

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0002982**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
“COMPUESTO DE PIRAZOLOLIAZOL Y MEDICAMENTO QUE COMPRENDE EL MISMO”
Solicitante: **NIPPON SHINYAKU CO., LTD.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **6073** notificado el **4 de mayo de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Prioridad

Requiere el examinador presentar la traducción al castellano de la prioridad invocada, toda vez, que no es posible la comparación entre la materia divulgada en la prioridad invocada y la materia objeto de la solicitud internacional, máxime, cuando el número de ejemplos en la prioridad invocada (153) es distinto al número de ejemplos en la solicitud internacional (207).

A fin de dar cumplimiento con el requerimiento, se adjunta la traducción al idioma español de la solicitud prioritaria JP 2014-177969 del 02/09/2014.

2. Claridad del pliego reivindicatorio

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones. A este respecto se resalta lo siguiente:

- Indica el examinador que la expresión: "opcionalmente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación.

- ✓ Respetuosamente, se considera término “*opcionalmente*” hace referencia a los sustituyentes del agrupamiento de Markush representado por la fórmula [1] y una persona del oficio versada en la materia comprende que un agrupamiento de Markush representa una colección de compuestos químicos con estructuras similares R que representan grupos químicos que pueden ocupar la posición indicada en diferentes compuestos químicos de dicho agrupamiento de Markush. Es decir, hay diferentes opciones para los sustituyentes que pueden ocupar una posición dada en una estructura de Markush específica. Dado que los posibles sustituyentes de los grupos R para la presente invención se especifican apropiadamente en el conjunto de reivindicaciones, un experto en la materia entendería el alcance de la protección reivindicada y podría distinguirla de la técnica anterior con precisión.
- Las reivindicaciones 10 a 17 indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo.
- ✓ En cuanto a la reivindicación 11, se ha eliminado del preámbulo la referencia a que el agente terapéutico es para una enfermedad inflamatoria, quedando la reivindicación de la siguiente manera:

Un agente terapéutico, 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.

- ✓ Por su parte, es de resaltar que la reivindicación 10 no hace parte de la materia no patentable en Colombia. Dicha reivindicación recita lo siguiente:

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.

- ✓ Finalmente, las reivindicaciones 12 a 17 no se incluyen en esta oportunidad.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

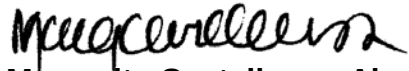
3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486, y por lo tanto se solicita se ordene su publicación.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por once (11) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

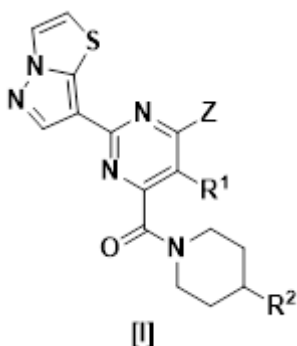
Bogotá, D.C.
MCA/lt
P4577
RESPUESTA EXAMEN DE FORMA

REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL

EXAMEN DE FORMA OFICIO 6073 – EXPEDIENTE NC2017/0002982

1. Un compuesto de pirazolotiazol, caracterizado porque es representado por la fórmula [I]:

Fórmula 1



en donde,

R¹ es hidrógeno, alquilo o alcoxi;

Z es -OR³ o -NR⁴R⁵;

en la cual

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

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

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) hidroxilo,

(2) alcoxi, y difluoroalcoxi,

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

(4) grupo heterocíclico saturado opcionalmente 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 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir de los siguientes (1) a (3):

- (1) alquilo,
 - (2) alquilcarbonilo, y
 - (3) alcoxicarbonilo;
- 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 $-SO_2L^3$,

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,
- (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):

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

- (2) cicloalquilo, y
- (3) dialquilaminoalquilo, y

tal L^3 es alquilo o cicloalquilo,

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 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 $-NR^4R^5$;

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 consiste de los siguientes (1) a (3):

(1) hidroxí,

(2) alcoxi, y

(3) cicloalquilo,

R^2 es hidroxí o $-NHR^8$,

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, trihaloalquilo, y alquilo sustituido con alcoxi,

(2) cicloalquilo,

(3) arilo, y

(4) heteroarilo, y

tal L^2 es alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, 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, 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 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,

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 de los siguientes (1) a (135):

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

(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-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,

(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,

(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,

(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,

(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-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,

(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,

(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,

(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-ciclopropiletil]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-ciclopropiletil]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-ciclopropiletil]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,

(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,

(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,

(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,

(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-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,

(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,

(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,

(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-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,

(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-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-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,

(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)-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,

(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,

(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]

il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona,

(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,

(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,

(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,

(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-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-(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,

(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-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,

(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-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,

(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,

(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-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)ciclopropanocarboxamida,

(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)ciclopropanocarboxamida,

(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,

(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-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,

(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,

(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-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-(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,
- (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-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-(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,
- (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,
- (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,
- (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,
- (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,
- (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,

(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,

(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,

(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,

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):

(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)ciclopropanocarboxamida,

(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)ciclopropanocarboxamida,

(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)ciclopropanocarboxamida,

(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)ciclopropanocarboxamida,

(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)ciclopropanocarboxamida,

(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)ciclopropanocarboxamida,

il]ciclopropopancarboxamida,

(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-[(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-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,

(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-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-(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,

(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)ciclopropopancarboxamida,

(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,

(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-(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,

(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-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-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,

(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,

(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-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,

(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,

(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]ciclopropanocarboxamida,

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

(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,

(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,

(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,

(56) (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,

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

(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)ciclopropanocarboxamida,

(3) (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,

(4) (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) 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,

(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,

(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 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.

**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. 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 anormalidades 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 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 de Castleman, lupus
25 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 asociada a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (también conocida como vasculitis asociada a ANCA, dermatomiositis, polimiositis), enfermedades inflamatorias (tales como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, prurito, alergias por alimentos, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, sinusitis crónica, sinusitis eosinofílica, pólipos nasal, conjuntivitis alérgica, osteoartritis), enfermedades proliferativas (tales como cánceres sólidos, cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, fibrosis), pérdida auditiva súbita, 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, Estados Unidos y Europa.

20 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 y 3), 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 4), Enfermedad de Castleman (Véase Literatura no de Patente 5), lupus eritematoso sistémico (Véase Literatura no de Patente 6), Síndrome de Sjögren (Véase Literatura no de Patente 7), esclerosis múltiple (Véase Literatura no de Patente 8), enfermedad inflamatoria intestinal (Véase Literatura no de Patente 9), Enfermedad de Behçet (Véase Literatura no de Patente 10), miastenia gravis (Véase Literatura no de Patente 11), diabetes mellitus tipo 1 (Véase Literatura no de Patente 8), nefropatía inmunoglobulina (Véase Literatura no de Patente 12), enfermedades tiroideas autoinmunes (Véase Literatura no de Patente 13), psoriasis (Véase Literatura no de Patente 14), escleroderma (Véase Literatura no de Patente 15), nefritis por lupus (Véase Literatura no de Patente 16), ojo seco (Véase Literatura no de Patente 16), Vasculitis asociada a ANCA (Véase Literaturas No Patentes 18, 19), dermatomiositis (Véase Literatura no de Patente 24), enfermedades inflamatorias: dermatitis atópica (Véase Literatura no de Patente 21), dermatitis de contacto (Véase Literatura no de Patente 22), eczema (Véase Literatura no de Patente 23), prurito (Véase Literatura no de Patente 24), alergias a alimentos (Véase Literatura no de Patente 25), asma bronquial (Véase Literatura no de Patente 26), rinitis alérgica (Véase Literatura no de Patente 27), sinusitis crónica (Véase Literatura no de Patente 28), conjuntivitis

alérgica (Véase Literatura no de Patente 29), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (véase Literatura no de patentes 30), osteoartritis (Véase Literatura no de Patente 31), enfermedades proliferativas: cánceres sólidos, cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, mieloma múltiple (Véase Literaturas no de Patente 32, 33 y 34), fibrosis pulmonar (Véase Literatura no de Patentes 35) pérdida auditiva súbita (Véase Literatura no de Patente 36), rechazo al transplante de médula ósea o rechazo al transplante de órgano, etc.

10 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 37, 38 y 39).

 (2) IL-2: agente terapéutico para rechazo agudo después del transplante renal (Véase Literatura no de Patente 40).

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

 (3) Citoquinas implicadas en la inflamación de Th2 tales como IL-4 e IL-13: agentes para tratar enfermedades alérgicas incluyendo asma (Véase Literatura no de Patente 41).

25 (4) IFN α (también referido como interferón- α):

agente terapéutico para lupus eritematoso sistémico (Véase Literatura no de Patente 6).

(5) IL-22, IL-31 o TSLP (Linfopoyetina de estroma tímica (también denominada factor de crecimiento de linfocitos del estroma tímico)): agente terapéutico para enfermedades inflamatorias de la piel.

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.

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), imidazopirrolopiridinas (Véase Literatura de Patente 9 y Literatura no de Patente 42), diamino-1,2,4-triazoles (Véase Literatura no de Patente 43), pirazolo[1,5-a]piridinas (Véase Literatura de Patente 10), imidazo[1,2-a]piridinas (Véase Literaturas de Patente 11 y 12), bencimidazoles (Véase Literatura de Patente 13), 7-azaindoles (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

Literaturas no de Patente

Literatura no de Patente 1 - O'Shea et al.,
Immunity, 2012, 36, 542-550.

5 Literatura no de Patente 2 - O'Sullivan et al., Mol.
Immunol., 2007, 44, 2497-2506.

Literatura no de Patente 3 - Quintás-Cardama et al.,
Nat. Rev. Drug Discov., 2011, 10, 127-140.

Literatura no de Patente 4 - Gan et al., BioDrugs,
10 2013, 27, 359-373.

Literatura no de Patente 5 - Mihara et al., Clin.
Sci. (Lond.), 2012, 122, 143-159.

Literatura no de Patente 6 - Wallace et al., 71st
Ann. Meet. Am. Coll. Rheumatol., Abs. 1315, 2007.

15 Literatura no de Patente 7 - Gliozzi et al., J.
Autoimmun., 2013, 40, 122-133.

Literatura no de Patente 8 - Neurath et al.,
Cytokine Growth Factor Rev., 2011, 22, 83-89.

Literatura no de Patente 9 - Vuitton et al., Curr.
20 Drug Targets, 2013.

Literatura no de Patente 10 - Akdeniz et al., Ann.
Acad. Med. Singapore, 2004, 33, 596-599.

Literatura no de Patente 11 - Dalakas, Ann. N.Y.
Acad. Sci., 2012, 1274, 1-8.

25 Literatura no de Patente 12 - Goto et al., Clin.

Immunol., 2008, 126, 260-269.

Literatura no de Patente 13 - Nanba et al., thyroid, 2009, 19, 495-501.

Literatura no de Patente 14 - Strober et al., Br. J. Dermatol., 2013.

Literatura no de Patente 15 - Christner et al., Curr. Opin. Rheumatol., 2004, 16, 746-752.

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

10 Literatura no de Patente 17 - West, Curr. Opin. Investig. Drogas, 2009, 10, 491-504.

Literatura no de Patente 18 - Takenaka et al., Clin. Rheumatol., 2014, 33, 287-289.

Literatura no de Patente 19 - Kobold et al., Clin. Exp. Rheumatol., 1999, 17, 433-440.

Literatura no de Patente 20 - Gono et al., Rheumatology, 2014, 53, 2196-2203.

Literatura no de Patente 21 - Bao et al., JAKSTAT, 2013, 2, e24137.

20 Literatura no de Patente 22 - Takanami-Ohnishi et al., J. Biol. Chem., 2002, 277, 37896-37903.

Literatura no de Patente 23 - Antoniu, Curr. Opin. Investig. Drugs, 2010, 11, 1286-1294.

25 Literatura no de Patente 24 - Sokołowska-Wojdyło et al., J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2013, 27, 662-664.

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

Literatura no de Patente 26 - Romeo et al. J. Allergy Clin. Immunol., 2013.

5 Literatura no de Patente 27 - Van Zele et al., Allergy, 2006, 61, 1280-1289.

Literatura no de Patente 28 - Nabavi et al., Allergol. Immunopathol. (Madr.), 2013.

10 Literatura no de Patente 29 - Sakai et al., Curr. Eye Res., 2013, 38, 825-834.

Literatura no de Patente 30 - Southworth et al., Br. J.

Pharmacol., 2012, 166, 2070-2083.

15 Literatura no de Patente 31 - Beekhuizen et al., Eur. Cell Mater., 2013, 26, 80-90.

Literatura no de Patente 32 - Costa-Pereira et al., Am. J. Cancer Res., 2011, 1, 806-816.

Literatura no de Patente 33 - Vainchenker et al., Semin. Cell Dev. Biol., 2008, 19, 385-393.

20 Literatura no de Patente 34 - Li et al., Neoplasia, 2010, 12, 28-38.

Literatura no de Patente 35 - Beyer et al., Biochim. Biophys. Acta., 2013, 1832, 897-904.

25 Literatura no de Patente 36 - Masuda et al., Otol. Neurotol., 2012, 33, 1142-1150.

Literatura no de Patente 37 - Nishimoto et al.,
Blood, 2000, 95, 56-61.

Literatura no de Patente 38 - Nishimoto et al., J.
Rheumatol., 2003, 30, 1426-1435.

5 Literatura no de Patente 39 - Yokota et al., LANCET,
2008, 371, 998-1006.

Literatura no de Patente 40 - Nashan et al., LANCET,
1997, 350, 1193-1198.

Literatura no de Patente 41 - Wenzel et al. Engl. J.
10 Med., 2013, 368, 2455-2466.

Literatura no de Patente 42 - Kulagowski et al.,
Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55, 5901-5921.

Literatura no de Patente 43 - Malerich et al.,
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 7454-7457.

15 Literatura de Patente

Literatura de Patente 1 - WO 2010/149769

Literatura de Patente 2 - WO 2010/010190

Literatura de Patente 3 - WO 2012/085176

Literatura de Patente 4 - WO 2009/114512

20 Literatura de Patente 5 - WO 2011/075334

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

25 Literatura de Patente 10 - WO 2011/101161

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

5 **Breve Descripción de la Invención**

Problema que será resuelto por la Invención

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

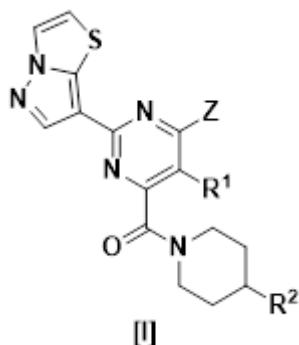
10 Medios para resolver el problema

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
15 posteriormente referido como “el compuesto de la invención”) tiene una excelente actividad inhibidora de JAK1.

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

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

Fórmula 1



25

en donde,

R¹ es hidrógeno, alquilo o alcoxi;

5 Z es -OR³ o -NR⁴R⁵;

en la cual

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

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

10 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 (5):

15 (1) hidroxí,

(2) alcoxi,

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

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

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

(6) nitrilo, y

25 tal grupo heterocíclico saturado en R⁵ es

opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir de los siguientes (1) a (3):

- (1) metilo,
- (2) acetilo, y
- (3) ter-butozicarbonil;

5

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

en la cual

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

10 $-SO_2L^2$,

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

(1) alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con dialquilamino o alquilo sustituido con

15 alcoxi

- (2) cicloalquilo,
- (3) arilo,
- (4) heteroarilo, y
- (5) dialquilamino, y cicloalquilamino,

20

tal L^2 es alquilo o cicloalquilo,

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
25 aceptable, o un solvato del mismo, en donde R^1 es

hidrógeno.

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

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

en la cual

R^4 es hidrógeno,

R^5 es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con
10 cicloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi

(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^2 es $-NHR^8$,

15 En donde

R^8 es $-NHR^8$ $-COL^1$ o $-COOL^1$,

dicho L^1 es alquilo

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

R^5 es alquilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono o alquilo sustituido con ciclopropilo,

R^1 es hidrogeno

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

25 en el cual

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil,
alquilo

Opcionalmente sustituido con cicloalquilo, o
5 alquilo opcionalmente

sustituido con alcoxi;

R² es -NHR⁸;

en el cual

R⁸ es -COL¹ o -COOL¹,

10 Dicho L¹ es alquilo.

(VI) Una composición farmacéutica que comprende el
compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo
15 farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de
conformidad con cualquiera de (I) a (V) como un ingrediente
activo.

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

(VIII) Un agente terapéutico para una enfermedad
inflamatoria que comprende el compuesto de pirazolotiazol o
25 una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato

del mismo de conformidad con cualquiera de (I) a (V) como un ingrediente activo.

(IX) El agente terapéutico o profiláctico de conformidad con (VIII) en donde la enfermedad inflamatoria, asma bronquial, rinitis, sinusitis, enfermedad pulmonar obstruictiva crónica.

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

El término "halógeno" incluye átomo de flúor, cloro, 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 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, 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 isoocilo.

Alquilo para R^5 es más preferiblemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono 49 átomos de carbono.

Alquilo para R⁴ es más preferiblemente alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente alquilo que tiene 1 a 2 átomos de carbono.

Alquilo para L¹ es más preferiblemente alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos de la porción alquilo en "alquilo sustituido con halógeno", "(difluoroalcoxi)alquilo", "alcoxialquilo", "dialquilamino", pueden incluir los mismos como se describe anteriormente para "alquilo".

El término "alquilo sustituido con halógeno" significa alquilo en el que 1 a 3 hidrógenos de dicho alquilo están sustituidos con 20 halógenos mencionados anteriormente, y ejemplos específicos de los mismos incluyen monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-2 - metilpropan - 2 - ilo, 2,2,2 - trifluoroetilo, monofluoropropilo

El término "alcoxi" puede incluir, por ejemplo, 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

n-octiloxi.

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

5 El término “cicloalquilo” puede incluir, por ejemplo, un grupo hidrocarburo mono a tri-cíclico saturado que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono. Específicamente, el término puede incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.0]pentilo,
10 biciclo[2.2.1]heptilo, y biciclo[2.2.2]octilo.

Para el resto “cicloalquilo” en alquilo sustituido con cicloalquilo para R⁵, son preferibles ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 Para el “cicloalquilo” de cicloalquilo y ciclopropilamino representado por L¹, ciclopropilo es más preferible.

El término “arilo” se refiere a, por ejemplo, un grupo hidrocarburo mono a tri-cíclico aromático que tiene 6
20 hasta 14 átomos de carbono. Específicamente, el término 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.

25 El término “heteroarilo” puede incluir, por

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 (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, 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), 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), 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-

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

5 heteroarilo puede ser furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-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-

10 piridazinilo y 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 5-pirimidinilo) o pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo).

Para el "heteroarilo" representado por R^3 , piridil tal como 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo es preferible.

15 Para el "heteroarilo" representado por R^8 , 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-

20 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

25 (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-
5 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-
10 azetidino y 3-azetidino), tetrahidropirano (por ejemplo, 2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano y 4-tetrahidropirano), pirrolidino (por ejemplo, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino y 3-pirrolidino), piperidino (por ejemplo, 2-piperidino, 3-piperidino y
15 4-piperidino), piperazino (por ejemplo, 2-piperazino y 3-piperazino), morfolino (por ejemplo, 2-morfolino y 3-morfolino), tiomorfolino (por ejemplo, 2-tiomorfolino y 3-tiomorfolino) o tetrahidrofurilo (2-tetrahidrofurilo y 3-tetrahidrofurilo). Más preferiblemente,
20 el término puede incluir piperidino (por ejemplo, 2-piperidino, 3-piperidino y 4-piperidino), tetrahidrofurilo (2-tetrahidrofurilo y 3-tetrahidrofurilo) y tetrahidropirano (2-tetrahidropirano y 3-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano).

25 Para el "grupo heterocíclico saturado"

representado por R⁵, pirrolidinilo (tal como 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (tal como 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo) y oxetanilo (tal como 2-oxetanilo, 3- oxetanil) son preferibles.

5 Para el grupo "grupo heterocíclico saturado" en el alquilo sustituido con grupo heterocíclico saturado para R⁵, azetidínilo (tal como 2-azetidínilo, 3-azetidínilo), tetrahidropiranilo (tal como 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4- tetrahidropiranilo).

10

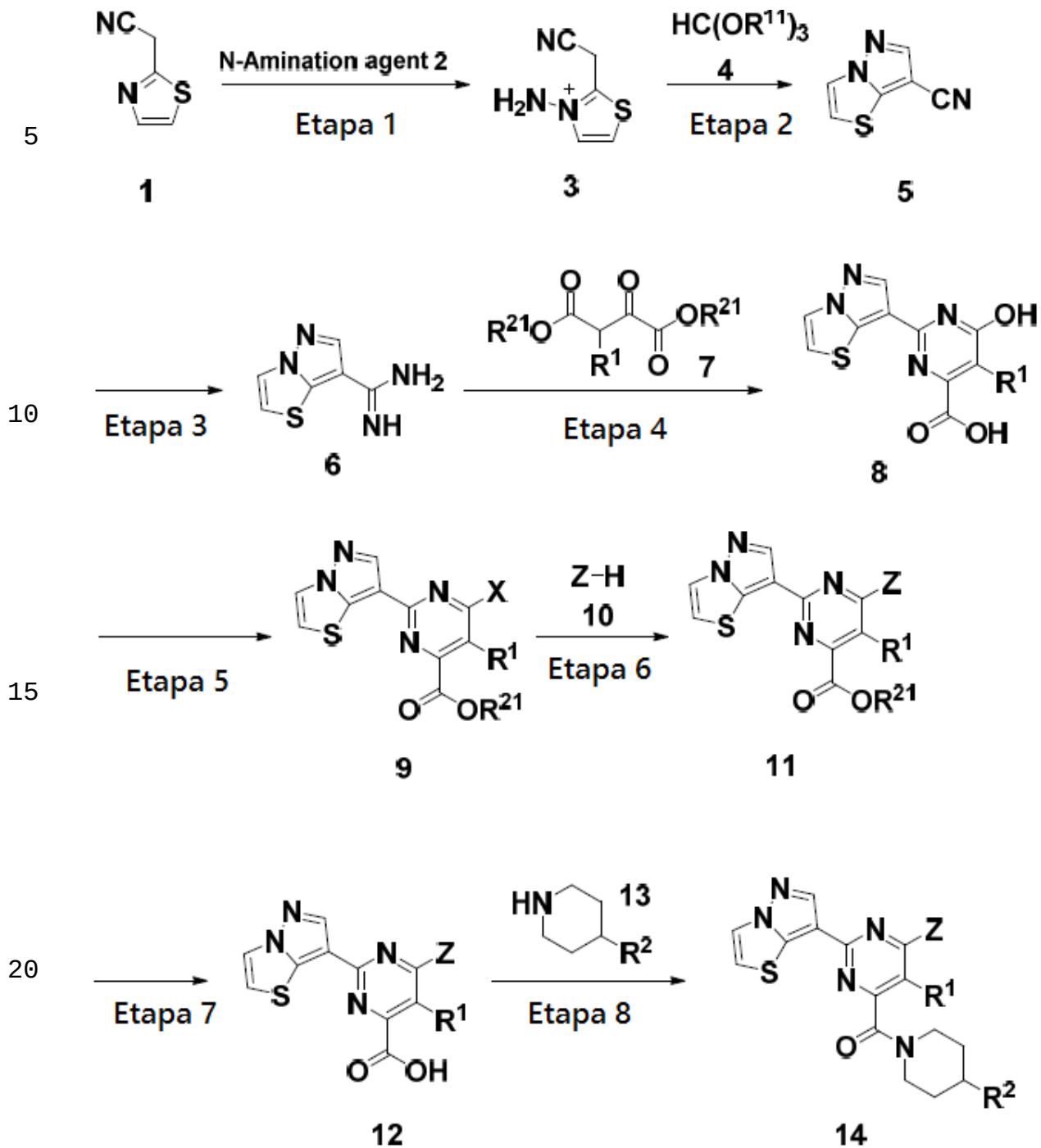
Descripción Detallada de la Invención

El compuesto de la invención puede ser producido de conformidad con, por ejemplo, los siguientes procedimientos y ejemplos como se describe abajo, o métodos
15 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 reacción en el proceso para la producción del compuesto de
20 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 desprotegido por cualquier método conocido después de la reacción.

25

Esquema de reacción 1

Fórmula 2



25

en donde, Z, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ son como se

definen anteriormente. R^{11} es alquilo, R^{21} es hidrógeno o alquilo y X es un grupo saliente tal como halógeno.

Etapas 1

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

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

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

15 El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y los ejemplos pueden incluir, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano (posteriormente referid como "THF"), éter dietílico, 1,4-dioxano y dimetoxietano (posteriormente
20 referido como "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.

25 La temperatura de reacción puede ser -78 °C hasta

100 °C, preferiblemente -78 °C hasta 50 °C.

El tiempo de reacción puede depender de la temperatura de reacción, y típicamente, 30 minutos hasta 24 horas a partir de la adición de los reactivos.

5

Etapas 2

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

El solvente que será usado en la reacción no
10 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,
15 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.

20

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, 30 minutos hasta 24
horas desde la adición de los reactivos.

25

Se prefiere que el compuesto ortoéster 4 pueda ser usado en una cantidad de 1 hasta 10 mol equivalente de la sal de N-aminotiazolio 3.

Etapas 3

5 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 reaccionado en la presencia de una base tal como un
10 alcóxido de metal alcali en un solvente tal como alcohol a una temperatura de reflujo del solvente de 1 a 24 horas 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.

15 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.

20 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
25 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 a partir de la adición
5 de los reactivos.

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
10 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.

15 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 a partir de la adición de los reactivos.

20 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

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.

Ejemplos de la base usada en la reacción pueden incluir bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio y alcóxidos tales como 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 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.

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 a partir de la adición de los

reactivos.

En esta reacción, el tiempo de reacción es típicamente de 30 minutos a 24 horas desde la adición de los reactivos.

5 Etapas 5

La etapa es el proceso para obtener el compuesto 9 por reacción del compuesto pirimidina 8 en la presencia de un agente de halogenación tal como oxidloruro de fósforo en un solvente apropiado en 0 °C hasta 180 °C.

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

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

20 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 limitado a menos que no participe en la reacción, y
25 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 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 referido como "DMSO") o solventes mezclados de los mismos.

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

La temperatura de reacción es de 0°C a 200°C desde la adición de los reactivos.

Etapas 6

La etapa es la reacción del compuesto 9 en presencia de un 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 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-undeceno, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de 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.

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 solventes mezclados de los mismos.

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.

En esta reacción, la temperatura de reacción puede ser de 0°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 150°C. Si es necesario, la reacción puede realizarse usando microondas o

en estado cerrado.

Etapas 7

La etapa es reacción de hidrólisis del compuesto éster 11 en la presencia de un ácido o base apropiado en un
5 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 ejemplos de la base pueden incluir bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de
10 potasio e hidróxido de litio.

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
15 ejemplos incluyen agua, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, éteres tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona o solventes mezclados de los mismos.

El tiempo de reacción puede depender de la
20 temperatura de reacción, y típicamente, 30 minutos hasta 48 horas desde la adición de los reactivos.

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

Si R^1 tiene una estructura que reacciona con un
25

ácido tal como terc-butilo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, Se puede usar un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético (en lo sucesivo denominado "TFA"), ácido metanosulfónico, ácido
5 toluenosulfónico.

Etapas 8

La etapa es la reacción de condensación del ácido carboxílico 12 y el compuesto 13 en un solvente apropiado para obtener el compuesto 14. El compuesto 14 puede ser
10 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 en la reacción de formación de condensación de amida tal
15 como haluros de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido y bromuro de ácido), anhídridos mezclados, imidazolidas y amidas reactivas.

Cuando se usa el ácido carboxílico 12, un agente de condensación tal como 1,1'-carbonildiimidazol, 1-etil-3-
20 (3-dimetilaminopropil)carbodiimida (posteriormente referido como "WSCD (Carbodiimida Soluble en Agua)"), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (posteriormente referido como "DCC"), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (posteriormente referido como
25 "HATU"), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametiluronio (posteriormente referido como "HBTU"), cianofosfonato de dietilo, difenilfosforil azida, yodruro de 2-cloro-1-metilpiridinio, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolizino fosfonio o
5 hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio) pueden ser usados.

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

10 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, DIPEA, N,N-dimetilanilina, piridina, DMAP y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

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

El solvente que será usado en la reacción no está limitado a menos que no participe en la reacción, y
20 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 propionitrilo, cetonas tales como acetona, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados
25 tales como cloroformo y diclorometano o solventes mezclados

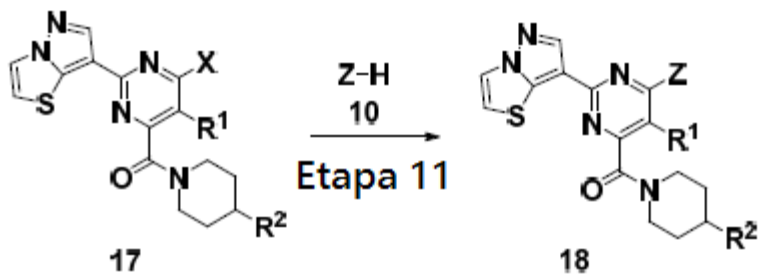
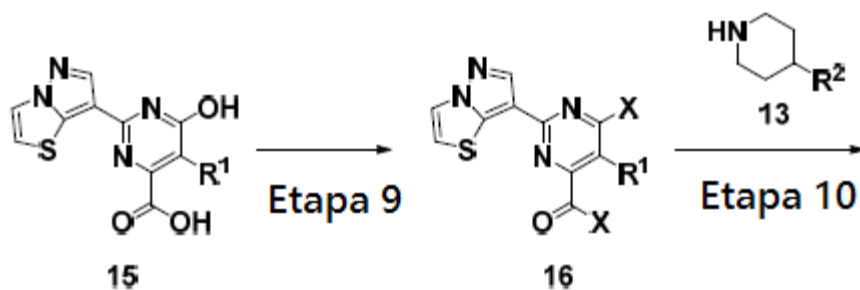
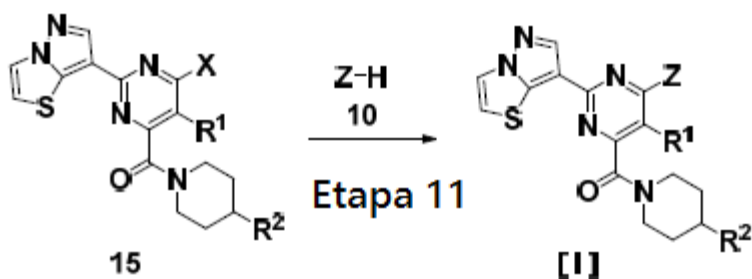
de los mismos.

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 desde la adición de los reactivos.

La temperatura de reacción puede ser 5 entre -78°C y 200°C , preferiblemente entre -20°C y 50°C .

Esquema de reacción 2

Fórmula 3



en donde, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente. X es halógeno.

5 Etapla 9

La etapa es la reacción de halogenación de la porción de hidróxido del compuesto 15 con un agente de halogenación, tal como oxiclórico de fósforo en un solvente apropiado, para obtener el haluro de ácido 16. La etapa puede ser conducida como se describe en la Etapa 5

Etapla 10

La etapa en una reacción del haluro de ácido 16 con el compuesto de amina 13 en un solvente apropiado para obtener el compuesto amida 17.

15 En la reacción, el compuesto 10 puede ser usado en una cantidad de 1 hasta 3 mol equivalente del compuesto 16.

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, 20 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 25 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, 5 hidrocarburos tales como tolueno, benceno y ciclohexano, amidas tales como DMF y N,N-dimetilacetamida, sulfóxidos tales como DMSO o solventes mezclados de los mismos.

El tiempo de reacción puede depender del tipo de materiales de partida y bases y la temperatura de reacción, y 10 típicamente, 5 minutos hasta 48 horas.

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

Etapas 11

La etapa es una reacción del compuesto 17 con el 15 compuesto 10 (un compuesto de alcohol R^3OH o un compuesto de amina R^4R^5NH) en un solvente apropiado para obtener el compuesto 18. La etapa puede ser conducida como se describe en la Etapa 6 anterior.

El compuesto de pirazolotiazol de la invención 20 puede ser usado como un medicamento como tal, y también puede ser 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 sal con un ácido orgánico tal como 25 hidrociorato, 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
5 orgánico y un hidrato. Ejemplos del solvato 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 número de solventes.

10 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 alcohol, una solución del cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-
15 dioxano o una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener un carbono asimétrico, y los estereoisómeros respectivos y mezclas de los mismos todos están incluidos en
20 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 usando un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico y ácido
25 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 resolución óptica usando una columna quirál o por síntesis asimétrica. También, algunos de los compuestos de la presente
5 invención pueden formar tertmeros, y los tautómeros respectivos y mezclas de los mismos también están incluidas en la invención.

El compuesto de la invención tiene actividad inhibidora de JAK1 como se muestra en los siguientes ejemplos
10 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 JAK1.

Por consiguiente, el compuesto de la invención
15 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 espera en vista de sus efectos anti-inflamatorio, inmunosupresor y anti-proliferativo, etcétera.

20 Ejemplos de enfermedades específicas para las cuales el compuesto de la invención puede ser aplicado incluyen enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis psoriática, artritis juvenil, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, enfermedad
25 inflamatoria del intestino, enfermedad de Behçet, miastenia

gravis, diabetes mellitus tipo 1, nefropatía por inmunoglobulina, miocarditis, enfermedad tiroidea autoinmune, psoriasis, escleroderma, nefritis por lupus, ojo seco, vasculitis asociada a ANCA, dermatomiositis, neuromielitis

5 óptica, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, prurito, alergias por alimentos, asma bronquial, rinitis alérgica, sinusitis crónica, sinusitis eosinofílica, conjuntivitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis,

10 enfermedades proliferativas (por ejemplo, cánceres sólidos, cánceres de sangre, tumor maligno linfático, mieloma múltiple, fibrosis pulmonar, pérdida auditiva súbita, rechazo al trasplante de médula ósea o rechazo al trasplante de órgano.

El compuesto de la invención puede ser administrado

15 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

20 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

25 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
5 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
10 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
15 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
20 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,
25 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, 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 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

15 DMSO: sulfóxido de dimetilo

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

TFA: ácido trifluoroacético

20 NMP: N-metilpirrolidona

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

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: sulfóxido hexadeuterodimetilo

25 MS: espectrometría de masa

LCMS: espectrometría de masa de cromatografía líquida de alta presión

ESI: ionización por rocío de electrón

M: concentración molar

5 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)

10 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, 1.7 μ m, 2.1 x 50mm

Velocidad de flujo: 0.5mL/min

15 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

20 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

25 [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
 5 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
 10 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 monohidrato del ácido para-toluensulfónico (2.0g), y la
 15 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 acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre
 20 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).

MS (m/z): 125 [M+H]⁺

25 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 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 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 la capa acuosa 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).

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 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 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 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (910 mg).

5 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

A una solución de Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carbonitrilo obtenido en Ejemplo de Referencia 1 (300 mg) en
 10 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 cloruro de amonio (215 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C por 2 h. La solución de reacción se concentró bajo presión
 15 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 la solución, y la mezcla se agitó a 90 °C por 45 min. A la
 20 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).

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
 25

metilo

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

5 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.

MS (m/z): 311 [M+H]⁺.

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

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

Bajo atmósfera de argón, a una solución de [(1S)-1-(hidroximetil)etil]carbamato de bencilo (2g) en acetonitrilo
15 (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 reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa
20 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 (1.3 g).

25 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).

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

5 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 carbón activado, 300 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró
10 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 dar el compuesto del título (668 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, d), 3.40-3.50 (1H, m),
15 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

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

20 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 se condujo la reducción catalítica a presión media. Se filtró paladio, y el solvente se concentró bajo presión reducida. Al
25 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 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 sílice para dar el compuesto del título (5.9 g).

MS (m/z): 236 [M+H]⁺.

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

 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.

 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

 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.

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

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 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-(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 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 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).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.51-0.52 (4H, m), 2.69 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.25 (1H, t).

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

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.

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

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

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

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).

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

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
5 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
10 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 %
15 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
20 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
25 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 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 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 (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 en la Etapa 1 (350 mg) en DMF (3.0 mL) se agregaron
 5 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 cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
 10 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).

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).

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

A una solución de {[1-(metoximetil)ciclopropil]metil}metilcarbamato de bencilo obtenido en la Etapa 2 (165 mg) en etanol (6.0
 20 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 paladio, se agregó solución de cloruro de hidrógeno-etanol 2 M (27 µL) al líquido madre, y el solvente se
 25 concentró bajo presión reducida para dar el compuesto

del título (95 mg).

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).

5 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

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

10 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 bajo el enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 1 h. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se
15 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 concentró bajo presión reducida para dar un aceite (3.4 g). A una solución del aceite resultante (3.4 g) en
20 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 filtró para remover el paladio, y el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del
25 título (1.9 g).

MS (m/z): 159 [M+H]⁺.

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 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 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 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).

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

MS (m/z): 431, 433 [M+H]⁺.

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

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
15 al método descrito en, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal
Chemistry Letters, 2012, 22, 3157-3162) en lugar de metil
piperidin-4-ilcarbamato.

MS (m/z): 433, 435 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 17: (1-{[6-cloro-2-
20 (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 de Referencia 14
Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-
piperidil)carbamato de terc-butilo en lugar de piperidin-4-
25 ilcarbamato de metilo.

MS (m/z): 463, 465 [M+H]⁺.

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 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 oxiclورو de fósforo (1.1 mL), se agregó dietilánilina (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 lo 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 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

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

5 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 temperatura ambiente por 30 min. El solvente se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó
10 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 Ejemplo de Referencia 2 (100 mg) se suspendió en oxicloruro de fósforo (1.1 mL), se agregó dietilanilina (57 mg) a la
15 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 el enfriamiento con hielo, DIPEA (0.33 mL) y lo sólido (134 mg) se agregaron a la solución y la mezcla se agitó a
20 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 extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se
25 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).

MS (m/z): 441, 443 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 21: (1-{[6-cloro-2-

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

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

Etapa 1 - Preparación de 4-(ciclopropancarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de ácido 1-
 10 benciloxycarbonilpiperidin-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 agregó a esto ciclopropanol (132 mg) (el cual se preparó con análogos al método descrito en, por ejemplo, US2012/0010183),
 15 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 acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio
 20 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).

MS (m/z): 319 [M+H]⁺.

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

A una solución de 4-(ciclopropancarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo 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 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

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.

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

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]⁺.

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

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

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

A una solución de ácido 1-benciloxicarbonilpiperidin-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 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 el líquido madre se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (111 mg).

5 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).

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

10

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

15 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

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

20 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 agitó por 30 min, 4-amino-1-bencilpiperidina (497 µL) se agregó a esto y la mezcla se agitó adicionalmente por 30 min.

25

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

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),
 15 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

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.
 20

MS (m/z): 471, 473 [M+H]⁺.

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

25 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.

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

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
 5 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
 10

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

A una solución de ácido difluoroacético (2.3 g) en
 15 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 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
 20 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 capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se
 25 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 carbón activado, 300 mg), y se condujo la reducción catalítica a presión media. La mezcla de reacción se filtró
 5 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]⁺.

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
 10

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.

15 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).

20 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.

25 MS (m/z): 364, 366 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 30: (4-{[terc-butyl
(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
5 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando 4-
{[terc-butyl(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.

10 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
(1H, s), 7.88 (1H, d), 8.51 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 31: N-(1-{[6-Cloro-2-
15 (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
Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-
piperidil)propanamida (el cual se preparó con análogos al
20 método descrito en, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal
Chemistry Letters, 2003, 13, 2303-2306) en lugar de
piperidin-4-ilcarbamato de metilo.

MS (m/z): 419, 421 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 32: [6-Cloro-2-(Pirazol[5,1-
25 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

5 A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (100 mg) en DMSO (2.0 mL) se agregaron 2,3-difluoropiperidina (25 μ L) y DIPEA (95 μ L), 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. 10 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]⁺.

15 Etapa 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 20 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]⁺.

25

Etapa 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

5 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

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

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 15 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 reducida para dar el compuesto del título (2.7 g).

20 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

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 25 en lugar de 4-(ciclopropancarbonilamino)piperidin-1-

carboxilato de bencilo.

MS (m/z): 172 [M+H]⁺.

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

5

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

10

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.

15

MS (m/z): 286 [M+H]⁺.

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.

20

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-

25

b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(5-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 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]⁺.

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 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 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 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 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
5 concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y el líquido se separó por una 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
10 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 (119 mg).

MS (m/z): 321 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de ácido 6-hidroxi-5-metoxi-
15 2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 6-hidroxi-5-metoxi-2-(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
20 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 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,
25 y se secó por calor bajo presión reducida para dar el

compuesto del título (73 mg).

MS (m/z): 293 [M+H]⁺

Etapa 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 14 Etapa 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.

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

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 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 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 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]⁺

Etapla 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-(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-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico

Etapla 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-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
5 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).

10 MS (m/z): 384 [M+H]⁺.

Etapla 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
15 agitó a 50 °C por 2 h. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1M de ácido clorhídrico para hacer la
20 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).

25

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

5 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
 10 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 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (40 mg).

15 MS (m/z): 344 [M+H]⁺.

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

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

5 MS (m/z): 330 [M+H]⁺.

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

10 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.

MS (m/z): 330 [M+H]⁺.

15 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

20 Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38 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-Dimetilbutan-2-il]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 (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 346 [M+H]⁺.

5 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

Análogo al método en el Ejemplo de Referencia 38 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando
10 clorhidrato de (1S,2S)-2-(difluorometoxi)ciclopentanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 396 [M+H]⁺.

15 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
20 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
25 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]⁺.

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
5 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
10 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 reducción catalítica a presión media. A la mezcla se agregó cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M, la
15 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 mg) y 6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de
20 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 de sílice para dar el compuesto del título (102 mg).

MS (m/z): 424 [M+H]⁺.

25 Etapa 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

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

10 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-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
 15

A una solución de N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]carbamato de terc-butilo (4.0 g) en DMF (20 mL) se agregó 60 % de hidruro de sodio (870 mg) en
 20 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 la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó agregando
 25 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 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 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 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]⁺.

Etapas 2 - Preparación de ácido 6-{[(1S,2S)-2-metoxiciclopentil]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-{[(1S,2S)-2-metoxiciclopentil]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.

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-2-il]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

10 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 agregaron (2S)-3,3-dimetilbutan-2-amina (33 mg) y DIPEA (56 µL), y la mezcla se agitó a 110 °C por 2 h 30 min. La mezcla
15 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
20 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (39 mg).

MS (m/z): 374 [M+H]⁺.

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-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 ácida, 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 (35 mg).

MS (m/z): 360 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 48: ácido 6-{[(1S)-1-Ciclopropiletil]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 (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.

MS (m/z): 332 [M+H]⁺.

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

A una solución de ácido ciclopropancarboxílico (300 mg) en tolueno (3 mL) se agregaron TEA (0.5 mL) y azida de difenilfosforilo (1.1 g), y la mezcla se agitó a 80 °C por 3 h. Después, se agregó 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-
 10 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
 15 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).

20 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-
 25 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
 5 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
 10 (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
 15 lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (306 mg).

MS (m/z): 219 [M+H]⁺.

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

20 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.

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).

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

Ciclopropiletíl]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-
5 ciclopropiletíl]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)-1-
ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
10 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 µL)
y HATU (26 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía
15 en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título
(9 mg).

MS (m/z): 480 [M+H]⁺.

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

A una solución de N-(1-{[6-{[(1S)-1-
ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-
il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-
25 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).

5 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-Ciclopropyletil]amino}-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 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]⁺.

15 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-
 20 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
 25 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

5 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

10

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

15 Ejemplo de Referencia 45 (15 mg) en DMF (1.0 mL) se agregó N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida (9.0 mg), DIPEA (19 µL) y HATU (21 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se purificó por

20 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (16 mg).

MS (m/z): 560 [M+H]⁺.

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

25

A una solución 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 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 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 μ L), y la
5 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
10 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
15 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 μ L) y HATU (58
20 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]⁺

Ejemplo 9: N-[1-({6-[(1-

5 [(Difluorometoxi)metil]ciclobutil}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 compuesto del título usando {1-
 10 [(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]⁺.

Ejemplo 10: N-[1-({6-[(1-

15 [(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 compuesto del título usando {1-
 20 [(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]⁺.

Ejemplo 11: N-[1-({6-[(4-

25 [(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 compuesto del título usando {4-
5 [(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]⁺.

Ejemplo 12: 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)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido 6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]amino}-5-metil-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-
15 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
20 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-Ciclopropyletil]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]⁺

5 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-
 10 (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
 µL) y HATU (29 mg), y la mezcla se agitó a temperatura
 15 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]⁺.

Ejemplo 15: N-[1-({6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-2-
 20 (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
 25 agregaron 2,2-dimetilpropan-1-amina (9.0 mg) y DIPEA (50 µL),

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 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 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

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 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 sílice para dar el compuesto del título (570 mg).

5 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

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 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 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-ciclopropiletil]amino}-5-metil-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 12, se sintetizó el compuesto del título usando 2,2-difluoro-N-(4-piperidil)acetamida obtenido en el Ejemplo 28 Etapa 1 en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

5 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-il)ciclopropancarboxamida

10 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 µL)

15 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]⁺.

20 Ejemplo 20: clorhidrato de [6-{[(1S)-1-Ciclopropiletil]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-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de

25

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

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

Ejemplo 21: 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 1-Fluoro-2-metilpropan-2-ilo

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]⁺.

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

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
 5 N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

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

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

MS (m/z): 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: clorhidrato de (1-{[6-{[(2R)-3-
 15 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-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

20 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 DIPEA (16 µL), (2R)-3-metilbutan-2-amina (6 mg), y la mezcla
 25 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 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).

MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

10 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

15 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 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 + 1.0 H₂O)

25 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

5 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]⁺.

10 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-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo Clorhidrato [Etapa 1] (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 terc - butilo

15

20 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.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: clorhidrato de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

25

Etapa 2: A una solución 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 metilo obtenido en la Etapa 1 (2.26 g) en acetato de etilo (100 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-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]⁺.

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 27: (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 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) en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: (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 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 (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 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 (160 mg).

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]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-ciclopropyletil]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 3 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-

piperidil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺.

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

A una solución de (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-
10 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).

15 MS (m/z): 412 [M+H]⁺.

Etapa 3 - Preparación de N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletíl]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)-
20 1-ciclopropiletíl]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
25 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título (18 mg).

MS (m/z): 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Ciclopropyletil]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.

MS (m/z): 517 [M+H]⁺

Ejemplo 31: 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

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 32: 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-ciclopropiletil](metil)amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo 5 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-10 4-il)ciclopropancarboxamida (18 mg), DIPEA (74 μ L) 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 15 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-{[6-20 {[(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 26 Etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando N-(1-{[6-25 {[(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]⁺.

Ejemplo 33: 1-Ciclopropil-3-(1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropyletil]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 34: [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
 5 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 μ L), 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
 10 columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14 mg).

MS (m/z): 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: N-(1-{[6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida
 15

Etapa 1 - Preparación de 6-(terc-butilamino)-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 (30 mg) en DMF (0.5 mL) se
 20 agregaron DIPEA (50 μ L) y terc-butilamina (7 mg), 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
 25 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 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 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 dar el compuesto del título (8 mg).

MS (m/z): 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: N-[1-({6-[(1-Metilciclopropil)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 35 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 37: 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

Análogo al método en el Ejemplo 35 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 38: (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 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 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
 5 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
 10 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 40: (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
 15

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]⁺.

Ejemplo 41: 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
 20

Etapas 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-
 25

butilo

Análogo al método en el Ejemplo 34, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilo N-(4-piperidil)carbamato en lugar de N-(4-piperidil)pirimidin-2-
5 amina.

MS (m/z): 526 [M+H]⁺.

Etapas 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

10 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-butilo obtenido en la Etapa 1 (150 mg) en diclorometano (2 mL) se agregó TFA (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura
15 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).

MS (m/z): 426 [M+H]⁺.

Etapas 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
20

A una solución 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 obtenido en la Etapa 2 (20 mg)
25 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 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13 mg).

5 MS (m/z): 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: N-(1-{[6-(Ciclopropilmetoxi)-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 (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.

15 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

20 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 43: N-[1-({6-[(3,3-Dimetilbutan-2-il)oxi]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-

25

il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropanocarboxamida

Análogo al método en el Ejemplo 42, se sintetizó el compuesto del título usando 3,3-dimetilbutan-2-ol en lugar de ciclopropilmetanol.

5 MS (m/z): 497 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: N-(1-{[6-(Ciclobutiloxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida

10 Análogo al método en el Ejemplo 42, se sintetizó el compuesto del título usando ciclobutanol en lugar de ciclopropilmetanol.

MS (m/z): 467 [M+H]⁺

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

Análogo al método del Ejemplo 42, se sintetizó el compuesto del título utilizando ciclopentanol en lugar de ciclopropilmetanol.

20 EM (m / z): 481 [M + H]⁺

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)ciclopropanocarboxamida clorhidrato

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 (50 mg) en DMF
 (1 mL) se agregaron DIPEA (60 μ L) y (1R)-1-
 5 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
 acetato de etilo, se separó agregando agua, 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 un sólido (50 mg). A
 15 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
 presión reducida, y el residuo resultante se lavó con
 éter dietílico para dar el compuesto del título (35 mg).

20 MS (m/z): 481 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 47: 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

A una solución de N-(1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-
 25 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 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
 5 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).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

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

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
 15 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
 20 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
 25 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-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-
 7-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de
 5 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
 10 compuesto del título (14 mg).

MS (m/z): 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: [6-{[(1S)-1-Ciclopropiletil]amino}-2-
 (Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-
 tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona

15 Análogo al método en el Ejemplo 48, se sintetizó el
 compuesto del título usando tiazol-2-amina en lugar de
 isoxazol-3-amina.

MS (m/z): 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: [6-{[(1S)-1-Ciclopropiletil]amino}-2-
 20 (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 48, se sintetizó el
 compuesto del título usando 3-metilisoxazol-5-amina en lugar
 de isoxazol-3-amina.

25 MS (m/z): 493 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: 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

5 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 µL)
10 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 (16 mg).

MS (m/z): 546 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 52: (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

Análogo al método en el Ejemplo 51, se sintetizó el compuesto del título usando Ejemplo obtenido en la Referencia
20 14 Etapa 1 piperidin-4-ilcarbamato de metilo en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 536 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: 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

25

Análogo al método en el Ejemplo 51, 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]⁺.

5 Ejemplo 54: 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

10 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]⁺.

15 Ejemplo 55: (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 51, se sintetizó el compuesto del título usando piperidin-4-ol en lugar de N-(piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida.

MS (m/z): 479 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 56: (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

25 Análogo al método en el Ejemplo 51, 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]⁺.

5 Ejemplo 57: [6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

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 58: (1-{[6-(terc-butilamino)-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 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 59: (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 28, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilamina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

5 MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 60: [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

10 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]⁺.

Ejemplo 61: 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

20 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
25 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).

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 26 etapa 2, se sintetizó el compuesto del título usando [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 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 62: (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 63: [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 64: (1-{[6-(ciclobutiloxi)-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 63, se sintetizó el compuesto del título usando ciclobutanol en lugar de 3,3-dimetilbutan-2-ol.

MS (m/z): 457 [M+H]⁺.

Ejemplo 65: 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 29 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando metanosulfonil cloruro de en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 490 [M+H]⁺.

5 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)ciclopropansulfonamida

10 Análogo al método en el Ejemplo 29 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando ciclopropansulfonil cloruro de en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 516 [M+H]⁺.

15 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)etansulfonamida

Análogo al método en el Ejemplo 29 Etapa 3, se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

MS (m/z): 504 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 68: N-(1-{[6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida

25 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 35 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 compuesto del título (28 mg).

MS (m/z): 470 [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)-2,2-difluoroacetamida

Análogo al método en el Ejemplo 68, 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]⁺

Ejemplo 70: (1-{{6-(terc-butylamino)-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 68, 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 19904918073) en lugar de 2-metil-N-(4-piperidil)propanamida.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 71: [6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(piridin-2-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 µL) 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 72: (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 Clorhidrato [Etapla 1] (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 terc - butilo

A una solución de ácido 6-{[(1R)-1-ciclopropiletil]amino}-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-

5 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
10 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]⁺.

15 [Etapla 2]: 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 26 Etapa 2, 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
20 obtenido en la Etapa 1 en lugar de (1 - {[6 - {[(1S) -1-ciclopropiletil] amino} -2- (pirazolo [5,1-b] [1,3] tiazol-7-il) pirimidin-4- Il] carbonil} piperidin - 4 - il) carbamato
25 de terc - butilo.

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

5 Valor encontrado (%) C: 50.92, H: 6.12, N: 17.95

Ejemplo 73: [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 71, se sintetizó el
 10 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.
 15

MS (m/z): 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 74: [6-(terc-Butilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanona
 20

Análogo al método en el Ejemplo 71, 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
 25 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 75: (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 76: 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 μ L) y ácido terc-butilo de 3-(aminometil)azetidín-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).

MS (m/z): 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 77: 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 75, 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.

5 MS (m/z): 536 [M+H]⁺.

Ejemplo 78: [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 79: 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-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 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
 5 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
 10 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-
 15 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
 20 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 +
 25 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 80: (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 81: (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 80, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclopropiltanamina en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: (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 80, se sintetizó el compuesto del título usando (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 83: (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 80, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en
10 lugar de terc-butilamina.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 84: (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

15 Análogo al método en el Ejemplo 80, 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 85: 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

25 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
 10 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]⁺.

15 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 86: (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 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
 25 Referencia 24 (20 mg) en etanol (1 mL) se agregaron DIPEA (30

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 (15 mg).

5 MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 87: (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

10 Análogo al método en el Ejemplo 86, se sintetizó el compuesto del título usando (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

15 Ejemplo 88: (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

Análogo al método en el Ejemplo 86, 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]⁺.

20 Ejemplo 89: (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

25 Análogo al método en el Ejemplo 86, se sintetizó el compuesto del título usando (2S)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 90: 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-

5 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
 10 (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).

15 MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 91: 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 90, se sintetizó el
 20 compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 92: {6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

25

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 93: [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 13 en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 94: clorhidrato de (1-{{6-[[1-(1R)-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

Etapa 1- Preparación 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 2,2-difluoroetilo

5 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
10 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).

15 MS (m/z): 520 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Preparación de 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 2,2-difluoroetilo

20 A una solución 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 2,2-difluoroetilo obtenido en la Etapa 1 (490 mg) en acetato de etilo se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de
25 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 +
5 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 95: 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
10

Análogo al método en el Ejemplo 94 Etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.

15 MS (m/z): 536 [M-Cl]⁺.

Valor de análisis elemental (para C₂₄H₃₁F₂N₇O₃S•HCl +
1.1 H₂O)

Valor calculado (%) C: 48.70, H: 5.82, N: 16.56

Valor encontrado (%) C: 48.50, H: 5.69, N: 16.49

20 Ejemplo 96: (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 94 Etapa 1, se sintetizó el compuesto del título usando (1S)-1-ciclopropiltanamina en lugar de (1R)-1-ciclopropiltanamina.
25

MS (m/z): 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 97: (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

5 Análogo al método en el Ejemplo 94 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 98: (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

10

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 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).

15

20

MS (m/z): 528 [M+H]⁺.

Ejemplo 99: (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

25 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 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 2-(Dimetilamino)etilo

Análogo al método en el Ejemplo 39, 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 101: (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 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).

5 MS (m/z): 538 [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)carbamatode 2,2,2-Trifluoroetilo

Análogo al método en el Ejemplo 101, 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 103: 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

Análogo al método en el Ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclopropiletanamina en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

20 MS (m/z): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 104: 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

Análogo al método en el Ejemplo 90, se sintetizó el compuesto del título usando pentan-3-amina en lugar de (1R)-

1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 105: N-(1-{[6-(2-Etilbutoxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

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 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]⁺.

Ejemplo 106: (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-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,
 5 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
 10 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]⁺.

Ejemplo 107: (1-{[6-(pentan-3-ilamino)-2-
 15 (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.

20 MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 108: N-[1-({6-[(2-Etilbutil)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 16, se sintetizó el
 25 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]⁺.

Ejemplo 109: 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 105, se sintetizó el compuesto del título usando pentan-3-ol en lugar de 2-etilbutan-1-ol.

MS (m/z): 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 110: [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

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 111: (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 112: N-(1-{[6-(2-Etilbutoxi)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)propanamida

5 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
10 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
15 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]⁺.

20 Ejemplo 113: 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

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)propanamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 31 (20 mg) en 1-butanol (1 mL) se agregaron DIPEA (50 μ L) y clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina obtenido en el Ejemplo de 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]⁺.

10 Ejemplo 114: 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 113, se sintetizó el compuesto del título usando N-15 metilpentan-3-amina clorhidrato en lugar de clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 115: 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 μ L) 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 116: [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 µL) 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 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 117: N-[1-({6-[(2-Metoxi-2-

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 113, 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.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 118: 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

10 Análogo al método en el Ejemplo 115, se sintetizó 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]⁺.

15 Ejemplo 119: 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)propanamida

Análogo al método en el Ejemplo 113, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3-metilbutan-2-amina en lugar de clorhidrato de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 120: 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

25 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 121: 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

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]⁺.

Ejemplo 122: N-(1-{[6-(Pentan-3-ilamino)-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)ciclopropancarboxamida

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 123: 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

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)

Valor calculado (%) C: 51.06, H: 5.71, N: 19.85

Valor encontrado (%) C: 51.00, H: 5.73, N: 19.74

Ejemplo 124: 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 1 y 2, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-butan-2-amino en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amino.

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

Ejemplo 125: N-[1-({6-[(1-Metilciclopropil)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 113, 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.

MS (m/z): 454 [M+H]⁺

Ejemplo 126: [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

Análogo al método en el Ejemplo 116, 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]⁺.

10 Ejemplo 127: 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-
15 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
20 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
25 de gel de sílice para dar el compuesto del título (12 mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 128: 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

5 Análogo al método en el Ejemplo 113, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de (2S)-butan-2-amina en lugar de (2R)-N,3,3-trimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 456 [M+H]⁺

Ejemplo 129: 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
 15 (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 cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (20 mg). A una solución del sólido obtenido (20 mg) en acetato de
 20 etilo (2 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (15 µL). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (18 mg).

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 130: {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-butyl(dimetil)silil]oxi}piperidin-1-il){6-[terc-butyl(etil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}metanona

A una solución de (4-{[terc-butyl(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 (150 mg) en etanol (1 mL) se agregaron DIPEA (706 µL) y terc-butilamina (333 µL), y la mezcla se agitó en un reactor de microondas a 150 °C por 1 h. Se agregó terc-butilamina adicional (333 µL) a esto, y la 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 (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 µL), 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 (28 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.22-1.26 (4H, m), 1.57-1.63 (1H, m), 1.68 (9H, s),
 5 1.82-1.90 (2H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.63 (2H, q), 3.72-3.90 (3H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.41 (1H, s).

Etapa 2 - Preparación de {6-[terc-butyl(etil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona
 10

A una solución de (4-{[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}piperidin-1-il){6-[terc-butyl(etil)amino]-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}metanona obtenido en la Etapa 1 (28 mg) en
 15 THF (0.5 mL) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (solución THF, 152 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se agregó agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre
 20 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 (20 mg).

MS (m/z): 429 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 131: (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 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 132: (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 133: 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)-
 5 2,2-difluoroacetamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 (30 mg) en 2-propanol (2 mL) se agregaron DIPEA (47 µL) y (2R)-3-metilbutan-2-amina (18 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C por 3 h. La solución 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 (32 mg).

MS (m/z): 492 [M+H]⁺.

Ejemplo 134: 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)-
 1,1-dimetilurea obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 (20 mg) en DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (32 µL) y 2,2-
 20 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 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (21 mg).

25 MS (m/z): 485 [M+H]⁺.

Ejemplo 135: 3-(1-{[6-{[(1R)-1-ciclopropyletil]amino}-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 134, se sintetizó el compuesto del título usando (1R)-1-ciclopropiltanamina en lugar de 2,2-dimetilpropan-1-amina.

MS (m/z): 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 136: [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 28, se sintetizó el compuesto del título usando 3-metiloxetan-3-amina clorhidrato en lugar de (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 137: [1-({6-[(díciclopropilmetil)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 díciclopropilmetanamina en lugar de (2R)-3-metilbutan-2-amina.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 138: (1-{[6-phenoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

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 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
 5 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. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión
 10 reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (19 mg).

MS (m/z): 479 [M+H]⁺.

	<u>Ejemplo</u>	<u>139:</u>	<u>4-{[6-({4-</u>
15	<u>[(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}carbonil)-2-</u>		
	<u>(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-</u>		
	<u>il]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</u>		

A una solución de (1-{[6-cloro-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-
 20 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), 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 140: 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-[(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 139 (98 mg) se agregó solución cloruro de hidrógeno-metanol 2 M, y la mezcla se agitó a temperatura 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]⁺.

Ejemplo 141: [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 139, se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de 1-aminociclopropancarbonitrilo en lugar de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

MS (m/z): 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 142: (1-{[6-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}-5-metoxi-2-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de metilo

5 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 Ejemplo de Referencia 35 (15 mg) en 2-propanol (1 mL) se agregaron TEA (19 µL) y (1S)-1-ciclopropiltanamina (6 mg), y
10 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 (16 mg).

MS (m/z): 500 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 143: (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

 Análogo al método en el Ejemplo 145, se sintetizó el compuesto del título usando (2R)-3,3-dimetilbutan-2-amina
20 en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 144: (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 139, 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.

5 MS (m/z): 571 [M+H]⁺.

Ejemplo 145: (3R)-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

10 Análogo al método en el Ejemplo 139, 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]⁺.

15 Ejemplo 146: 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

Análogo al método en el Ejemplo 140, se sintetizó el compuesto del título usando (3S)-3-{[6-({4-
20 [(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 el Ejemplo 144.

MS (m/z): 471[M-2Cl-H]⁺.

25 Ejemplo 147: 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

Análogo al método en el Ejemplo 140, se sintetizó el compuesto del título usando terc-butilo (3R)-3-{[6-({4-
5 [(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 145.

MS (m/z): 471[M-2Cl-H]⁺.

Ejemplo 148: (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-(Pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato
15 metilo obtenido en el Ejemplo 147 (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 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en
20 columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7 mg).

MS (m/z): 485 [M+H]⁺.

Ejemplo 149: (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-ilamino]pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de metilo obtenido en el Ejemplo 147 (20 mg) en THF (0.5 mL) se
 5 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 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (8 mg).

10 MS (m/z): 513 [M+H]⁺.

Ejemplo 150: [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

Análogo al método en el Ejemplo 142, se sintetizó
 15 el compuesto del título usando (2S)-butan-2-amina en lugar de (1S)-1-ciclopropiltanamina.

MS (m/z): 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 151: (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

20

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
 25 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 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]⁺.

Ejemplo 152: (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 151, 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 153: (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

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 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).

MS (m/z): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo de Prueba 1: Efecto inhibidor de tirosina

5 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, 10 respectivamente. Esta solución se diluyó 20 veces más con tampón de ensayo y se usó como una solución de compuesto de ensayo. 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 15 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 de prueba se diluyeron adicionalmente a 2 veces con un amortiguador de ensayo para obtener una solución del compuesto. Se diluyó el DMSO a 20 veces con el amortiguador de ensayo y se usó como un 20 control negativo. Se utilizaron Tris-HCl 15 mM (pH 7,5), 0,01 (v / v) de Tween-20 y ditiotreitól 1 mM como tampón de ensayo.

2. Actividad inhibidora de tirosina cinasa JAK en la presencia de ATP 1 mM.

La actividad se determinó por el método de ELISA. 25 Cada una de las soluciones de muestra se agregaron a la placa

de 96 pocillos recubiertas con estreptavidina (Placa de Tira DELFIA 8 x 12 pocillo, PerkinElmer) a 10 μ L/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 (pH 7.5), 0.01 (v/v) % de Tween-20 y 1 mM ditioneitol, 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

5 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
10 siguientes tablas 1 a 6.

Tabla 1

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)
5	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
10	11	21	2500	4800
	12	120	2200	1800
	13	400	2400	1600
	14	69	1700	1500
	15	110	2500	7200
	16	53	2200	2200
15	17	230	5100	5800
	18	310	2300	1700
	19	710	4400	6500
	20	1400	4700	4200
	21	230	2200	>10000
	22	130	800	3700
20	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

5

10

15

20

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	140	2500	4300
27	120	2100	>10000
28	140	1200	3000
29	110	1400	>10000

Tabla 2

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)
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
	62	10	1000	1100
	63	180	7300	10000
	64	260	3100	>10000
20	65	130	3100	10000
	66	110	620	2400
	67	25	680	1900
	68	73	790	2100
	69	810	3500	5700

5

10

15

20

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)
3 1	3 8 0	1 8 0 0	> 1 0 0 0 0
3 2	1 3 0	1 7 0 0	1 7 0 0
3 3	3 5 0	1 9 0 0	3 0 0 0
3 4	2 7 0	2 4 0 0	> 1 0 0 0 0
3 5	8 6	6 2 0	> 1 0 0 0 0
3 6	2 4 0	1 6 0 0	> 1 0 0 0 0
3 7	2 6 0	1 2 0 0	> 1 0 0 0 0
3 8	1 4 0	1 3 0 0	2 9 0 0
4 0	9 6	2 7 0 0	> 1 0 0 0 0
4 2	1 3 0	> 1 0 0 0 0	> 1 0 0 0 0
4 3	6 6	1 3 0 0	> 1 0 0 0 0
4 4	3 1 0	5 7 0 0	> 1 0 0 0 0
4 7	1 5 0	> 1 0 0 0 0	> 1 0 0 0 0
4 9	1 5 0	2 0 0 0	2 5 0 0
5 1	1 8 0	9 3 0 0	> 1 0 0 0 0
5 4	1 4 0	> 1 0 0 0 0	> 1 0 0 0 0
5 5	9 4 0	7 3 0 0	> 1 0 0 0 0
5 7	4 0 0	2 9 0 0	> 1 0 0 0 0
5 8	1 4 0	3 9 0 0	5 6 0 0
5 9	7 2	5 4 0 0	6 1 0 0
6 0	5 4 0	> 1 0 0 0 0	9 4 0 0
6 1	1 0	1 0 0 0	1 1 0 0
6 2	1 8 0	7 3 0 0	> 1 0 0 0 0
6 3	2 6 0	3 1 0 0	> 1 0 0 0 0
6 4	1 3 0	3 1 0 0	> 1 0 0 0 0
6 5	1 1 0	6 2 0	2 4 0 0
6 6	2 5	6 8 0	1 9 0 0
6 7	7 3	7 9 0	2 1 0 0
6 8	8 1 0	3 5 0 0	5 7 0 0

Tabla 3

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)
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
	109	190	1800	2400

5

10

15

20

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)
70	200	3700	4000
71	310	6100	5900
72	190	950	2200
73	150	930	4800
75	980	3200	>10000
76	4100	>10000	>10000
77	870	3300	>10000
78	110	820	2300
79	1600	2200	3300
80	58	9700	5800
83	330	2200	2300
85	250	1600	9500
86	190	1000	4100
88	620	1200	1800
91	40	1200	1000
92	1900	2200	5400
94	250	1000	2200
95	210	1300	2700
96	37	1400	1400
97	19	790	2600
98	140	3000	3400
99	98	1800	3100
100	24	1300	1700
101	140	2400	5900
102	200	3000	3400
103	170	1600	7200
104	600	1300	2800
105	200	3500	1600
106	200	2500	>10000

Tabla 4

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)
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
	141	1100	>10000	>10000
	142	1200	>10000	>10000
20	143	1900	>10000	>10000
	144	480	>10000	6600
	145	270	1200	1400
	146	270	1600	1400
	147	2600	>10000	>10000

5

10

15

20

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 0 7	1 9 0	1 8 0 0	2 4 0 0
1 0 8	7 8	8 8 0	>1 0 0 0 0
1 0 9	1 2 0	2 4 0 0	>1 0 0 0 0
1 1 0	3 5 0	3 5 0 0	2 9 0 0
1 1 2	3 6 0	1 2 0 0	2 7 0 0
1 1 4	2 1 0	1 9 0 0	3 8 0 0
1 1 5	1 4 0 0	>1 0 0 0 0	5 7 0 0
1 1 7	6 7 0	4 2 0 0	>1 0 0 0 0
1 1 8	8 7 0	3 0 0 0	3 4 0 0
1 2 1	2 6 0	1 4 0 0	1 6 0 0
1 2 2	2 2 0	1 7 0 0	2 2 0 0
1 2 3	2 1 0	4 7 0 0	>1 0 0 0 0
1 2 4	5 9 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 2 5	7 6 0	8 5 0 0	>1 0 0 0 0
1 2 8	3 1 0	2 2 0 0	4 7 0 0
1 2 9	7 9 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 3 0	2 9 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 3 2	6 8	2 4 0 0	3 7 0 0
1 3 3	4 9 0	1 4 0 0	3 5 0 0
1 3 4	6 4 0	1 4 0 0	4 2 0 0
1 3 5	6 5 0	2 0 0 0	4 3 0 0
1 3 6	4 3	2 9 0 0	2 1 0 0
1 3 7	2 8 0	7 7 0	3 4 0
1 3 8	1 1 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 3 9	1 2 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 4 0	1 9 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 4 1	4 8 0	>1 0 0 0 0	6 6 0 0
1 4 2	2 7 0	1 2 0 0	1 4 0 0
1 4 3	2 7 0	1 6 0 0	1 4 0 0

Tabla 5

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)
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
20	170	1600	>10000	>10000
	171	850	>10000	>10000
	172	320	>10000	>10000
	173	3400	>10000	>10000
	174	300	>10000	5600
	175	96	>10000	>10000
	176	78	4400	4600
	177	300	>10000	>10000

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 4 4	2 6 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 4 5	1 6 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 4 6	1 0 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 4 7	5 2 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 4 8	2 6 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 4 9	2 3 0 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0
1 5 0	2 1 0	7 2 0 0	9 0 0 0
1 5 1	1 8 0	5 3 0 0	3 1 0 0
1 5 2	2 4	4 6 0 0	1 4 0 0
1 5 3	8 2 0	>1 0 0 0 0	>1 0 0 0 0

Compuesto de Prueba 2: Efecto inhibidor en modelo inflamatorio de las vías respiratorias inducido por *Aspergillus*

Extractos de *Aspergillus fumigatus* (Greer 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 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 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 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 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 6.

Tabla 6

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

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	6 2
2 7	5 2
3 2	3 7
4 0	5 1
5 7	3 7
6 1	3 6
7 2	3 4
7 9	4 3
8 5	2 4
9 4	5 1
9 5	4 3
1 2 3	3 5
1 2 4	3 8

Como se puede ver en la Tabla 6, los compuestos de la invención tienen un efecto significativo en este modelo de inflamación *in vivo*.

Ejemplo de Prueba 3: Ensayo de células DND39

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 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.

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 amortiguador Perm III (BD Biosciences, Inc.) se agregó a la pelletilla, y se incubó a 4 °C por 30 min. Después se lavó dos veces, 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 %.

5 Ejemplo de Prueba 4: Ensayo de sangre total humana

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.

10 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
5 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
10 control negativo no estimulado como la velocidad inhibidora de 100%.

Como se muestra en los Ejemplos de Prueba 1 y 2, el compuesto de la invención mostró actividad inhibidora de JAK1, y de este modo, es efectivo en el modelo de inflamación *in*
15 *vivo*.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

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
20 terapéutico para una enfermedad autoinmune (por ejemplo, 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
25 tipo 1, nefropatía por inmunoglobulina, enfermedades

tiroideas autoinmunes, psoriasis, escleroderma, nefritis por lupus, ojo seco, vasculitis asociada a ANCA, dermatomiositis, polimiositis, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, prurito, alergias pro alimentos, asma bronquial, rinitis alérgica, sinusitis crónica, neumonía eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, enfermedades proliferativas (por ejemplo, cánceres sólidos, cánceres de la sangre, tumor maligno linfático, mieloma múltiple, fibrosis pulmonar), pérdida auditiva súbita, rechazo al trasplante de médula ósea o rechazo al trasplante de órgano.

Ejemplo de Formulación 1

Tableta (tableta oral)

En un comprimido de 80 mg de 5 la formulación:

15 Compuesto del Ejemplo 1 5,0 mg

Almidón de maíz 46,6 mg

Celulosa cristalina 24,0 mg

Metilcelulosa 4,0 mg

Estearato de magnesio 0,4 mg

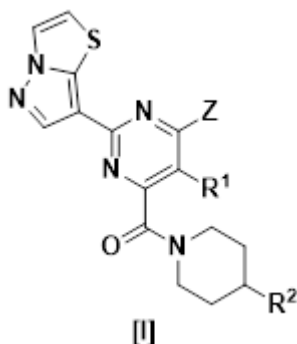
20 De acuerdo con un método convencional, un polvo mixto de

Los componentes se comprimieron para formar un comprimido oral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirazolotiazol, caracterizado porque es representado por la fórmula [I]:

Fórmula 1



en donde,

R¹ es hidrógeno, alquilo o alcoxi;

Z es -OR³ o -NR⁴R⁵;

en la cual

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

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

R⁵ es alquilo, cicloalquilo o grupo heterocíclico saturado,

20 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 (5):

(1) hidroxí,

(2) alcoxi,

25 (3) cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con

(difluoroalcoxi)alquilo, o cicloalquilo sustituido con alcoxialquilo,

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

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

(6) nitrilo, y

tal grupo heterocíclico saturado en R⁵ es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a
10 partir de los siguientes (1) a (3):

(1) metilo

(2) acetil, y

(3) ter-butiloxicarbonil;

R² es hidroxil o -NHR⁸,

15 en la cual

R⁸ es heteroarilo, heteroarilo sustituido con halógeno, heteroarilo sustituido con alquilo, -COL¹, -COOL¹ o -SO₂L²,

tal L¹ es un grupo seleccionado a partir del grupo
20 que consiste de los siguientes (1) a (5):

(1) alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con dialquilamino o alquilo sustituido con alcoxi

(2) cicloalquilo,

25 (3) arilo,

(4) heteroarilo, y

(5) dialquilamino, y cicloalquilamino,

dicho L^2 es alquilo o cicloalquilo,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o

5 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 hidrógeno.

10 3. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, caracterizado porque

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

en la cual

15 R^4 es hidrógeno,

R^5 es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi

20 4. 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^2 es $-NHR^8$

En donde

R^8 es $-COL^1$ o $-COOL^1$,

25 Dicho L^1 es alquilo.

5. El compuesto de pirazolotiazol de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, caracterizado porque

R¹ es hidrógeno;

5 Z es -NR⁴R⁵;

en el cual

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo, alquilo
10 opcionalmente sustituido con alcoxi;

R² es -NHR⁸

en el cual

R⁸ es -COL¹ o -COOL¹,

Dicho L¹ es alquilo

15

6. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del
20 mismo farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como un ingrediente activo.

7. Un inhibidor de JAK1, caracterizado porque comprende el compuesto de pirazolotiazol o una sal del mismo
25 farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como un ingrediente activo.

8. 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 5 como un ingrediente activo.

9. El agente terapéutico o profilactico de
10 conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria es asma bronquial, rinitis, sinusitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

15

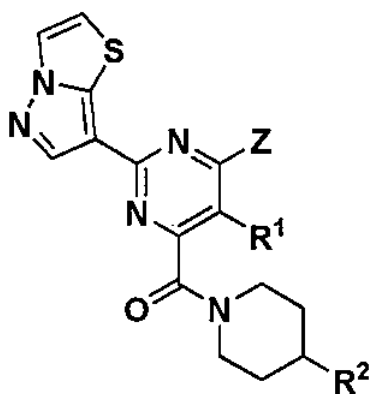
20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

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

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 (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Castleman), y un efecto anti-inflamatorio (por ejemplo, sinusitis, asma bronquial, osteoartritis) y efecto anti-tumoral.