugar de clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

20 MS (m/z): 454 [M+H]⁺

Ejemplo 129: [6-{[(2R)-3,3-Dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona

25 Análogo al método en el Ejemplo 118, se sintetizó el compuesto del título usando [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona obtenido en el Ejemplo de Referencia 34 en lugar de [6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona.

MS (m/z): 523 [M+H]⁺.

Ejemplo 130: 2-Metil-N-[1-({6-[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (25 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (50 µL) y 2-metilbutan-2-amina (25 mg), y la mezcla se agitó a 120 °C por 1 h. Después, se agregó 2-metilbutan-2-amina adicional (25 mg) a esto, y la mezcla se agitó a 120 °C por 1 h. A la solución de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (12 mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 131: N-[1-({6-[(2S)-Butan-2-ilamino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida

Análogo al método en el Ejemplo 115, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de (2S)-butan-2-amina en lugar de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

5 MS (m/z): 456 [M+H]⁺

Ejemplo 132: clorhidrato de [1-({6-[terc-butil(metil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (50 mg) en NMP (0.1 mL) se agregaron DIPEA (103 µL) y N,2-dimetilpropan-2-amina (31 mg), y la mezcla se agitó a 150 °C por 2 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se purificó por
10 cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (20 mg). A una solución del sólido obtenido (20 mg) en acetato de etilo (2 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (15 µL). La mezcla de reacción se concentró bajo
15 presión reducida para dar el compuesto del título (18 mg).

20 MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 133: {6-[terc-Butil(etil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

Etapa 1- Preparación de (4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}piperidin-1-il){6-[terc-

25

butil(etil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}metanona

A una solución de (4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}piperidin-1-il)[6-cloro-2-

5 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona

obtenido en el Ejemplo de Referencia 30 (150 mg) en etanol (1 mL) se agregaron DIPEA (706 μ L) y terc-butilamina (333 μ L), y la mezcla se agitó en un reactor de microondas a 150 °C por 1 h. Se agregó terc-butilamina adicional (333 μ L) a esto, y la
 10 mezcla se agitó adicionalmente en un reactor de microondas a 150 °C por una hora adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (111 mg). A una solución del sólido obtenido (30 mg) en DMF (0.6 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio
 15 (12 mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. A la mezcla se agregó yodoetano (28 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La
 20 capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (28 mg).

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ : 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.90

MS (m/z): 429 [M+H]⁺.

Ejemplo	134:	(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato	de
25	ciclopropilo		

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 (25 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (19 μ L) y (1S)-1-ciclopropiltanamina (7 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C por 1 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (23 mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 135: (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo

Análogo al método en el Ejemplo 134, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilamina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 136: 2,2-Difluoro-N-(1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-
 2,2-difluoroacetamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 28
 (30 mg) en 2-propanol (2 mL) se agregaron DIPEA (47 μ L) y
 (2R)-3-metilbutan-2-amina (18 mg), y la mezcla se agitó a 80
 5 °C por 3 h. La solución de reacción se concentró bajo presión
 reducida, y el residuo resultante se purificó por
 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
 compuesto del título (32 mg).

MS (m/z): 492 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 137: 3-[1-({6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-2-
 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil)piperidin-4-il]-1,1-dimetilurea

A una solución de 3-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-
 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-
 15 1,1-dimetilurea obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 (20
 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (32 μ L) y 2,2-
 dimetilpropan-1-amina (12 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C
 por 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
 reducida, y el residuo resultante se purificó por
 20 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
 compuesto del título (21 mg).

MS (m/z): 485 [M+H]⁺.

Ejemplo 138: 3-(1-{[6-{[(1R)-1-
 Ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
 25 il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-1,1-dimetilurea

Análogo al método en el Ejemplo 137, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclopropiltanamina en lugar de 2,2-dimetilpropan-1-amina.

MS (m/z): 483 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 139: [1-({6-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de propan-2-ilo

 Análogo al método en el Ejemplo 29, se sintetizó el compuesto del título usando 3-metiloxetan-3-amina clorhidrato
10 en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 140: [1-({6-[(díciclopropilmetil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

15 Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando díciclopropilmetanamina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 141: (1-{[6-phenoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

20

 A una solución de fenol (34 mg) en THF (3 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (6 mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 5 min. Después, se agregó
25 a esto (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo
obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (30 mg) y la mezcla
se agitó a 70 °C durante la noche. A la solución de reacción
se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

5 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía
en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título
(19 mg).

10 MS (m/z): 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 142: 4-{[6-({4-
[(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-
(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
il]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-
b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-
il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia
14 (100 mg) en 2-propanol (2.0 mL) se agregaron DIPEA (144
μL) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (143 mg),
20 y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a
150 °C por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por
cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
compuesto del título (105 mg).

MS (m/z): 585 [M+H]⁺.

Ejemplo 143: diclorhidrato de (1-{[6-(piperidin-4-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

A una solución de 4-{[6-({4-
5 [(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 142 (98 mg) se agregó solución cloruro de hidrógeno-metanol 2 M, y la mezcla se agitó a temperatura
10 ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se trituró con acetato de etilo, y el polvo se recolectó en un filtro, y se secó para dar el compuesto del título (91 mg).

MS (m/z): 485[M-2Cl+H]⁺.

15 Ejemplo 144: [1-({6-[(1-cianociclopropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 142, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 1-
20 aminociclopropancarbonitrilo en lugar de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

MS (m/z): 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 145: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-
25 7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de

metilo

Bajo atmósfera de argón, a una solución de (1-{[6-cloro-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el
 5 Ejemplo de Referencia 35 (15 mg) en 2-propanol (1 mL) se agregaron TEA (19 µL) y (1S)-1-ciclopropiltanamina (6 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de
 10 sílice para dar el compuesto del título (16 mg).

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 146: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

15 Análogo al método en el Ejemplo 145, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 147: (3S)-3-{[6-({4-[(metoxycarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]amino}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Análogo al método en el Ejemplo 142, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilo del ácido (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxílico en lugar de 4-aminopiperidin-1-

carboxilato de terc-butilo.

MS (m/z): 571 [M+H]⁺.

Ejemplo 148: (3R)-3-{[6-({4-
 [(metoxycarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-
 5 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il]amino}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Análogo al método en el Ejemplo 142, se sintetizó el compuesto del título usando ácido (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxílico de terc-butilo en lugar de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

MS (m/z): 571 [M+H]⁺.

Ejemplo 149: diclorhidrato de [1-({2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilamino]pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

15 Análogo al método en el Ejemplo 143, se sintetizó el compuesto del título usando (3S)-3-{[6-({4-[(metoxycarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]amino}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en
 20 el Ejemplo 147.

MS (m/z): 471[M-2Cl-H]⁺.

Ejemplo 150: diclorhidrato de [1-({2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

25 Análogo al método en el Ejemplo 143, se sintetizó

el compuesto del título usando terc-butilo (3R)-3-{{6-({4-
 [(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-
 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}amino}pirrolidin-1-carboxilato obtenido en el Ejemplo 148.

5 MS (m/z): 471[M-2Cl-H]⁺.

Ejemplo 151: (1-{{6-{{(3R)-1-metilpirrolidin-3-
 il}amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

A una solución de diclorhidrato de [1-({2-
 10 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[(3R)-pirrolidin-3-
 ilamino]pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato
 metilo obtenido en el Ejemplo 150 (20 mg) en metanol (0.2 mL)
 se agregaron complejo 2-picolin borano (40 mg), 37 % de
 solución acuosa de formaldehído (30 µL) y ácido acético (20
 15 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
 noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en
 columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7
 mg).

MS (m/z): 485 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 152: (1-{{6-{{(3R)-1-acetilpirrolidin-3-
 il}amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

A una solución de diclorhidrato de [1-({2-
 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[(3R)-pirrolidin-3-
 25 ilamino]pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de

metilo obtenido en el Ejemplo 150 (20 mg) en THF (0.5 mL) se agregaron trietilamina (51 μ L) y cloruro de acetilo (26 μ L) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se
 5 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (8 mg).

MS (m/z): 513 [M+H]⁺.

Ejemplo 153: [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo
 10

Análogo al método en el Ejemplo 145, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-butan-2-amina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 154: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-etoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo
 15

Bajo atmósfera de argón, (1-{[6-cloro-5-etoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el
 20 Ejemplo de Referencia 36 (10 mg) en 2-propanol (1 mL) se agregaron TEA (12 μ L) y (1S)-1-ciclopropiltanamina (4 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La solución de
 25 reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5 mg).

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 155: (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-etoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 154, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 156: (1-{[2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

15 A una solución de piridin-3-ol (34 mg) en DMF (1.5 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (9.0 mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 5 min. Después, se agregó a esto (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia

20 14 (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (23 mg).

25 MS (m/z): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 157: N-(1-{[6-(2-etilpiperidin-1-il)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (15 mg) en 1-butanol (1 mL) se agregaron DIPEA (151 μ L) y 2-etilpiperidin (79 mg), y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 170 °C por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (18 mg).

MS (m/z): 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 158: (1-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-4-carbonilpiperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 2,2,2-trifluoroetan-1-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 159: N-1-[2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[(tiofen-2-il)metil]aminopirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando tiofen-2-ilmetanamina en

lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 160: N-1-[6-[(furan-2-il)metil]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando furan-2-ilmetanamina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 492 [M+H]⁺.

Ejemplo 161: 1-[6-[(1R)-1-ciclohexiletal]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclohexiletan-1-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺.

Ejemplo 162: 1-[2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[1-(piridin-4-il)etil]aminopirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 1-(piridin-4-il)etan-1-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 163: (1-6-[(2-ciclopropiletal)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

carbonilpiperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 2-ciclopropiltanamina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

5 MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 164: 3-([6-4-
[(metoxycarbonil)amino]piperidin-1-carbonil-2-(Pirazol[5,1-
b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]oximetil)azetidin-1-
carboxilato de terc-butilo

10 Análogo al método en el Ejemplo 64, se sintetizó el compuesto del título usando 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3,3-dimetilbutan-2-ol.

MS (m/z): 572 [M+H]⁺.

Ejemplo 165: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino-
15 2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
carbonil]piperidin-4-il ciclobutancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de ciclobutancarbonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

20 MS (m/z): 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 166: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino-
2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
carbonil]piperidin-4-ilciclopentancarboxamida

25 Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de

ciclopentancarbonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 167: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclohexanocarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 168: N-(1-6-[(trans-4-hidroxíciclohexil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando trans-4-aminociclohexan-1-ol en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 169: N-1-[6-[(1R)-1-ciclohexiletíl]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclohexiletan-1-amina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 170: N-1-[2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[1-(piridin-4-il)etil]aminopirimidin-4-

carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando 1-(4-piridil)etanamina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

5 MS (m/z): 517 [M+H]⁺.

Ejemplo 171: 4-[6-4-
[(ciclopropancarbonil)amino]piperidin-1-carbonil-2-
(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
il]aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 595 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 172: N-(1-6-[(oxan-4-il)amino]-2-
(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
carbonilpiperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando tetrahigotairan-2-amina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

20 MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 173: N-(1-6-[(oxetan-3-il)amino]-2-
(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
carbonilpiperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

25 Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando oxetan-3-amina en lugar de (2R)-

3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 174: (1-6-[(3-ciclopropil-2,2-dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

5 il)pirimidin-4-carbonilpiperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 3-ciclopropil-2,2-dimetilpropan-1-amina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

10 MS (m/z): 512 [M+H]⁺.

Ejemplo 175: 1-[6-([1-(metansulfonil)piperidin-4-il]metilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

Etapa 1 - Preparación de 4-([6-4-
15 [(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-carbonil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando 4-
20 (aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina. MS (m/z): 599 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de 1-[6-([1-(metansulfonil)piperidin-4-il]metilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-
25 ilcarbamato de metilo

A una solución de 4-([6-4-
 [(metoxycarbonil)amino]piperidin-1-carbonil-2-(Pirazol[5,1-
 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]aminometil)piperidin-1-
 carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 (115 mg) se
 5 agregó solución cloruro de hidrógeno-metanol 2 M (2 mL), y la
 mezcla se agitó a 40 °C por 5 h. La solución de reacción se
 concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se
 lavó con éter, se recolectó en un filtro, y se secó para dar
 un compuesto sólido (105 mg). El compuesto sólido obtenido
 10 (25 mg) se suspendió en diclorometano, y DIPEA (38 µL) y
 cloruro de metansulfonilo (8 mg) se agregaron, y la mezcla se
 agitó bajo el enfriamiento con hielo por 15 min. La mezcla de
 reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de
 sílice para dar el compuesto del título (17 mg).

15 MS (m/z): 577 [M+H]⁺.

Ejemplo 176: N-1-[6-[(1R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-
 il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el
 20 compuesto del título usando clorhidrato de norbornen-2-amina
 en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 506 [M+H]⁺.

Ejemplo 177: (1-6-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]-
 2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 25 carbonil]piperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando cis-4-aminociclohexanol en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 178: (1-6-[(trans-4-hidroxíciclohexil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonilpiperidin-4-il)carbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando trans-4-aminociclohexanol en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 179: 1-[6-(ciclopentilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

15 Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando ciclopentanamina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 180: 1-[6-(ciclohexilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 24 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando ciclohexanamina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

25 MS (m/z): 584 [M+H]⁺.

Ejemplo 181: diclorhidrato de N-(1-6-[(piperidin-4-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonilpiperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de 4-[6-4-
5 [(ciclopropancarbonil)amino]piperidin-1-carbonil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 171 (55 mg) se agregó solución cloruro de hidrógeno-metanol 2 M (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura
10 ambiente por 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se trituroó con éter dietílico, se recolectó en un filtro, y se secó para dar el compuesto del título (52 mg).

MS (m/z): 495[M-2Cl-H]⁺.

15 Ejemplo 182: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclohexanocarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 40, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de N-(piperidin-4-il)ciclohexanocarboxamida en lugar de piperidin-4-ilcarbamato
20 de etilo.

MS (m/z): 538 [M+H]⁺.

Ejemplo 183: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilbenzamida
25

Análogo al método en el Ejemplo 40, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de N-(4-piperidil)benzamida en lugar de piperidin-4-ilcarbamato de etilo.

5 MS (m/z): 532 [M+H]⁺.

Ejemplo 184: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-il-2-metilbenzamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se
10 sintetizó el compuesto del título usando 2-metilcloruro de benzoilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 185: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
15 carbonil]piperidin-4-ilpiperidin-2-carboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de cloruro de piperidin-2-carbonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

20 MS (m/z): 517 [M+H]⁺.

Ejemplo 186: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-il-2-metoxibenzamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se
25 sintetizó el compuesto del título usando 2-metoxicloruro de

benzoilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 187: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino-
2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
5 carbonil]piperidin-4-ilpiperidin-4-carboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-carbonil cloruro de en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 517 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 188: N-(1-6-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonilpiperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

Bajo atmósfera de argón, a una solución de N-(1-
{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
15 il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (30 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 en 2-propanol (2 mL) se agregaron DIPEA (48 µL) y 1-(4-amino-1-piperidil)etanona (15 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C por 1h. Se agregó adicionalmente NMP (0.5 mL), y la mezcla se agitó a 120 °C
20 por 2h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto sólido 1 (30 mg).

MS (m/z): 537 [M+H]⁺.

Ejemplo 189: N-1-[6-[1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

N-(1-6-[(piperidin-4-il)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonilpiperidin-4-il)ciclopropancarboxamida-diclorhidrato (20 mg) obtenido en el Ejemplo 181 se suspendió en diclorometano (2 mL), y DIPEA (30 µL) y cloruro de metansulfonilo (6 mg) se agregaron, y la mezcla se agitó bajo el enfriamiento con hielo por 15 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (12 mg).

MS (m/z): 573 [M+H]⁺.

Ejemplo 190: N-1-[6-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilpentanamida

Análogo al método en el Ejemplo 30 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de valeroilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 191: N-1-[6-[(3R)-1-(cianoacetil)pirrolidin-3-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

Bajo atmósfera de argón, a una solución de terc-butil-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato (500 mg) en THF (5 mL) se agregaron cianoacetato de etilo (607 mg) y (1,8-

diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (204 mg), y la mezcla se agitó a
 40 °C por 2h. La solución de reacción se diluyó con acetato de
 etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio
 acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con acetato de
 5 etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato
 de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida.
 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna
 de gel de sílice para dar un compuesto sólido 1 (530 mg). El
 compuesto sólido obtenido 1 (530 mg) se disolvió en solución
 10 ácido clorhídrico-metanol 2M (8 mL), y la mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Et₂O a la
 mezcla de reacción, y lo precipitado resultante se recolectó
 por filtración y se secó para dar un compuesto sólido 2 (331
 mg). Se agregaron DIPEA (48 µL) y el compuesto sólido anterior
 15 2 (26 mg) a N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
 il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4
 il)ciclopropancarboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia
 15 (30 mg) en NMP (1 mL), y la mezcla se agitó 120 °C por 3h.
 La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se
 20 separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso
 saturado, se lavó con salmuera saturada, y la capa acuosa se
 extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se
 secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron
 bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (22 mg).

MS (m/z): 548 [M+H]⁺.

Ejemplo 192: 4-([6-4-
5 [(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-carbonil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]aminometil)piperidin-1-carboxilato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 175 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de metansulfonilo.

MS (m/z): 557 [M+H]⁺.

Ejemplo 193: N-1-[6-[1-(propan-2-sulfonil)piperidin-4-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

15 Análogo al método en el Ejemplo 189, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de propan-2-sulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo.

MS (m/z): 601 [M+H]⁺.

Ejemplo 194: 4-[6-4-
20 [(ciclopropancarbonil)amino]piperidin-1-carbonil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]aminopiperidin-1-carboxilato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 189, se sintetizó el compuesto del título usando cloroformiato de metilo en lugar de
25 cloruro de metansulfonilo.

MS (m/z): 553 [M+H]⁺.

Ejemplo 195: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilheptanamida

5 Etapa 1- Preparación de (4-Aminopiperidin-1-il)[6-
 {[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-
 b][1,3]tiazol-7-il) pirimidin-4-il]metanona

El (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-
 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 10 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo obtenido en
 el Ejemplo 100 (305 mg) en diclorometano (1 mL) se agregó TFA
 (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h. La
 solución de reacción se diluyó con cloroformo, se neutralizó
 con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa
 15 acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. Las capas
 orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de
 sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio
 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo
 resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de
 20 sílice para dar el compuesto del título (180 mg).

MS (m/z): 428 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de N-1-[6-[(2R)-3,3-
 dimetilbutan-2-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
 il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilheptanamida

25 (4-Aminopiperidin-1-il)[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-

il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il) pirimidin-4-il]metanona obtenido en la Etapa 1 (10 mg) en diclorometano (1 mL) se agregaron DIPEA (16 μ L) y cloruro de heptanoilo (4mg) bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (18 mg).

MS (m/z): 540 [M+H]⁺.

Ejemplo 196: 2-Cloro-N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilbenzamida

Análogo al método en el Ejemplo 195 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 2-clorocloruro de benzoilo en lugar de cloruro de heptanoilo.

MS (m/z): 566, 568 [M+H]⁺.

Ejemplo 197: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-il-4-fluorobenzamida

Análogo al método en el Ejemplo 195 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 4-fluorocloruro de benzoilo en lugar de cloruro de heptanoilo.

MS (m/z): 550 [M+H]⁺

Ejemplo 198: Metil (1-6-[(1-propanoilpiperidin-4-il]amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-il)carbamato

A una solución de diclorhidrato (1-{[6-(piperidin-4-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo 143 (15 mg) en THF (0.5 mL) se agregaron TEA (38 µL) y
 5 cloruro de propionilo (17 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica
 10 combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (9 mg).

MS (m/z): 541 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 199: (1-{[6-{[1-(cianoacetil)piperidin-4-il]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

A una solución de diclorhidrato (1-{[6-(piperidin-4-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo obtenido en el
 20 Ejemplo 143 (15 mg) en DMF (0.5 mL) se agregaron ácido cianoacético (5 mg), DIPEA (14 µL) y HATU (15 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando
 25 solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa

acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar
 5 el compuesto del título (3 mg).

MS (m/z): 552 [M+H]⁺.

Ejemplo 200: 1-[6-[1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

10 Análogo al método en el Ejemplo 198, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de metansulfonilo en lugar de cloruro de propionilo.

MS (m/z): 563 [M+H]⁺

Ejemplo 201: 1-[6-[(3R)-1-(cianoacetil)pirrolidin-3-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

Análogo al método en el Ejemplo 191, se sintetizó el compuesto del título usando (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo en lugar de N-(1-{[6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

MS (m/z): 538 [M+H]⁺.

Ejemplo 202: N-1-[6-[(3R)-1-(cianoacetil)pirrolidin-3-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

carbonil]piperidin-4-ilpropanamida

Análogo al método en el Ejemplo 191, se sintetizó el compuesto del título usando N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

5 il)propanamida en lugar de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

MS (m/z): 536 [M+H]⁺.

Ejemplo 203: 1-[6-[(3R)-1-(cianoacetil)pirrolidin-3-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de etilo

Análogo al método en el Ejemplo 191, se sintetizó el compuesto del título usando (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo en lugar de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 552 [M+H]⁺.

Ejemplo 204: N-1-[6-[(3S)-1-(cianoacetil)pirrolidin-3-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilciclopropancarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 191, se sintetizó el compuesto del título usando N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo en lugar de N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato terc-butilo.

25 MS (m/z): 548 [M+H]⁺.

Ejemplo 205: 1-[6-[(3R)-1-

(ciclopropancarbonil)pirrolidin-3-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

5 Análogo al método en el Ejemplo 152, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de ciclopropancarbonilo en lugar de cloruro de acetilo.

MS (m/z): 539 [M+H]⁺.

Ejemplo 206: 1-[6-[(3R)-1-

10 (ciclobutancarbonil)pirrolidin-3-il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

 Análogo al método en el Ejemplo 152, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de ciclobutancarbonilo en
15 lugar de cloruro de acetilo.

MS (m/z): 553 [M+H]⁺.

Ejemplo 207: 1-[6-[(3R)-1-butanoyl]pirrolidin-3-

il]amino-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carbonil]piperidin-4-ilcarbamato de metilo

20 Análogo al método en el Ejemplo 152, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de butirilo en lugar de cloruro de acetilo.

MS (m/z): 541 [M+H]⁺.

Ejemplo de Prueba 1: Efecto inhibidor de tirosina

25 cinasa JAK

1. Preparación del compuesto de prueba

El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 10 mM y se diluyó adicionalmente con DMSO a las concentraciones de 1000, 100, 10, 1, 0.1 y 0.01 μM ,
5 respectivamente. Para JAK1, se usaron estas soluciones del compuesto de prueba en las seis concentraciones 10 mM, 1000 μM , 100 μM , 10 μM , 1 μM y 0.1 μM . Para JAK2 y JAK3, se usaron estas soluciones del compuesto de prueba en las seis concentraciones 1000 μM , 100 μM , 10 μM , 1 μM , 0.1 μM y 0.01 μM . Las soluciones
10 del compuesto de prueba se diluyeron adicionalmente a 2 veces con un amortiguador de ensayo para obtener una solución de muestra. Se usaron Tris-HCl 15 mM (pH7.5), 0.01 (v/v) % de Tween-20 y ditiotreitól 1 mM como amortiguador de ensayo. Se diluyó el DMSO a 20 veces con el amortiguador de ensayo y se
15 usó como un control negativo.

2. Actividad inhibidora de tirosina cinasa JAK en la presencia de ATP 1 mM.

La actividad se determinó por el método de ELISA. Cada una de las soluciones de muestra se agregaron a la placa
20 de 96 pocillos recubiertas con estreptavidina (Placa de Tira DELFIA 8 x 12 pocillo, PerkinElmer) a 10 μL /pocillo ($n=2$). Una solución del sustrato que contiene el sustrato de péptido biotinilado (1250 nM para JAK1, 625 nM para JAK2 y JAK3), ATP 2.5 mM (concentración final 1 mM), MgCl_2 25 mM, Tris-HCl 15 mM
25 (pH 7.5), 0.01 (v/v) % de Tween-20 y 1 mM ditiotreitól, se

agregó a la placa a 20 μ L/pocillo. Finalmente, tirosina cinasa JAK (Carna Biosciences, Inc.), la cual fue previamente diluida con el amortiguador de ensayo a 7.5 nM para JAK1 y 0.75 nM para JAK2 y JAK3, se agregó a la placa a 20 μ L/pocillo, y la placa se incubó a 30 °C por 1 h. La placa se lavó cuatro veces con el amortiguador (Tris-HCl 50 mM (pH 7.5), NaCl 150 mM, 0.02 (v/v) % de Tween-20). Se agregó un amortiguador de bloqueo (0.1 % de Albúmina de Suero de Bovino, Tris-HCl 50 mM (pH 7.5), NaCl 150 mM, 0.02 (v/v) % de Tween-20) se agregó a la placa a 150 μ L/pocillo y la placa se bloqueó a 30 °C por 1 h. El amortiguador de bloqueo se removió, y se agregó un anticuerpo de tirosina anti-fosforilada etiquetada con peroxidasa de rábano picante (BD Biosciences, Inc.) (diluido 10000 veces con el amortiguador de bloqueo) a la placa a 100 μ L/pocillo, y la placa se incubó a 30 °C por 30 min. La placa se lavó con el amortiguador de lavado cuatro veces, y se agregó la solución 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (Nacalai Tesque) a la placa a 100 μ L/pocillo para desarrollar el color por 10 minutos. A la placa se agregó ácido sulfúrico 0.1 M a 100 μ L/pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm usando un lector de microplaca (BIO-RAD).

3. Análisis de los resultados

Se realizó el análisis de regresión no lineal usando el sistema SAS (SAS Institute Inc.) para la absorbancia como se

midió, y se calculó la concentración del compuesto de prueba que resultó en 50% de inhibición de la actividad de tirosina cinasa respectiva (IC_{50}). Los resultados se muestran en las siguientes tablas 1 a 6.

5

Tabla 1

10

15

20

25

Compuesto de Prueba (Ejemplo)	Actividad Inhibidora de JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK3 (IC ₅₀ :nM)
1	52	3400	3400
2	570	2100	2700
3	62	1400	3200
4	210	730	3000
5	130	2500	1400
6	240	1800	2800
7	69	>10000	2700
8	52	2400	3800
9	19	960	2000
11	21	2500	4800
12	120	2200	1800
13	400	2400	1600
14	69	1700	1500
15	110	2500	7200
16	53	2200	2200
17	230	5100	5800
18	310	2300	1700
19	710	4400	6500
20	1400	4700	4200
21	230	2200	>10000
22	130	800	3700
23	860	870	3300
24	290	1500	4200
25	200	800	2000
26	75	2100	2100
27	140	2500	4300
28	120	2100	>10000
29	140	1200	3000
30	110	1400	>10000

Tabla 2

	Compuesto de Prueba (Ejemplo)	Actividad Inhibidora de JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK3 (IC ₅₀ :nM)
5	32	380	1800	>10000
	33	130	1700	1700
	34	350	1900	3000
	35	270	2400	>10000
	36	86	620	>10000
10	37	240	1600	>10000
	38	260	1200	>10000
	39	140	1300	2900
	41	96	2700	>10000
	43	130	>10000	>10000
	44	66	1300	>10000
	45	310	5700	>10000
	46	170	1600	7200
	48	150	>10000	>10000
	50	150	2000	2500
15	52	180	9300	>10000
	55	140	>10000	>10000
	56	940	7300	>10000
	58	400	2900	>10000
	59	140	3900	5600
	60	72	5400	6100
	61	540	>10000	9400
20	62	10	1000	1100
	63	180	7300	10000
	64	260	3100	>10000
	65	130	3100	10000
	66	110	620	2400
	67	25	680	1900
	68	73	790	2100
25	69	810	3500	5700

Tabla 3

	Compuesto de Prueba (Ejemplo)	Actividad Inhibidora de JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK3 (IC ₅₀ :nM)
5	71	200	3700	4000
	72	310	6100	5900
	73	73	3200	2200
	74	95	3100	2600
	75	150	930	4800
10	77	980	3200	>10000
	78	4100	>10000	>10000
	79	870	3300	>10000
	80	110	820	2300
	81	1600	2200	3300
	82	58	9700	5800
	85	330	2200	2300
	87	250	1600	9500
	88	190	1000	4100
	90	620	1200	1800
15	93	40	1200	1000
	94	1900	2200	5400
	96	250	1000	2200
	97	210	1300	2700
	98	37	1400	1400
	99	19	790	2600
	100	140	3000	3400
	101	98	1800	3100
	102	24	1300	1700
	103	140	2400	5900
20	104	200	3000	3400
	106	600	1300	2800
	107	200	3500	1600
	108	200	2500	>10000
25	109	190	1800	2400

Tabla 4

	Compuesto de Prueba (Ejemplo)	Actividad Inhibidora de JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK3 (IC ₅₀ :nM)
5	110	78	880	>10000
	111	120	2400	>10000
	112	350	3500	2900
	114	360	1200	2700
	116	210	1900	3800
10	117	1400	>10000	5700
	119	670	4200	>10000
	120	870	3000	3400
	123	260	1400	1600
	124	220	1700	2200
	125	210	4700	>10000
	126	820	>10000	>10000
	127	590	>10000	>10000
	128	760	8500	>10000
	131	310	2200	4700
15	132	790	>10000	>10000
	133	2900	>10000	>10000
	135	68	2400	3700
	136	490	1400	3500
	137	640	1400	4200
	138	650	2000	4300
	139	43	2900	2100
	140	280	770	340
20	141	1100	>10000	>10000
	142	1200	>10000	>10000
	143	1900	>10000	>10000
	144	480	>10000	6600
	145	270	1200	1400
	146	270	1600	1400
	147	2600	>10000	>10000
25				

Tabla 5

	Compuesto de Prueba (Ejemplo)	Actividad Inhibidora de JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK3 (IC ₅₀ :nM)
5	148	1600	>10000	>10000
	149	1000	>10000	>10000
	150	5200	>10000	>10000
	151	2600	>10000	>10000
	152	2300	>10000	>10000
10	153	210	7200	9000
	154	180	5300	3100
	155	24	4600	1400
	156	820	>10000	10000
	157	310	5100	>10000
	158	1300	>10000	>10000
	159	2600	>10000	>10000
	160	980	>10000	>10000
	161	47	>10000	>10000
	162	1100	>10000	>10000
15	163	450	>10000	5600
	164	2600	>10000	>10000
	165	40	>10000	1200
	166	280	10000	1300
	167	230	9500	1100
	168	1200	>10000	3200
	169	160	6400	2100
	170	1600	>10000	>10000
20	171	850	>10000	>10000
	172	320	>10000	>10000
	173	3400	>10000	>10000
	174	300	>10000	5600
	175	96	>10000	>10000
	176	78	4400	4600
25	177	300	>10000	>10000

Tabla 6

	Compuesto de Prueba (Ejemplo)	Actividad Inhibidora de JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Actividad Inhibidora de JAK3 (IC ₅₀ :nM)
5	178	510	>10000	9500
	179	320	>10000	>10000
	180	560	>10000	>10000
	181	860	>10000	>10000
	182	88	5400	1700
10	183	87	>10000	1200
	184	62	>10000	470
	185	190	>10000	810
	186	81	>10000	580
	187	68	2100	1800
15	188	1300	>10000	>10000
	189	1100	>10000	>10000
	190	65	6600	1000
	191	52	>10000	>10000
	192	690	>10000	>10000
20	193	470	>10000	>10000
	194	260	>10000	>10000
	195	310	9000	4900
	196	110	9100	7300
	197	120	8200	3800
25	198	1500	>10000	>10000
	199	2800	>10000	>10000
	200	2400	>10000	>10000
	201	120	>10000	>10000
	202	300	>10000	>10000
	203	70	>10000	>10000
	204	2700	>10000	>10000
	205	850	>10000	>10000
	206	940	>10000	>10000
	207	410	>10000	>10000

Compuesto de Prueba 2: Efecto inhibidor en modelo
inflamatorio de las vías respiratorias inducido por
Aspergillus

Extractos de *Aspergillus fumigatus* (Greer
5 laboratories, Inc.) se ajustaron a 400 µg/mL con PBS.
Las soluciones de *Aspergillus fumigatus* de este modo
preparadas se administraron a ratones como gotas
nasales (50 µL) en el Día 0, Día 1, Día 7 y Día 8. La
gota nasal se administró una hora después de la
10 administración de los compuestos de prueba en la
mañana. El compuesto de prueba se administró dos
veces en la mañana y en la tarde del Día 0 hasta el
Día 9. El compuesto de prueba se suspendió en 0.5 %
de metilcelulosa a 10 mg/mL, y se administró
15 oralmente a la dosificación de 10 mL/kg. El fluido
del lavado broncoalveolar (BALF) se recolectó al Día
10, y el conteo de células blancas de la sangre total
en BALF se midió usando Celltac (NIHON KOHDEN). La
relación de eosinófilos en las células blancas de la
20 sangre totales se calculó usando ADVIA 120 (Siemens
Healthcare Diagnostics), y la relación se multiplicó
por el conteo de células blancas de la sangre total
para determinar el conteo de eosinófilos en BALF. La
velocidad de inhibición del compuesto de prueba se
25 determinó, asumiendo la velocidad inhibidora en el

tratamiento con el extracto de *Aspergillus fumigatus* y 0.5 % de metilcelulosa como 0% y la velocidad inhibidora en el tratamiento sin extracto de *Aspergillus fumigatus*, pero con 0.5 % de metilcelulosa como 100%. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

10

15

20

25

5

10

15

20

25

Compuesto de Prueba (Ejemplo)	Velocidad de inhibición en el conteo de eosinófilos invasivos en BALF (%)
1	4 3
1 6	3 3
2 0	6 1
2 1	4 7
2 2	5 7
2 3	3 1
2 4	3 5
2 5	3 0
2 6	5 8
2 7	6 2
2 8	5 2
3 3	3 7
4 1	5 1
5 8	3 7
6 2	3 6
7 3	6 4
7 4	3 4
8 1	4 3
8 7	2 4
9 6	5 1
9 7	4 3
1 2 5	3 5
1 2 6	5 7
1 2 7	3 8

Como se puede ver en la Tabla 7, los compuestos de la invención tienen un efecto significativo en este modelo de inflamación *in vivo*.

5 Usando los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 6, se condujeron las siguientes pruebas (Ejemplos de Prueba 3 y 4).

Ejemplo de Prueba 3: Efecto inhibidor en la fosforilación STAT6 estimulada con IL-4

1. Preparación del compuesto de prueba

10 El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 10 mM, y se diluyó adicionalmente con DMSO a las concentraciones de 300 y 100 μ M. La solución se diluyó adicionalmente con medio RPMI 1640 a 100 veces para obtener una solución de muestra. También el DMSO se diluyó a 100 veces con medio RPMI 1640 y se usó como un control negativo.

15 2. Actividad de STAT6 fosforilado

La solución de muestra o la solución de control negativo (50 μ L) se mezcló con una solución de células DND39 (400 μ L) (Número de células: 10^5 células) y se sacudió a 37 °C por 30 min. 50 μ L de Interleucina-4 (10 ng/mL) se agregaron como un estimulante, y la mezcla se sacudió por 15 min. 500 μ L de amortiguador de fijación (BD Biosciences, Inc.) se agregaron a la mezcla y la mezcla se sacudió por 10 min para detener la reacción. Después se centrifugó y removió el sobrenadante, 500 μ L de un agente permeabilizante de membrana
20 amortiguador Perm III (BD Biosciences, Inc.) se agregó a la
25

pelotilla, y se incubó a 4 °C por 30 min. Después se lavó dos veces con un amortiguador de mancha (BD Biosciences, Inc.), se agregó Anti-Stat 6 de Ratón Alexa Fluor 646 (pY641) (BD Biosciences, Inc.), e incubó en un lugar oscuro frío por 30 min. La solución de célula obtenida se sometió a un citómetro de flujo. La actividad de inhibición del compuesto de prueba se calculó, asumiendo el valor GEOMEAN de la intensidad de fluorescencia del grupo de control negativo estimulado con interleucina-4 como la velocidad inhibidora de 0% y el valor GEOMEAN de la intensidad de fluorescencia del grupo de control negativo no estimulado como la velocidad inhibidora de 100 %. A partir de los resultados, se confirma que los compuestos de prueba suprimen la señalización de IL-4.

Ejemplo de Prueba 4: Efecto inhibidor en la fosforilación de STAT5 estimulada con IL-7

1. Preparación del compuesto de prueba

El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 10 mM y se diluyó adicionalmente con medio RPMI 1640 a 100 veces para preparar una solución de muestra. También, se diluyó DMSO con medio RPMI 1640 a 100 veces y se usó como un control negativo.

2. Actividad de STAT5 fosforilado

A 100 µL de sangre humana fresca se agregaron 10 µL de la solución de muestra o la solución de control negativo,

y se sacudió a 37 °C por 30 min. 10 µL de interleucina-7 (100 ng/mL) se agregaron como un estimulante, y la mezcla se sacudió por 15 min. 1.4 mL de amortiguador Lyse/fijo (BD Biosciences, Inc.), el cual se diluyó a 5 veces por agua destilada, se agregó al sistema de reacción. La mezcla se sacudió por 10 min, y se centrifugó para separar las células. Después de remover el sobrenadante, se agregaron 1 mL de PBS a la pelletilla. Después se centrifugó para remover el PBS, se agregaron 500 µL de amortiguador Perm III (BD Biosciences, Inc.), y se incubó a 4 °C por 30 min. Después de lavar dos veces con amortiguador de mancha (BD Biosciences, Inc.), se agregó anticuerpo anti-Stat5 de ratón Alexa Fluor 647 (pY694) (BD Biosciences, Inc.), y se incubó en un lugar oscuro frío por 30 min. La solución de célula obtenida se sometió a un citómetro de flujo. Se calculó la actividad de inhibición del compuesto de prueba, asumiendo el valor GEOMEAN de la intensidad de fluorescencia del grupo de control negativo estimulado con IL-7 como la velocidad inhibidora de 0 % y el valor GEOMEAN de la intensidad de fluorescencia del grupo de control negativo no estimulado como la velocidad inhibidora de 100%. A partir del resultado, se confirmó que los compuestos de prueba suprimen la señalización IL-7.

Como se muestra en los Ejemplos de Prueba 1 a 4, el compuesto de la invención mostró actividad inhibidora de JAK1,

y de este modo, es efectivo en el modelo de inflamación *in vivo*.

Ejemplo de Formulación 1

Tableta (tableta oral)

5 En una tableta de 80 mg de la formulación:

Compuesto del Ejemplo 1	5.0mg
Almidón de Maíz	46.6mg
Celulosa cristalina	24.0mg
Metilcelulosa	4.0mg
10 Estearato de magnesio	0.4mg

De conformidad con un método convencional, un polvo mezclado de los componentes se tableteó para formar una tableta oral.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15 En vista del hecho de que el compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable presenta actividad inhibidora de JAK1, es útil como un agente terapéutico para una enfermedad autoinmune (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil,

20 Enfermedad de Castleman, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Behçet, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo 1, nefropatía por inmunoglobulina, enfermedades tiroideas autoinmunes,

25 psoriasis, escleroderma, nefritis por lupus, ojo seco,

vasculitis (por ejemplo, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis y granulomatosis eosinofílica con poliangiitis), dermatomiositis, polimiositis, y neuromielitis 5 óptica)), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, prurito, alergias pro alimentos, asma bronquial, neumonía eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, sinusitis crónica, sinusitis eosinofílica, pólipo nasal, 10 conjuntivitis alérgica, osteoartritis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Buerger, poliarteritis nodosa y vasculitis por IgA), enfermedades proliferativas (por ejemplo, cánceres sólidos, cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, enfermedades 15 mieloproliferativas, mieloma múltiple, fibrosis pulmonar y eosinofilia), pérdida auditiva súbita, nefropatía diabética, alopecia areata, rechazo al trasplante de médula ósea o rechazo al trasplante de órgano.

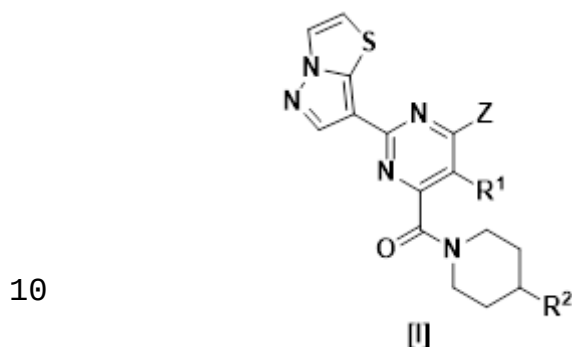
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirazolotiazol, caracterizado porque es representado por la fórmula [I]:

5 Fórmula 1



en donde,

R¹ es hidrógeno, alquilo o alcoxí;

Z es -OR³ o -NR⁴R⁵;

15 en la cual

R³ es alquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

20 R⁵ es alquilo, cicloalquilo o grupo heterocíclico saturado,

tal alquilo y cicloalquilo en R⁵ es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (6):

(1) hidroxí,

25 (2) alcoxí, y difluoroalcoxí,

(3) cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con (difluoroalcoxi)alquilo, y cicloalquilo sustituido con alcoxialquilo,

(4) grupo heterocíclico saturado opcionalmente
5 sustituido con (difluoroalcoxi)alquilo,

(5) arilo, arilo sustituido con halógeno, y arilo sustituido con alcoxi, y

(6) nitrilo, y

tal grupo heterocíclico saturado en R⁵ es
10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir de los siguientes (1) a (3):

(1) alquilo,

(2) alquilcarbonilo, y

(3) alcoxicarbonilo;

15 R² es hidroxí o -NHR⁸,
en la cual

R⁸ es heteroarilo, heteroarilo sustituido con halógeno, heteroarilo sustituido con alquilo, -COL¹, -COOL² o -SO₂L³,

20 tal L¹ es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (5):

(1) alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, y alquilo sustituido con alcoxi

(2) cicloalquilo,

25 (3) arilo,

(4) heteroarilo, y

(5) dialquilamino, y cicloalquilamino,

tal L^2 es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (3):

5 (1) alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, y alquilo sustituido con alcoxi,

(2) cicloalquilo, y

(3) dialquilaminoalquilo, y

tal L^3 es alquilo o cicloalquilo,

10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

2. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, caracterizado porque R^1 es
15 hidrógeno.

3. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 2 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, caracterizado porque

Z es $-NR^4R^5$;

20 en la cual

R^4 es hidrógeno,

R^5 es alquilo o cicloalquilo,

tal alquilo y cicloalquilo in R^5 son opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado a partir del grupo que
25 consiste de los siguientes (1) a (3):

(1) hidroxí,

(2) alcoxi, y

(3) cicloalquilo,

R^2 es hidroxí o $-NHR^8$,

5 R^8 es heteroarilo, heteroarilo sustituido con halógeno, heteroarilo sustituido con alquilo, $-COL^1$ o $-COOL^2$, tal L^1 es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de los siguientes (1) a (4):

(1) alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo,
10 trihaloalquilo, y alquilo sustituido con alcoxi,

(2) cicloalquilo,

(3) arilo, y

(4) heteroarilo, y

tal L^2 es alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo,
15 trihaloalquilo, alquilo sustituido con alcoxi o cicloalquilo.

4. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 3 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, caracterizado porque

R^5 es alquilo, alquilo sustituido con hidroxí,
20 alquilo sustituido con ciclopropilo o alquilo sustituido con alcoxi, y

R^2 es $-NHR^8$.

5. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 3 o una sal del mismo farmacéuticamente
25 aceptable, o un solvato del mismo, caracterizado porque

R⁵ es alquilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono o alquilo sustituido con ciclopropilo,

R² es -NHR⁸,

R⁸ es -COL¹ o -COOL²,

5 tal L¹ es alquilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono o ciclopropilo, y

tal L² es alquilo o ciclopropilo.

6. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es cualquiera
10 de los siguientes (1) a (135):

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(2) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-
15 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

(3) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

20 (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

(5) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-
25 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)ciclopropopancarboxamida,

(6) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

5 (7) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(8) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

10

(9) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclobutil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

15

(10) N-[1-({6-[(1-[(difluorometoxi)metil]ciclopentil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

20 (11) N-[1-({6-[(4-[(difluorometoxi)metil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(12) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(13) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

5 (14) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(15) N-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(16) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

15 (17) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,2-difluoroacetamida,

20 (19) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-metoxiciclopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(20) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-

hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(21) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo,

(22) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(23) [6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(24) (1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(25) (1-{[6-{[(2S)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(26) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(27) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(28) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

(29) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida,

5 (30) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)piridin-3-carboxamida,

(31) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)tiofen-2-carboxamida,

10 (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida,

15 (33) 1-ciclopropil-3-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)urea,

(34) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

20 (35) N-(1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida,

(36) N-[1-({6-[(1-metilciclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(37) N-[1-({6-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

5 (38) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(39) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

10 (40) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

(41) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)benzamida,

(42) N-(1-{[6-(ciclopropilmetoxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

20 (43) N-[1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(44) N-(1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

25

(45) N-(1-{[6-(ciclopentiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(46) N-(1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(47) N-[1-({6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(48) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,2-oxazol-3-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(49) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(50) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)amino]piperidin-1-il}metanona,

(51) N-(1-{[6-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(52) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(53) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(54) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

5 il)carbamato de propan-2-ilo,

(55) [1-({6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(56) [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(57) (1-{[6-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

15 (58) [1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(59) (1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

20 il)carbamato de metilo,

(60) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metansulfonamida,

(61) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropansulfonamida,

(62) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)etansulfonamida,

5 (63) N-(1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida,

(64) N-(1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-
10 2,2-difluoroacetamida,

(65) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(66) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,
15

(67) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

20 (68) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(69) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,
25

(70) [1-({6-[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(71) (4-hidroxipiperidin-1-il)[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]metanona,

(72) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

10 (73) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

(74) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

15 (75) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

(76) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

(77) [1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

25 (78) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(79) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(80) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(81) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

10 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(82) N-(1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida,

15 (83) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-

2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida,

(84) [1-({6-[[1-

(metoximetil)ciclopropil]metil}(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-

20 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-

il]carbamato de metilo,

(85) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

25 (86) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,
 (87) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,
 (88) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

(89) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo,
 10 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo,

(90) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

15 (91) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

(92) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

20 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,
 (93) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,

(94) 2-metoxi-N-(1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

(95) N-(1-{[6-(2-etilbutoxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

5 (96) (1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(97) (1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(98) N-[1-({6-[(2-etilbutil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(99) N-(1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(100) [1-({6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

20 (101) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(102) N-(1-{[6-(2-etilbutoxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

25 il)propanamida,

- (103) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida,
- (104) N-[1-({6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,
- (105) [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona,
- 10 (106) N-[1-({6-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,
- (107) (4-hidroxipiperidin-1-il){6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}metanona,
- 15 (108) N-(1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida,
- (109) N-(1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- 20 (110) N-(1-{[6-{[(2S)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- 25 (111) N-(1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(112) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(113) [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(114) N-[1-({6-[(1-metilciclopropil)amino]-2-

10 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(115) [6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}{4-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanona,

15 (116) 2-metil-N-[1-({6-[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(117) N-[1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

20 il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(118) [1-({6-[terc-butil(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(119) (1-{{6-{{(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

25 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo,

(120) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo,

5 (121) 2,2-difluoro-N-(1-{[6-{[(2R)-3-metilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)acetamida,

(122) 3-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]-1,1-dimetilurea,

10 (123) 3-(1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-1,1-dimetilurea,

(124) [1-({6-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de propan-2-ilo,

15 (125) [1-({6-[(dicropropilmetil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

20 (126) (1-{[6-fenoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(127) 4-{[6-({4-[(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

25

(128) (1-{[6-(piperidin-4-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(129) [1-({6-[(1-cianociclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(130) (1-{[6-{{(1S)-1-ciclopropiletil}amino}-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

10 (131) (1-{[6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(132) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

15 (133) (1-{[6-{{(1S)-1-ciclopropiletil}amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(134) (1-{[6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

20 (135) (1-{[2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

25 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o

un solvato del mismo.

7. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es cualquiera de los siguientes (1) a (58):

- 5 (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- (2) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- 10 (3) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- 15 (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,
- (5) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoxi)metil]ciclopropil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- 20 (6) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoxi)metil]ciclobutil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- 25

- (7) N-[1-({6-[(1-
 [(difluorometoxi)metil]ciclopentil}metil)amino]-2-
 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- 5 (8) N-[1-({6-[(4-
 [(difluorometoxi)metil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metil)amino]-
 2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- (9) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-
 10 metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil}piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- (10) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-
 (difluorometoxi)ciclopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-
 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-
 15 il]ciclopropopancarboxamida,
- (11) N-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-
 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- (12) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-
 20 2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil}piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- (13) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(difluorometoxi)propan-2-
 il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-
 il}carbonil}piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,
- 25 (14) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(15) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

5 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(16) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)benzamida,

(17) N-(1-{[6-{[(1S)-1-

10 ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-

7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)ciclopropopancarboxamida,

(18) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

15 il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

(19) N-(1-{[6-(ciclopropilmetoxi)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)ciclopropopancarboxamida,

(20) N-[1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-

20 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(21) N-(1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)ciclopropopancarboxamida,

25 (22) N-[1-({6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-

il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(23) [6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-

5 tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(24) N-(1-{[6-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-

il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(25) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-

10 b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)carbamato de metilo,

(26) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-

il)carbamato de propan-2-ilo,

15 (27) [1-({6-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-

2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(28) [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-

20 hidroxipiperidin-1-il)metanona,

(29) (1-{[6-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-

il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(30) [1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oxi]-2-

25 (pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(31) (1-{[6-(ciclobutiloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

5 (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropansulfonamida,

(33) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)etansulfonamida,

10 (34) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(35) [6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(36) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propilo,

20 (37) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida,

(38) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

25

(39) (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo,

(40) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo,

(41) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-metoxietilo,

(42) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

(43) (1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,

(44) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo,

(45) (1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

(46) N-[1-({6-[(2-etilbutil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropopancarboxamida,

(47) N-(1-{[6-(pentan-3-iloxi)-2-(pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(48) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-

5 il]carbamato de metilo,

(49) [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(50) N-[1-({6-[(1-metilciclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]propanamida,

(51) [1-({6-[terc-butil(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

15 (52) (1-{[6-(terc-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de ciclopropilo,

(53) [1-({6-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de propan-2-ilo,

20 (54) [1-({6-[(1-cianociclopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(55) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-5-metoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

(56) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

5 (57) (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-etoxi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo, y

(58) (1-{[2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

8. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es cualquiera de los siguientes (1) a (8):

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(2) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(3) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo,

25 (4) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-

(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de etilo,

(5) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropopancarboxamida,

(6) (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de propan-2-ilo,

10 (7) [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo, y

(8) [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

9. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente activo.

10. Un inhibidor de JAK1, caracterizado porque comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente activo.

11. Un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria, caracterizado porque comprende el compuesto de
5 pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente activo.

12. El agente terapéutico de conformidad con la
10 reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria es dermatitis atópica, eczema, asma bronquial, neumonía eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, sinusitis eosinofílica, pólipo nasal, espondilitis anquilosante o esofagitis eosinofílica.

13. Un agente terapéutico para una enfermedad autoinmune, caracterizado porque comprende el compuesto de
15 pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente
20 activo.

14. El agente terapéutico de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil, Enfermedad de Castleman, lupus eritematoso
25 sistémico, Síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria

intestinal, psoriasis, escleroderma, ojo seco, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis o neuromielitis óptica.

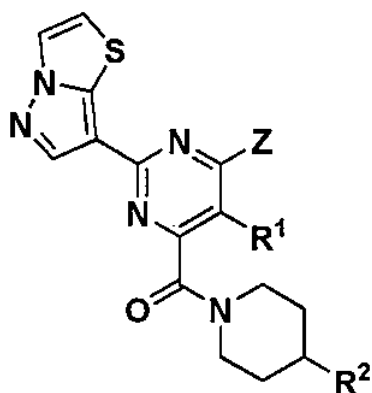
5 15. Un agente terapéutico para una enfermedad proliferativa, caracterizado porque comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente
10 activo.

 16. El agente terapéutico de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la enfermedad proliferativa es cánceres sólidos, cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, enfermedades mieloproliferativas,
15 mieloma múltiple, fibrosis pulmonar o eosinofilia.

 17. Un agente terapéutico para nefropatía diabética, alopecia areata, rechazo al trasplante de médula ósea o rechazo al trasplante de órgano, caracterizado porque comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo
20 farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente activo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de pirazolotiazol de la fórmula [I], o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



[I]

El compuesto de la invención tiene actividad inhibidora de JAK1, y de este modo, efecto inmunosupresor, efecto anti-inflamatorio y efecto anti-proliferativo, y es útil en el tratamiento de las enfermedades, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y vasculitis, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sinusitis eosinofílica, pólipo nasal.