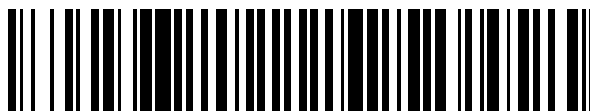


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 004**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011** **PCT/EP2011/055300**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011** **WO11124580**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011** **E 11713749 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2556066**

54 Título: **Compuestos pirazol-4-il-heterociclil-carboxamida y métodos de uso**

30 Prioridad:

07.04.2010 US 321588 P

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

13.02.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

WANG, XIAOJING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 601 004 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos pirazol-4-il-heterocicil-carboxamida y métodos de uso

La invención se refiere en general a los compuestos pirazol-4-il-heterocicil-carboxamida para tratar con inhibidores los trastornos mediados las quinasas Pim (Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3), siendo por tanto útiles como productos terapéuticos contra el cáncer. La invención se refiere también a composiciones, de modo más específico a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a método de uso de los mismos, ya sea solos o en combinación, para tratar varias formas de cáncer y trastornos hiperproliferativos, así como a métodos de uso de los compuestos para el diagnóstico "in vitro", "in situ" e "in vivo" o para el tratamiento de células de mamíferos o de estados patológicos asociados.

Las quinasas Pim son un grupo de tres proteína-quinasas de serina y treonina muy relacionadas entre sí, codificadas por los genes Pim-1, Pim-2 y Pim-3. Los nombres de los genes se derivan de la frase Proviral Insertion Moloney, que indica sitios frecuentes de integración del virus moloney murino, dichas inserciones conducen a la sobreexpresión de las quinasas Pim y a nuevos linfomas de células T o a la aceleración dramática de la producción de tumores en el modelo de linfoma generado por el Myc transgénico (Cuyper y col., Cell, vol. 37 (1), pp. 141-50, 1984; Selten y col., EMBO J., vol. 4 (7), pp. 1793-8, 1985; van der Lugt y col., EMBO J., vol. 14 (11), pp. 2536-44, 1995; Mikkers y col., Nature Genetics, vol. 32 (1), pp. 153-9, 2002; van Lohuizen y col., Cell, vol. 65 (5), pp. 737-52, 1991). En estos ensayos se pone de manifiesto el sinergismo con el oncogén c-Myc y se sugiere que la inhibición de las quinasas Pim puede tener un beneficio terapéutico.

La genética de los ratones sugiere que si antagonizan las quinasas Pim se puede tener un perfil de seguridad aceptable; un ratón "knockout" (inactivado) por Pim 1 $-/-$, Pim-2 $-/-$ o Pim-3 $-/-$ es viable aunque ligeramente menos que los congéneres de tipo salvaje (Mikkers y col., Mol. Cell. Biol., vol. 24 (13), pp. 6104-154, 2004). Los tres genes dan lugar a seis isoformas de proteína, que incluyen un dominio de proteína-quinasa y aparentemente no tienen dominios reguladores reconocibles. Las seis isoformas son todas ellas proteína-quinasas constitutivamente activas, que no requieren modificación post-translacional alguna para desplegar actividad, así, pues, las quinasas Pim se regulan primariamente a nivel transcripcional (Qian y col., J. Biol. Chem., vol. 280 (7), pp. 6130-7, 2005). La expresión de las quinasas Pim puede inducirse en gran manera por las citoquinas y los receptores de factores de crecimiento y las Pim son dianas transcripcionales directas para las proteínas Stat, incluidas la Stat3 y la Stat5. La Pim-1, por ejemplo, es necesaria para la señal de proliferación de la Stat3 mediada por el gp130 (Aksoy y col., Stem Cells, vol. 25 (12), pp. 2996-3004, 2007; Hirano y col., Oncogene, vol. 19 (21), pp. 2548-56, 2000; Shirogane y col., Immunity, vol. 11 (6), pp. 709-19, 1999).

La función de las quinasas Pim en los mecanismos de proliferación y supervivencia celulares corre paralela al eje de señalización PI3k/Akt/mTOR (Hammerman y col., Blood, vol. 105 (11), pp. 4477-83, 2005). Es obvio que varias dianas de fosforilación del eje PI3k, incluidas la Bad y la eIF4E-BP, son reguladores del crecimiento celular y de la apoptosis y además son dianas de fosforilación de las quinasas Pim (Fox y col., Genes Dev., vol. 17 (15), pp. 1841-54, 2003; Macdonald y col., Cell. Biol., vol. 7, pp. 1, (2006); Aho y col., FEBS Letters, vol. 571 (1-3), pp. 43-9, 2004; Tamburini y col., Blood, vol. 114 (8), pp. 1618-27, 2009). Las quinasas Pim pueden influir en la supervivencia de las células porque la fosforilación de la Bad aumenta la actividad de la Bcl-2 y por consiguiente favorece la supervivencia de las células. De igual manera, la fosforilación de la eIF4E-BP1 con la mTOR o las quinasas Pim puede provocar la depresión de la eIF4E, favoreciendo la traducción del mRNA y el crecimiento celular. Además se ha reconocido que la Pim-1 favorece el progreso del ciclo celular mediante la fosforilación de la CDC25A, p21 y Cdc25C (Mochizuki y col., J. Biol. Chem., vol. 274 (26), pp. 18659-66, 1999; Bachmann y col., Int. J. Biochem. Cell. Biol., vol. 38 (3), pp. 430-43, 2006; Wang y col., Biochim. Biophys. Acta, vol. 1593 (1) pp. 45-55, 2002).

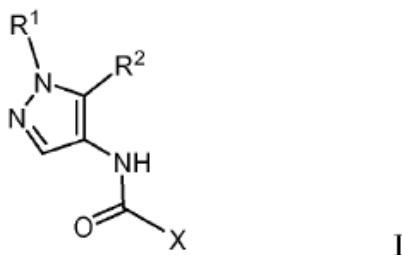
Las quinasas Pim presentan sinergismo en los modelos de ratones transgénicos con tumores causados por el c-Myc y por el Akt (Verbeek y col., Mol. Cell. Biol., vol. 11 (2), pp. 1176-9, 1991; Allen y col., Oncogene, vol. 15 (10), pp. 1133-41, 1997; Hammerman y col., Blood, vol. 105 (11), pp. 4477-83, 2005). Las quinasas Pim intervienen en actividad transformadora de los oncogenes identificados en leucemia mieloide aguda (AML), incluidos el Flt3-ITD, BCR-abl y Tel-Jak2. La expresión de estos oncogenes en las células BaF3 se traduce en una regulación creciente de la expresión de la Pim-1 y Pim-2, cuyo resultado es un crecimiento independiente de IL-3 y la consiguiente inhibición de la Pim se traduce en la apoptosis y detención del crecimiento celular (Adam y col., Cancer Research, vol. 66 (7), pp. 3828-35, 2006). La sobreexpresión y la desregulación de las Pim se ha observado también como suceso frecuente en muchos cánceres de tipo hematopoyético, incluidas las leucemias y los linfomas (Amson y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 86 (22), pp. 8857-61, 1989); Cohen y col., Leuk. Lymphoma, vol. 45 (5), pp. 951-5, 2004; Hüttmann y col., Leukemia, vol. 20 (10), pp. 1774-82, 2006) así como en el mieloma múltiple (Claudio y col., Blood, vol. 100 (6) pp. 2175-86, 2002). Se ha constatado que la Pim-1 se sobreexpresa y guarda relación con el progreso del cáncer de próstata (Cibull y col., J. Clin. Pathol., vol. 59 (3), pp. 285-8, 2006; Dhanasekaran y col., Nature, vol. 412 (6849), pp. 822-6, 2001). La expresión de la Pim-1 aumenta en los modelos de ratones a medida que progresa la enfermedad (Kim y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 99 (5), pp. 2884-9, 2002). Se ha publicado que la Pim-1 es el mRNA que se sobreexpresa de modo especialmente excesivo en el subgrupo de muestras de tumores de próstata humanos, que tienen un indicativo (signatura) genético generado por un c-Myc (Ellwood-Yen y col., Cancer Cell, vol. 4 (3), pp. 223-38, 2003). Se ha observado también que la Pim-3 se sobreexpresa y tiene un rol funcional en el cán-

cer de páncreas y en el carcinoma hepatocelular (Li y col., Cancer Research, vol. 66 (13), pp. 6741-7, 2006; Fujii y col., Int. J. Cancer, vol. 114 (2), pp. 209-18, 2005).

Más allá de los usos terapéutico y diagnóstico en oncología, las quinasas Pim pueden desempeñar un papel importante en el funcionamiento normal del sistema inmune y la inhibición de las Pim podría tener un beneficio terapéutico en un gran número de diferentes patologías inmunológicas, incluida la inflamación, los estados patológicos autoinmunes, la alergia y la supresión de la inmunidad para el trasplante de órganos (Aho y col., "Expression of human Pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation", Immunology, vol. 116 (1), pp. 82-8, 2005).

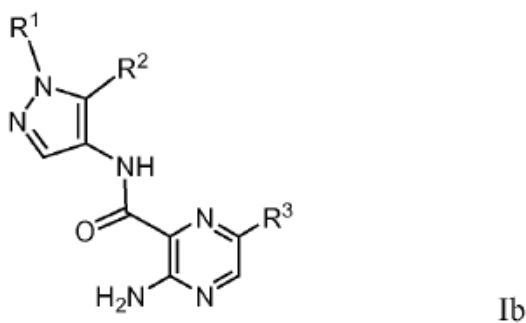
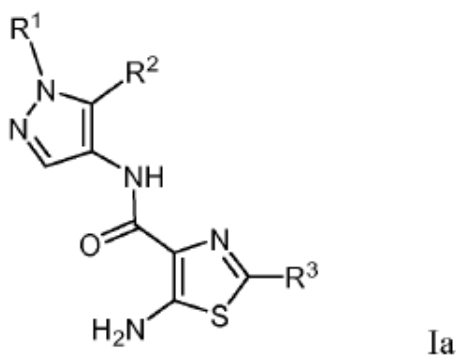
La invención se refiere a compuestos pirazol-4-il-heterocicli-carboxamida para tratar trastornos mediados por las quinasas Pim (Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3), que son compuestos inhibidores de la fórmula I.

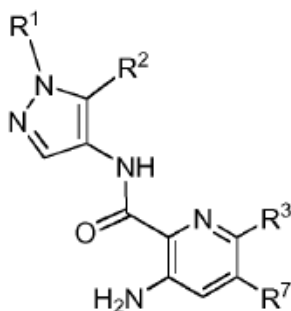
Los compuestos de la fórmula I tienen la estructura siguiente:



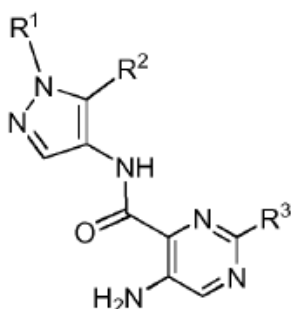
y los estereoisómeros, los isómeros geométricos, los tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los diversos sustituyentes, incluidos el R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y X, tienen los significados aquí definidos.

Los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id, que tienen las estructuras siguientes:





Ic



Id

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I y un vehículo, lubricante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener además un segundo agente quimioterapéutico.

Otro aspecto de la invención es un proceso de fabricación de una composición farmacéutica, que consiste en combinar un compuesto de la fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca los compuestos recién descritos para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

La invención abarca los compuestos recién descritos para el uso de medicamentos.

La invención abarca además los compuestos recién descritos para el uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o trastorno mediado por o asociado de alguna manera con una quinasa Pim.

La invención abarca además los compuestos recién descritos para el uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o trastorno elegidos entre el cáncer, los trastornos inmunes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones virales, la inflamación, los trastornos del metabolismo o de la función endocrina, los trastornos neurológicos y los mediados por las quinasas Pim.

En esta solicitud se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno, dicho método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un paciente que sufre una enfermedad o trastorno elegido entre el cáncer, los trastornos inmunes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones virales, la inflamación, los trastornos del metabolismo o de la función endocrina, los trastornos neurológicos y los mediados por las quinasas Pim. El método consiste además en administrar un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos de la sangre, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

En esta solicitud se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno, dicha enfermedad o trastorno es el cáncer.

En esta solicitud se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno, en la que el cáncer se elige entre el mieloma múltiple, el cáncer de mama, de ovarios, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el glioblastoma, el neuroblastoma, el cáncer de estómago, de piel el queratoacantoma, el cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide, el carcinoma de células grandes, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de huesos, de colon, el adenoma, el cáncer de páncreas, el adenocarcinoma, el cáncer de tiroides, el carcinoma folicular, el carcinoma indiferenciado, el carcinoma papilar, el seminoma, el melanoma, el sarcoma, el carcinoma de vejiga, el carcinoma de hígado y de conductos biliares, el carcinoma de riñón, el cáncer de páncreas, los trastornos mieloides, el

linfoma, el cáncer de células pilosas, de la cavidad bucal, el naso-faríngeo, de faringe, de labios, de lengua, de boca, del intestino delgado, del colon - recto, del intestino grueso, del recto, de cerebro y del sistema nervioso central, la leucemia de Hodgkin, de bronquios, de tiroides, de hígado y del conducto biliar intrahepático, el cáncer hepatocelular, el gástrico, el glioma/glioblastoma, el cáncer de endometrio, el melanoma, el cáncer de riñón y de pelvis renal, de la vejiga urinaria, del cuerpo uterino, del cérvix uterino, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la leucemia linfocítica, la leucemia mielode, el cáncer de la cavidad oral y faringe, el linfoma no de Hodgkin, el melanoma y el adenoma vellosa de colon.

La invención incluye un kit para tratar un estado patológico mediado por una quinasa Pim, que consta de: a) una primera composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I; y b) las instrucciones de uso.

La invención incluye un compuesto de la fórmula I para el uso de medicamento y para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el cáncer, los trastornos inmunes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones virales, la inflamación, los trastornos del metabolismo o de la función endocrina, los trastornos neurológicos y los mediados por las quinasas Pim.

La invención incluye el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer, los trastornos inmunes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones virales, la inflamación, los trastornos del metabolismo o de la función endocrina y los trastornos neurológicos y en el que el medicamento media en las quinasas Pim.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el cáncer, los trastornos inmunes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones virales, la inflamación, los trastornos del metabolismo o de la función endocrina, los trastornos neurológicos y los mediados por las quinasas Pim.

La invención incluye métodos para la obtención de un compuesto de la fórmula I.

En el esquema 1 se representa una síntesis ilustrativa de los compuestos 4-aminopirazol **5** a partir del nitro-1H-pirazol **1**.

En el esquema 2 se representa una síntesis ilustrativa de 4-carboxi-tiazoles **11** a partir de compuestos hidroxamida **6**.

En el esquema 3 se representa una síntesis ilustrativa de 4-carboxi-5-aminotiazoles sustituidos en posición 2 **11** por bromación en C-2 de los compuestos **12** y posterior reacción de Suzuki de los compuestos **13**.

En el esquema 4 se representa una síntesis ilustrativa de compuestos 5-amino-N-(pirazol-4-il)tiazol-carboxamida **18** por condensación de compuestos 3,4-diaminopirazol **14** y 4-carboxi-5-aminotiazoles sustituidos en posición 2 **11**.

En el esquema 5 se representa una síntesis ilustrativa de compuestos 6-amino-N-(pirazol-4-il)piridil-carboxamida **22** por condensación de compuestos 3,4-diaminopirazol **14** y compuestos 2-carboxi-3-aminopiridilo sustituidos en posición 6 **19**.

En el esquema 6 se representa una síntesis ilustrativa de compuestos 6-amino-N-(pirazol-4-il)picolinico-carboxamida **26** por condensación de compuestos 3,4-diaminopirazol **14** y compuestos 3-carboxi-2-aminopicolinilo sustituidos en posición 5 **23**.

Ahora se hará referencia con detalle a ciertas formas de ejecución de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. La invención se describirá en combinación con las formas de ejecución enumeradas, pero se da por supuesto que no se pretende limitar la invención a dichas formas de ejecución. Al contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención, que se define en las reivindicaciones. Los expertos podrán apreciar que en la práctica de la presente invención se pueden emplear muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos. La presente invención no se limita en absoluto a los métodos y materiales aquí descritos. En el caso de que uno o más de los materiales incorporados de la literatura, patentes o similares difieran de o contradigan esta solicitud, incluidos pero sin limitarse a los términos definidos, el uso descrito, las técnicas descritas o similares, entonces prevalece lo descrito en esta solicitud.

El término "alquilo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), dicho resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquilo es aquel que tiene de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo

(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquileo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo divalente saturado, lineal o ramificado, de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), dicho resto alquileo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquileo es aquel que tiene de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) y similares.

El término "alquenilo" indica un resto hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈), que tiene por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp², dicho resto alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos e incluye restos que tienen configuraciones "cis" y "trans" o, como alternativa, configuraciones "E" (entgegengesetzt = trans) y "Z" (zusammengesetzt = cis). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y similares.

El término "alquenileno" indica un resto hidrocarburo divalente, lineal o ramificado, de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈), que tiene por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp², dicho resto alquenileno puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos y incluye los restos que tienen una configuración "cis" y "trans" o, como alternativa, configuraciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etilenileno o vinileno (-CH=CH-), alilo (-CH₂CH=CH-) y similares.

El término "alquinilo" indica un resto hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que tiene de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) y por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp, dicho resto alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH) y similares.

El término "alquinileno" indica un resto hidrocarburo divalente, lineal o ramificado, que tiene de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) y por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp, dicho resto alquinileno puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, -CH₂C≡C-) y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" indican un anillo no aromático, monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂) en forma de anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono en forma de anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden estar configurados, por ejemplo, en forma de sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en el anillo pueden estar configurados como sistemas bicíclicos [5,6] o [6,6] o como sistemas puenteados, por ejemplo el biciclo[2.2.1]heptano, el biciclo[2.2.2]octano y el biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares. Los grupos carbociclilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

"Arilo" indica un resto hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) que resulta de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual del sistema de anillo aromático original. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ilustrativas como "Ar". Arilo incluye restos bicíclicos que contienen un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado o con un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a: restos derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

"Arileno" indica un resto hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) resultante de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ilustrativas como "Ar". Arileno incluye restos bicíclicos que contienen un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado o con un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen, pero no se limitan a: restos derivados del benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se emplean indistintamente e indican un resto carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a unos 20 átomos en el anillo, en el que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, los demás átomos del anillo son C, en el que uno o más átomos del anillo

están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 eslabones (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 7 a 10 eslabones (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se han descrito en Paquette, Leo A.: "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en especial en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", una serie de monografías (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. **82**, 5566, 1960. El término "heterociclilo" incluye también restos, en los que los radicales heterociclo están fusionados con un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico aromático o con un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidin-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolinilo y N-piridil-ureas. Los restos espiro se incluyen también dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de grupos heterocíclicos, en los que 2 átomos del anillo están sustituidos por restos oxo (=O) son el pirimidinonilo y el 1,1-dioxotiomorfolinilo. Los grupos heterociclo presentes están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

El término "heteroarilo" indica un resto aromático monovalente de anillos de 5, 6 ó 7 eslabones e incluye a los sistemas de anillos fusionados (por lo menos uno de ellos deberá ser aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos elegidos con independencia entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son el piridinilo (incluido, por ejemplo, el 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluido, por ejemplo, el 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fupiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden tener carbonos (enlace por carbono) o nitrógenos (enlace por nitrógeno) unidos, si fuera posible. A título ilustrativo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de la piridina, en la posición 3, 4, 5 ó 6 de la piridazina, en la 2, 4, 5 ó 6 de la pirimidina, en la posición 2, 3, 5 ó 6 de la pirazina, en la posición 2, 3, 4 ó 5 del furano, tetrahidrofuranilo, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 ó 5 del oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 ó 5 del isoxazol, pirazol o isotiazol, en la posición 2 ó 3 de la aziridina, en la posición 2, 3 ó 4 de la azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 de la quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 de la isoquinolina.

A título ilustrativo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de la aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 del isoindol o isoindolina, en la posición 4 de la morfolina y en la posición 9 del carbazol o de la β -carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" indican un tratamiento terapéutico destinado a frenar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, por ejemplo el desarrollo o la propagación de la artritis o del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan al alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, no empeorado) de la enfermedad, el retraso o el freno del progreso de la enfermedad, la mejora o la acción paliativa del estado patológico y la remisión (ya sea parcial, ya sea total), tanto si es detectable como si no lo es. "Tratamiento" indica también prolongar la supervivencia por comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir el tratamiento. Los que necesitan el tratamiento son todos aquellos que padecen un estado patológico o trastorno y también aquellos que son propensos a contraer un estado patológico o trastorno y finalmente aquellos, en los que se pretende prevenir la aparición de un estado patológico o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, aquí descritos. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento puede reducir el número de las células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asocia-

dos con el cáncer. Según la medida, en la que el medicamento puede prevenir el crecimiento y/o puede matar las células cancerosas existentes, dicho medicamento podrá ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer puede medirse la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando el grado de respuesta (RR).

El término “cáncer” indica o describe el estado patológico de un mamífero, caracterizado típicamente por un crecimiento celular anómalo (incontrolado). Un “tumor” está formado por una o varias células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen al carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, la leucemia o los cánceres linfoides. Los ejemplos más particulares de estos tipos de cáncer incluyen el cáncer de células escamosas (p. ej. el cáncer de células epiteliales escamosas), el cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (“NSCLC”), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, que incluye el cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovarios, cáncer hepático, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como el cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil para el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenosas fusiformes, antibióticos citotóxicos - antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de quinasas. Los agentes quimioterapéuticos incluyen a los compuestos empleados en la “terapia dirigida” (targeted therapy) y la quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al erlotinib (TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE[®], Sanofi-Aventis), 5-FU (fluor-uracilo, 5-fluoruracilo, CAS Reg. n° 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR[®], Lilly), PD-0325901 (CAS n° 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS n° 15663-27-1), carboplatino (CAS n° 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL[®], Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN[®], Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS n° 85622-93-1, TEMODAR[®], TEMODAL[®], Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX[®], ISTUBAL[®], VALODEX[®]) y doxorubicina (ADRIAMYCIN[®]), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al oxaliplatino (ELOXATIN[®], Sanofi), bortezomib (VELCADE[®], Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB[®], SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA[®], Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC[®], Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX[®], AstraZeneca), leucovorina (ácido fólico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE[®], Wyeth), lapatinib (TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR[™], SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR[®], BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA[®], AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR[®], CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA[™], Johnson & Johnson), ABRAXANE[™] (sin Cremophor), formulaciones de paclitaxel en nanopartículas de ingeniería de albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Il.), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA[®], AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL[®], Wyeth), pazopanib (Glaxo Smith Kline), canfosfamida (TELCYTA[®], Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN[®], NEOSAR[®]); sulfonatos de alquilo, por ejemplo busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas, por ejemplo benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluidas la altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial la bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos la adozelesina, carzelesina y bizelesina); las criptoficinas (en particular la criptoficina 1 y la criptoficina 8); la dolastatina; duocarmicina (incluidos sus análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas, por ejemplo clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del óxido de mecloretamina, melphalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitroso-ureas, por ejemplo carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, por ejemplo los antibióticos de enedina (p. ej. caliqueamicina, caliqueamicina gammall, caliqueamicina omega1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 33, 183-186, 1994); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, por ejemplo clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos afines de antibióticos de enedina cromoproteína), aclacinomisininas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas, por ejemplo mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tuberci-

dina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, por ejemplo metotrexato y 5-fluoruracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, por ejemplo denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, por ejemplo fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, por ejemplo ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, por ejemplo calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos, por ejemplo aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenos de ácido fólico, por ejemplo ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides, por ejemplo maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopi-danmoles; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarba-zina; complejo de polisacáricos PSK[®] (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espiro-germanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclortrietilamina; tricotecenos (en especial la toxina T-2, verracu-rina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, por ejemplo cisplatino y carboplatino; vinblastina; etoposido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE[®]); novantrona; teniposido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA[®], Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluormetilornitina (DMFO); retinoides, por ejemplo e ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Están también incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre los tumores, por ejemplo los moduladores antiestrógenos y selectivos de receptores de estrógenos (SERMs), incluidos, por ejemplo, el tamoxifeno (incluido el NOLVADEX[®]; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON[®] (citrato de toremifina); (ii) los inhibidores de aromatasa, que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, por ejemplo, los 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE[®] (acetato de megestrol), AROMASIN[®] (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR[®] (vorozol), FEMARA[®] (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX[®] (anastrozol; AstraZeneca); (iii) los antiandrógenos, por ejemplo la flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como la troxacitabina (un análogo de citosina de 1,3-dioxolano-nucleósido); (iv) los inhibidores de proteína-quinasas, por ejemplo los inhibidores de MEK, por ejemplo el cobimetinib (WO 2007/044515); (v) los inhibidores de quinasas lípidas; (vi) los oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en los mecanismos de señalización implicados en la proliferación abe-rrante de las células, por ejemplo, el PKC-alfa, Raf y H-Ras, por ejemplo el oblimersen (GENASENSE[®], Genta Inc.); (vii) las ribozimas, por ejemplo los inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej. ANGIOZYME[®]) y los inhibidores de la expresión de HER2; (viii) las vacunas, por ejemplo las vacunas para terapia genética, por ejemplo, ALLOVECTIN[®], LEUVECTIN[®] y VAXID[®]; PROLEUKIN[®] rIL-2; los inhibidores de la topoisomerasa 1, por ejemplo LURTOTECAN[®]; ABARELIX[®] rmRH; (ix) los agentes antiangiogénicos, por ejemplo el bevacizumab (AVASTIN[®], Genentech); y las sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Se incluyen también en la definición de "agente quimioterapéutico" los anticuerpos terapéuticos, por ejemplo el alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN[®], Genentech); cetuximab (ERBITUX[®], Imclone); panitumumab (VECTIBIX[®], Amgen), rituximab (RITUXAN[®], Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG[™], 2C4, Genen-tech), trastuzumab (HERCEPTIN[®], Genentech), trastuzumab emtansina (KADCYLA[®], Genentech Inc.), tositumo-mab (BEXXAR, Corixa) y el conjugado de anticuerpo y fármaco, el gentuzumab-ozogamicina (MYLOTARG[®], Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combi-nación con los inhibidores de PI3K de la invención incluyen: al alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizu-mab, gentuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzu-mab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotu-zumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Un "metabolito" es un producto generado por el metabolismo en el organismo humano de un compuesto especifi-cado o de una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse aplicando técnicas habituales en biología y pueden determinarse sus actividades realizando ensayos, por ejemplo los aquí descritos. Tales productos pueden generarse, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, deses-

terificación, descomposición enzimática y similares, de los compuestos administrados. Por consiguiente, la invención incluye a los metabolitos de los compuestos de la presente invención, incluidos los compuestos generados por un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de la fórmula I de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para generar el producto metabólico del mismo.

5 El término “prospecto” se emplea para indicar las instrucciones incluidas de modo habitual en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contiene información acerca de las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y/o las precauciones relativas al uso de tales productos terapéuticos.

10 El término “quiral” indica moléculas que tienen la propiedad de no ser superimponibles con su correspondiente imagen en el espejo, mientras que el término “aquiral” indica moléculas que son superimponibles sobre sus correspondientes imágenes en el espejo.

15 El término “estereoisómeros” indica compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en el ordenamiento de sus átomos o grupos en el espacio.

20 “Diastereómero” indica un estereoisómero que tiene dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son las imágenes en el espejo una de otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p. ej. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse por procedimientos analíticos de alta resolución, por ejemplo la electroforesis y la cromatografía.

“Enantiómeros” indica dos estereoisómeros de un compuesto que son las imágenes en el espejo no superimponibles una de otra.

25 Las definiciones y convenciones estereoquímicas que aquí se emplean son acordes en general con el manual de S.P. Parker, coord., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, Nueva York, 1984; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se da por supuesto que forman parte de la presente invención todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluidas, pero sin limitarse a ellos, los diastereómeros, los enantiómeros y los atropisómeros así como las mezclas de los mismos, por ejemplo las mezclas racémicas. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se emplean para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar la rotación del plano de la luz polarizada causada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto que lleva el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes en el espejo uno de otro. Un estereoisómero específico puede designarse también como enantiómero y una mezcla de tales isómeros se suele denominar mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando una reacción o proceso químico se ha realizado de forma no estereoselectiva o no estereoespecífica. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” indican una mezcla equimolar de dos compuestos enantioméricos, desprovista de actividad óptica.

45 El término “tautómero” o “forma tautomérica” indica isómeros estructurales de diferentes energía, que son interconvertibles traspasando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones realizadas por migración de un protón, por ejemplo las isomerizaciones ceto-enólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones realizadas por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

50 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se emplea aquí para indicar sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la adición. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesilato”, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede requerir la inclusión de otra molécula, por ejemplo un ion acetato, un ion succinato u otro contra-ion. El contra-ion puede ser un resto orgánico o inorgánica, que estabiliza la carga del compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los ejemplos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contra-iones. Por consiguiente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contra-iones.

65 Si el compuesto de la invención es una base, entonces la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por cualquier método adecuado de química orgánica, por ejemplo, por tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico o similares o con un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, ácido trifluoracético, ácido

maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico, por ejemplo el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, por ejemplo el ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, por ejemplo el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático, por ejemplo el ácido benzoico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, el ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, entonces la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por cualquier método adecuado, por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo con una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a: las sales orgánicas derivadas de aminoácidos, por ejemplo de la glicina y la arginina, de amoníaco, de aminas primarias, secundarias o terciarias y de aminas cíclicas, por ejemplo de la piperidina, morfolina y piperazina y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio o litio.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición tiene que ser compatible en sentido químico y/o toxicológico con los demás ingredientes que intervienen en la formulación y/o con el mamífero, al que se va a tratar con ella.

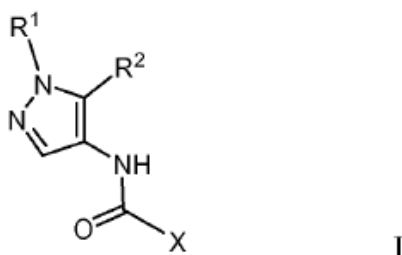
Un “solvato” indica la asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que pueden formar solvatos incluyen, pero no se limitan a: agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Los términos “compuesto de esta invención”, “compuestos de la presente invención” y “compuestos de la fórmula I” incluyen a los compuestos de la fórmula I y a los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptable y profármacos de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura aquí presentada, que incluya a los compuestos de la fórmula I, se da por supuesto que abarca también a los hidratos, solvatos, polimorfos de dichos compuestos y las mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura aquí presentada, que incluya a los compuestos de la fórmula I, se da por supuesto que abarca también a las formas no marcadas y a las formas marcadas con isótopos de dichos compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas en las fórmulas aquí facilitadas, excepto que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, pero sin limitar a ellos: ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Se incorporan varios compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo los que incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Estos compuestos marcados con isótopos pueden ser útiles para realizar estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o técnicas por la imagen, por ejemplo la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía computerizada de emisión de fotones individuales (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármaco o de tejido sustrato, o para el tratamiento radiactivo de los pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención sustituidos o marcados con deuterio tienen mejores propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética del fármaco), respecto a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, por ejemplo el deuterio, puede aportar ciertas ventajas terapéuticas, derivadas de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media “in vivo” o requerir una dosificación menor. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o de SPECT. Los compuestos de esta invención y sus profármacos marcados con isótopos pueden obtenerse en general llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y en los ejemplos y las obtenciones descritas a continuación, en las que se emplea un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible en lugar de un reactivo no marcado con isótopos. Además, La sustitución por isótopos más pesados, en especial por deuterio (es decir, ^2H o D), puede aportar ciertas ventajas terapéuticas, derivadas de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media “in vivo” o requerir una dosificación menor o mejorar el índice terapéutico. Se da por supuesto que el deuterio se considera en este contexto como sustituyente del compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo superior de este tipo, específicamente del deuterio, puede definirse como factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta invención, cualquier átomo que no se designe específicamente como isótopo particular se da por supuesto que representa cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se da por supuesto que dicha posición tiene el hidrógeno en su composición de abundancia isotópica natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta invención, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) se da por supuesto que representa al deuterio.

La presente invención proporciona compuestos pirazol-4-il-heterocicli-carboxamida de la fórmula I, incluidas las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id y las formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y/o trastornos modulados por las quinasas Pim:



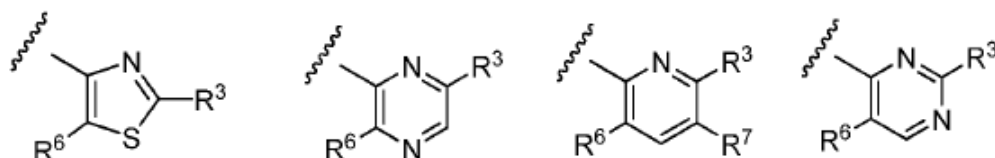
y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^1 es H, alquilo C_1-C_{12} , alqueniilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

R^2 es H, heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo, heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo, -(heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{12} , NR^4R^5 u OR^4 ;

o R^1 y R^2 juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

X se elige entre las estructuras:



en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión;

R^3 es H, Cl, Br, alquilo C_1-C_{12} , -(alquilenilo C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), -(alquilenilo C_1-C_{12})-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C_2-C_8)-(carbociclilo C_3-C_{12}), -(alquilenilo C_2-C_8)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), arilo C_6-C_{20} , -(arilenilo C_6-C_{20})-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), -(arilenilo C_6-C_{20})-(alquilenilo C_1-C_{12})-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

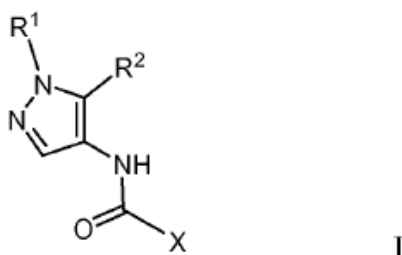
R^4 y R^5 se eligen con independencia entre H, alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo, heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo, -(alquilenilo C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), -(alquilenilo C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), -(alquilenilo C_1-C_{12})-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), -(alquilenilo C_1-C_{12})-(heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo); o R^4 y R^5 juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

R^6 es H o $-NH_2$;

R^7 es H, F, CH_2F , CHF_2 y CF_3 ; y

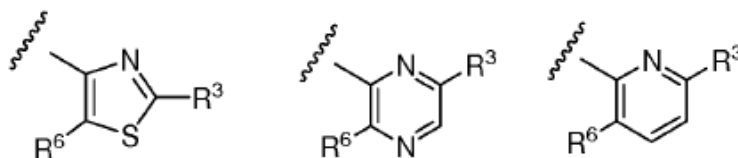
dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidínilo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, (piperidin-4-il)etilo, piranilo, (piperidin-4-ilmetilo), morfolinometilo y morfolino.

La presente invención proporciona además compuestos pirazol-4-il-heterociclil-carboxamida de la fórmula I, que incluye a las fórmulas Ia, Ib y Ic y las formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y/o trastornos modulados por las quinasas Pim.



y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es H, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀;
 R² es H, alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, NR⁴R⁵ u OR⁴;
 o R¹ y R² juntos forman un heterociclilo C₂-C₂₀ o un heteroarilo C₁-C₂₀;
 X se elige entre las estructuras:



en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión;

R³ es H, Cl, Br, arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀;

R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre H, alquilo C₁-C₁₂; arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀, -(alqueno C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -(alqueno C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alqueno C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alqueno C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀); o R⁴ y R⁵ juntos forman un heterociclilo C₂-C₂₀ o un heteroarilo C₁-C₂₀;

R⁶ es H o -NH₂; y

dichos alquilo, alqueno, alquino, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo y morfolino.

Además se da por supuesto que cualquier forma de ejecución relativa a un resto R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y X específico aquí definido puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro resto R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y X aquí definido.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R¹ es alquilo C₁-C₁₂.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R¹ es -CH₃.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R¹ es H.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R¹ es -CH₂CH₂F o -CH₂CH₃.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R² es H.

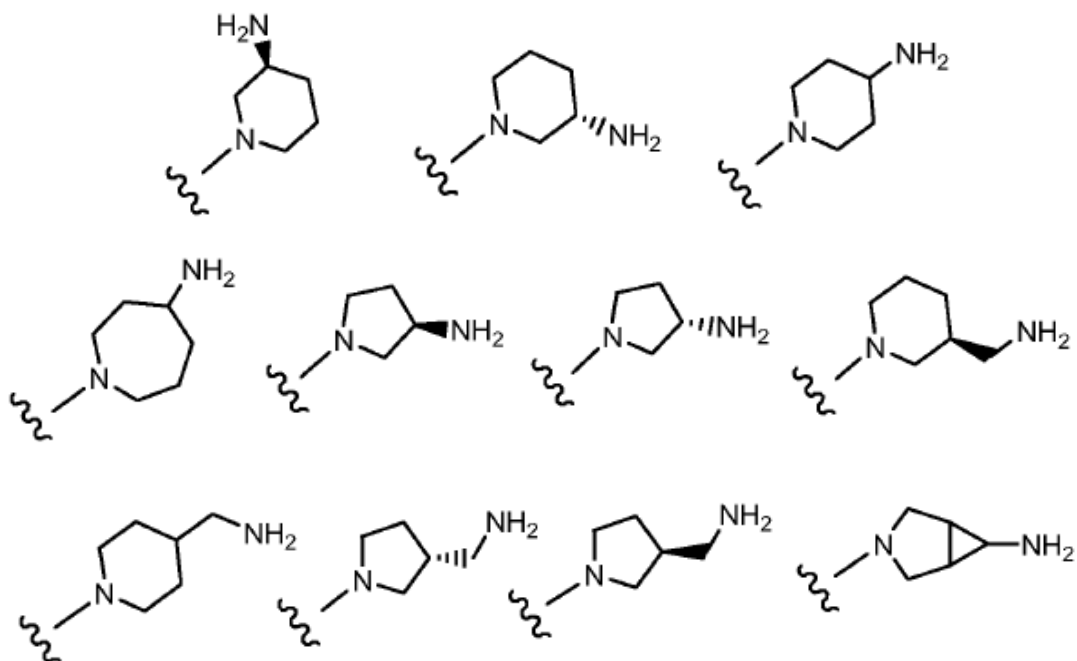
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R² es carbociclilo C₃-C₁₂.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R² es ciclohexilo.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R² es NR⁴R⁵ y juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo.

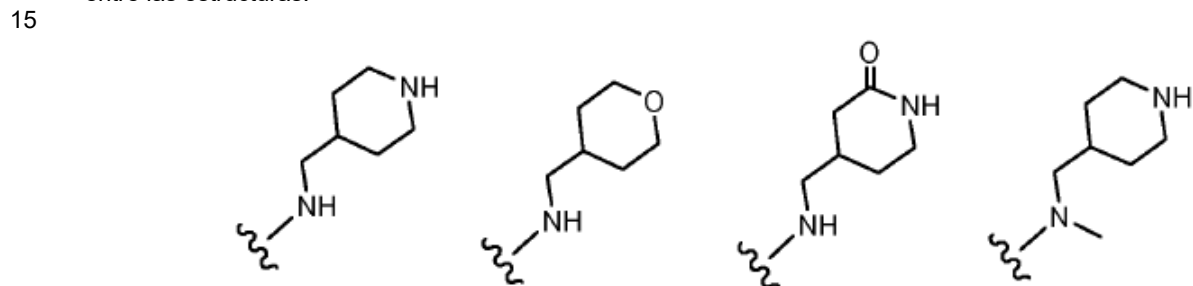
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^4 y R^5 juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo sustituido por $-NH_2$.

5 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^2 se elige entre las estructuras:



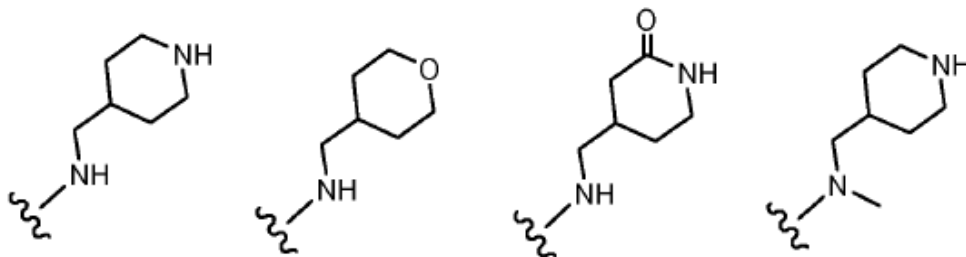
10 en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

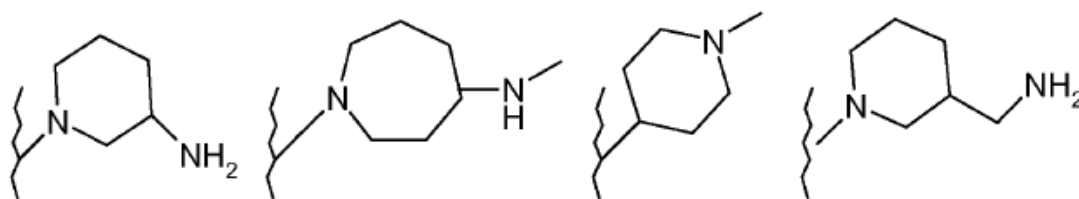
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^2 se elige entre las estructuras:



en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

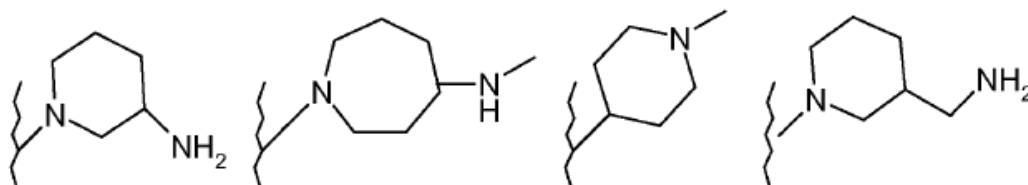
20 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^2 se elige entre las estructuras:





en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

- 5 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^2 se elige entre las estructuras:



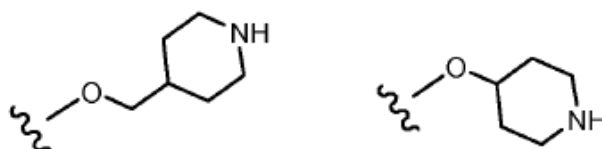
- 10 en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

Todas las estructuras pueden estar opcionalmente sustituidas con independencia por uno o más sustituyentes elegidos entre F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidínilo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, (piperidin-4-il)etilo, piranilo, (piperidin-4-il)metilo, morfolinométilo y morfolino.

- 20 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^2 es OR^4 .

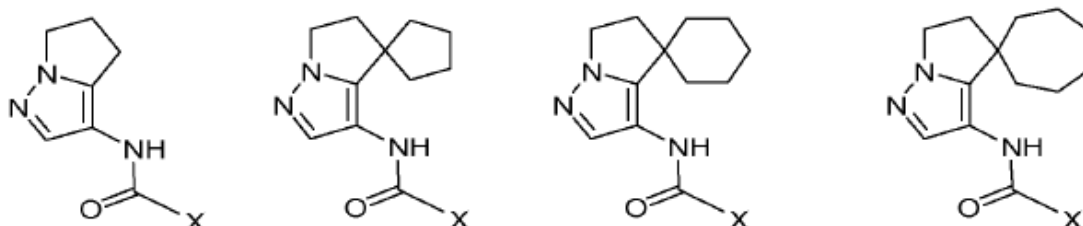
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^2 se elige entre las estructuras:

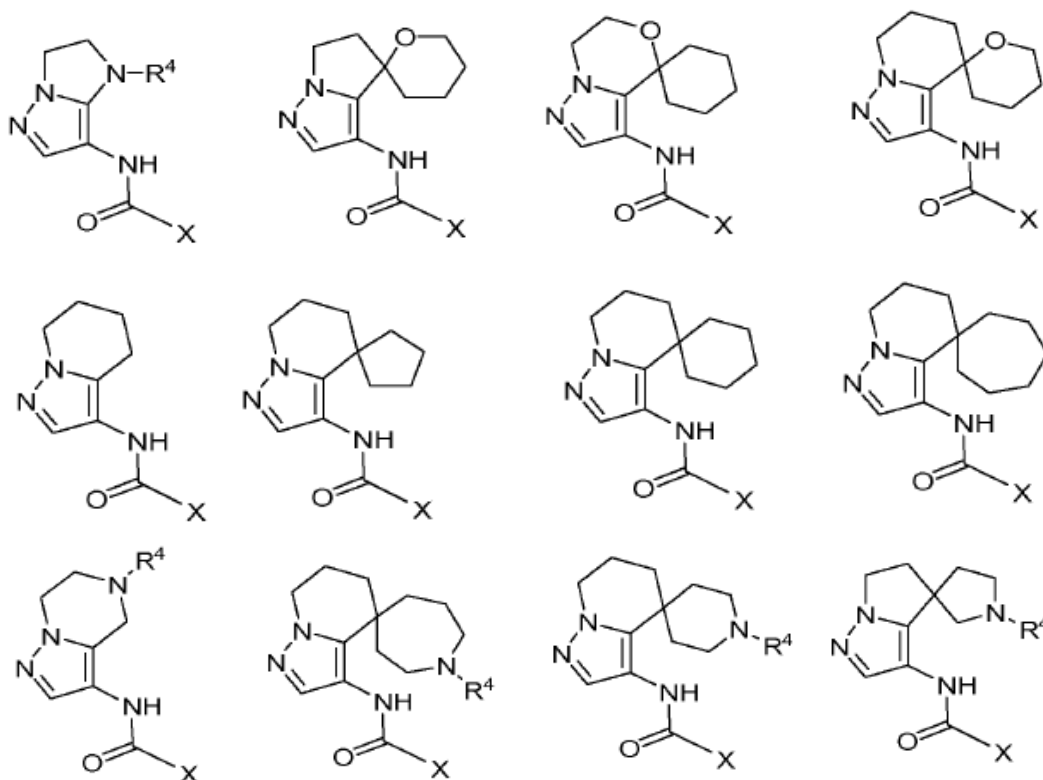
25



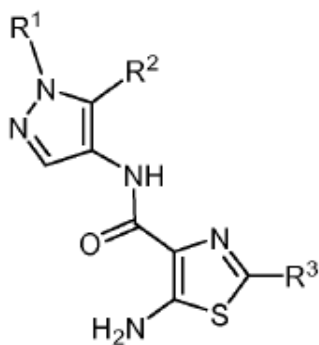
en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

- 30 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^1 y R^2 juntos forman un heterocíclico de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo elegido entre las estructuras:

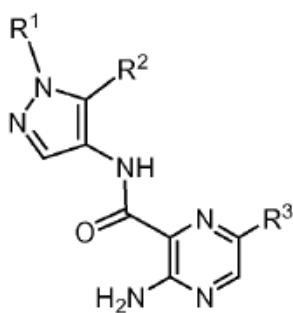




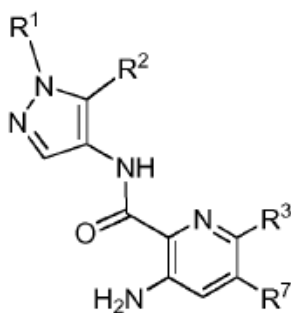
- 5 dichos heterociclido de 3 a 20 átomos en el anillo o heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo formados por R^1 y R^2 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidini-
- 10 lo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, (piperidin-4-il)etilo, piranilo, (piperidin-4-il)metilo, morfolinometilo y morfolino.
- 15 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^3 es arilo C_6-C_{20} , incluidos aquellos, en los que es fenilo sustituido por uno o más F.
- Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^3 es fenilo sustituido por uno o más F.
- 20 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^6 es $-NH_2$.
- Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^7 es H o F.
- 25 Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a aquellos, en los que R^7 es H.
- Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen las estructuras de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id:



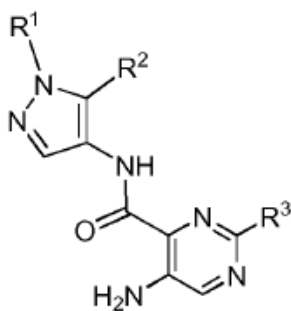
Ia



Ib



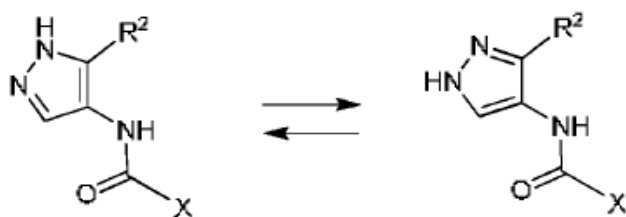
Ic



Id

5

Cuando R¹ es H, se da por supuesto que los compuestos de la fórmula I incluyen a los tautómeros de pirazol, por ejemplo:



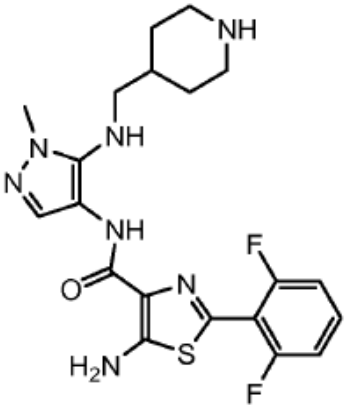
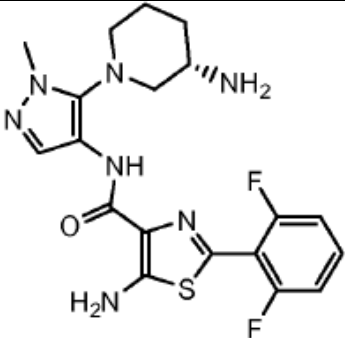
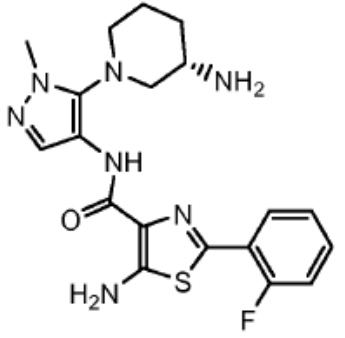
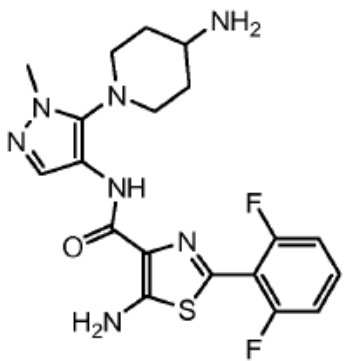
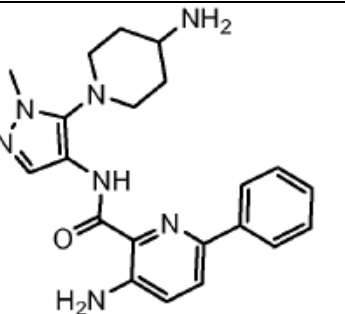
10

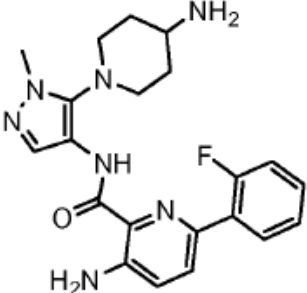
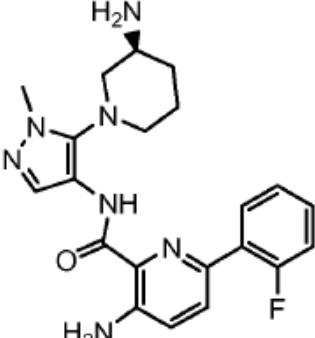
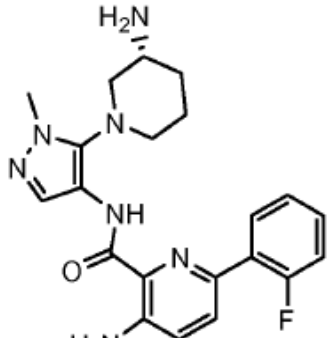
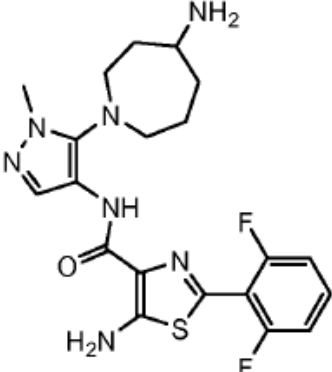
La determinación de la actividad de un compuesto de la fórmula I sobre la quinasa Pim se puede realizar por un gran número de métodos de detección, directos e indirectos. Se ensayan ciertos compuestos ilustrativos, aquí descritos, para determinar su actividad de unión con las quinasas Pim, incluidas las isoformas Pim-1, Pim-2 y Pim-3, (ejemplo 901) y la actividad "in vitro" contra las células tumorales (ejemplo 902). Ciertos compuestos ilustrativos de la invención tienen valores IC_{50} de actividad de unión a las Pim inferiores a 1 micromolar (μM). Ciertos compuestos de la invención tienen valores IC_{50} de actividad basados en células tumorales inferiores a 1 micromolar (μM).

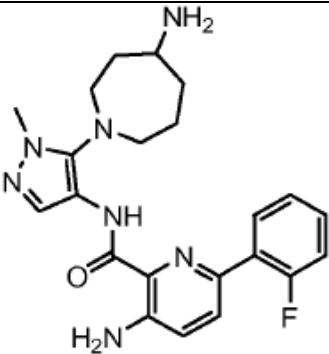
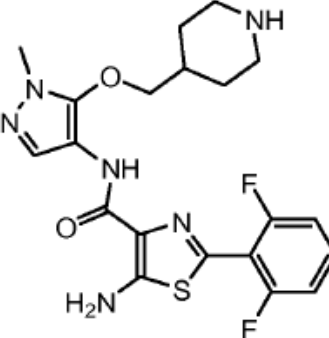
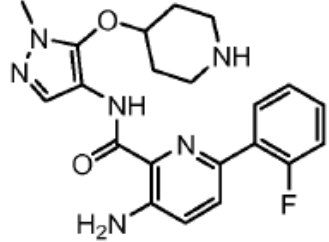
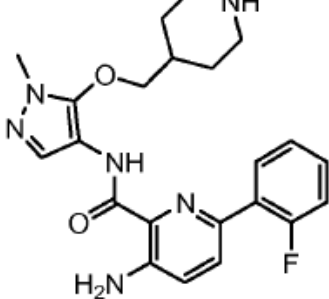
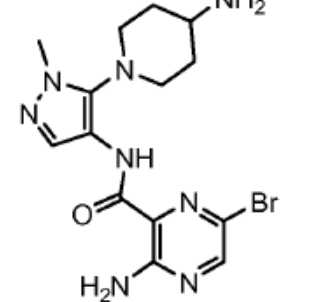
Los compuestos ilustrativos de la fórmula I de la tabla 1 y tabla 2 se obtienen, se caracterizan y se ensayan para determinar la inhibición de las quinasas Pim con arreglo a los métodos de esta invención y tienen las estructuras y nombres correspondientes (ChemBioDraw Ultra, versión 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) siguientes.

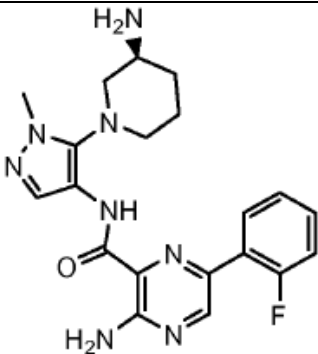
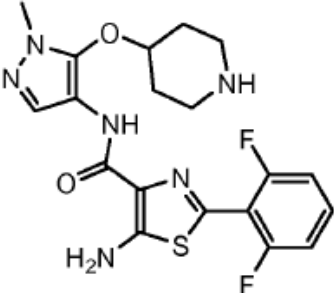
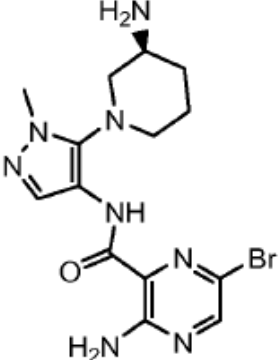
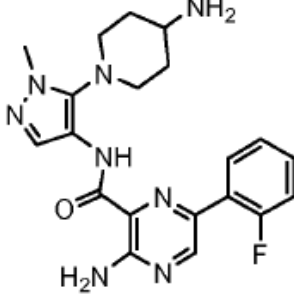
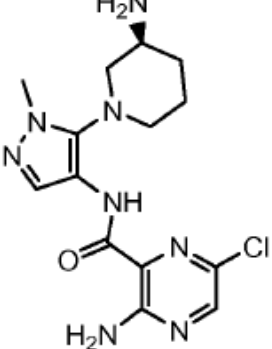
Tabla 1

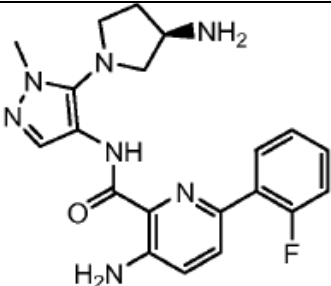
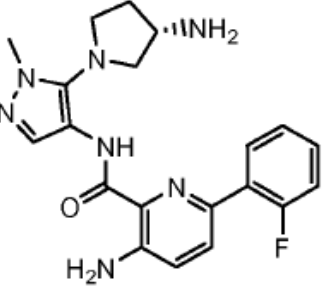
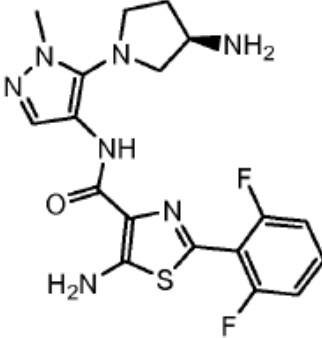
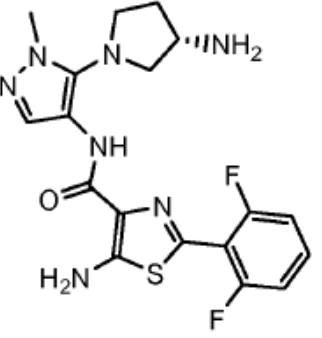
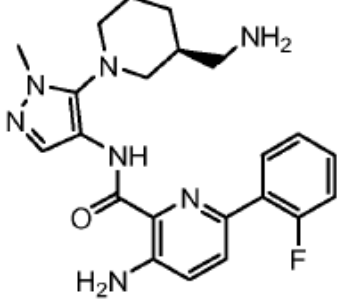
nº	estructura	nombre
101		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
102		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
103		(S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
104		5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

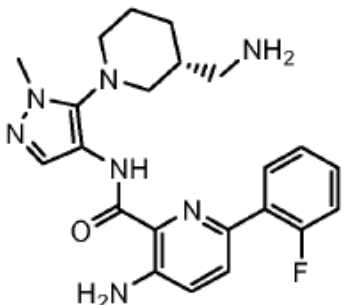
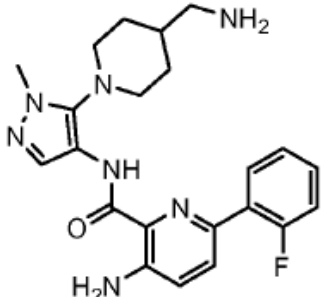
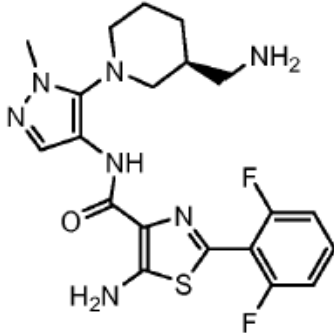
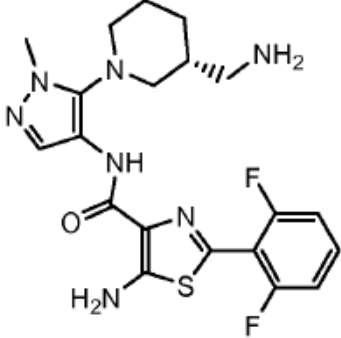
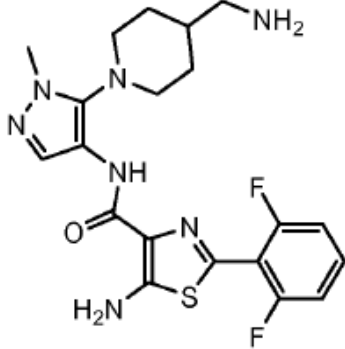
n°	estructura	nombre
105		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetil-amino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
106		(S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
107		(S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
108		5-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
109		3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpicolinamida

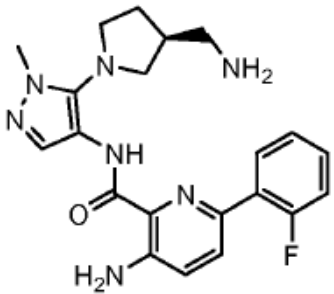
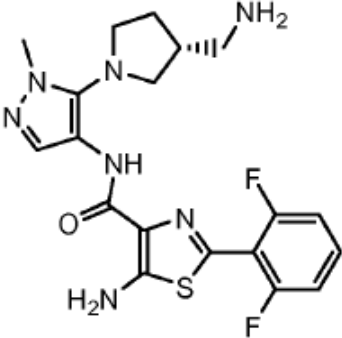
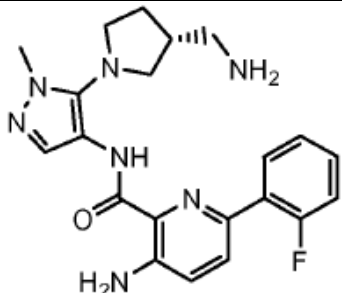
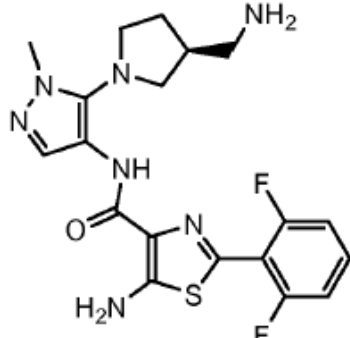
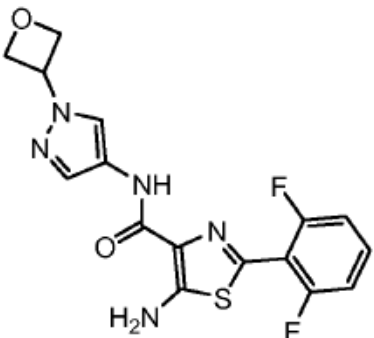
n°	estructura	nombre
110		3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
111		(S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
112		(R)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
113		5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

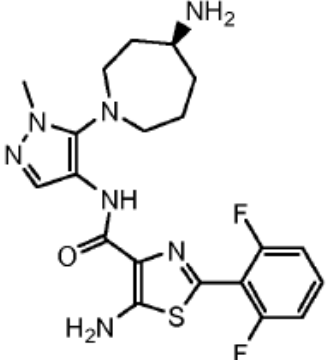
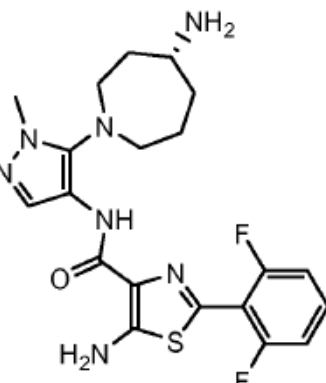
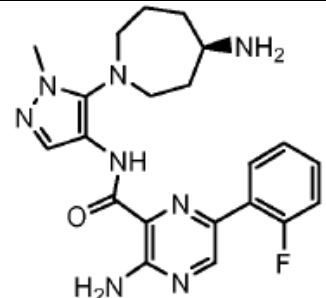
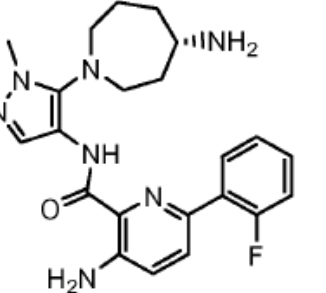
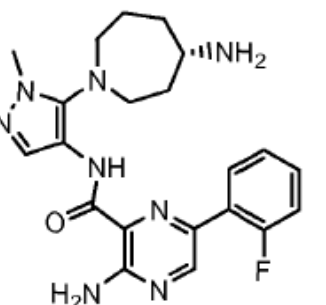
n°	estructura	nombre
114		3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
115		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
116		3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol-4-il)picolinamida
117		3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-4-il)picolinamida
118		3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopirazina-2-carboxamida

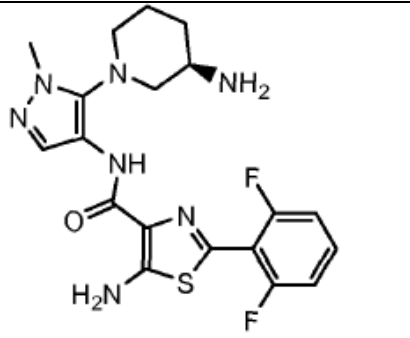
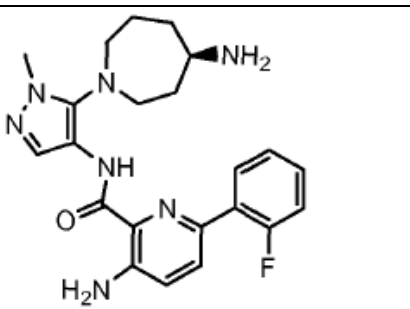
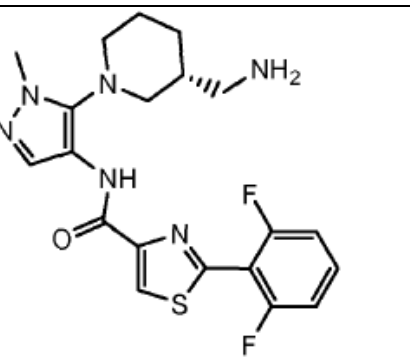
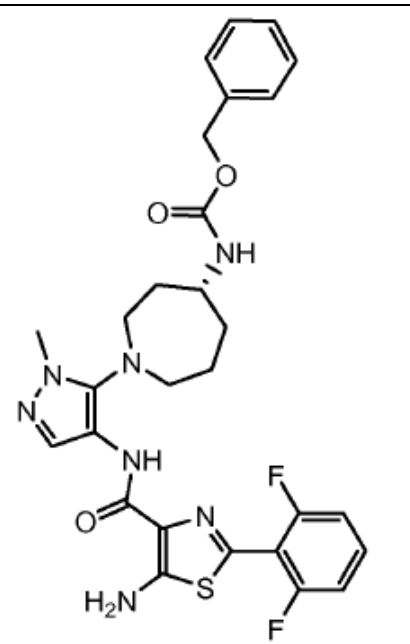
n°	estructura	nombre
119		(S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
120		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
121		(S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopirazina-2-carboxamida
122		3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
123		(S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-cloropirazina-2-carboxamida

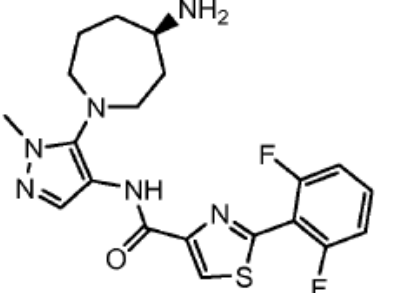
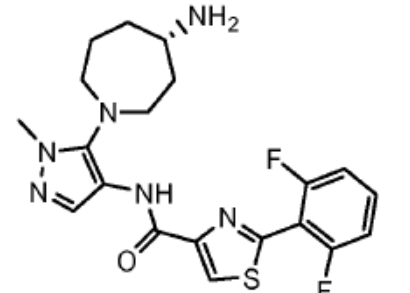
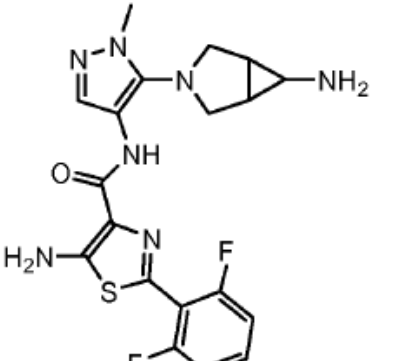
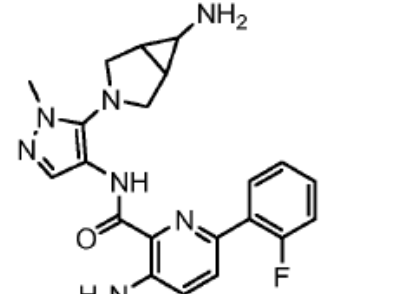
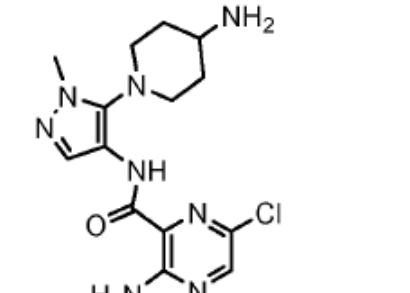
n°	estructura	nombre
124		(R)-3-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
125		(S)-3-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
126		(R)-5-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
127		(S)-5-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
128		(S)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida

n°	estructura	nombre
129		(R)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
130		3-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
131		(S)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
132		(R)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
133		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
134		(S)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
135		(R)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
136		(R)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
137		(S)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
138		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
139		(S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
140		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
141		(R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
142		(S)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
143		(S)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida

n°	estructura	nombre
144		(R)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
145		(R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
146		(R)-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
147		(R)-1-(4-(5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo

n°	estructura	nombre
148		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
149		(S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
150		5-amino-N-(5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
151		3-amino-N-(5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
152		3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-cloropirazina-2-carboxamida

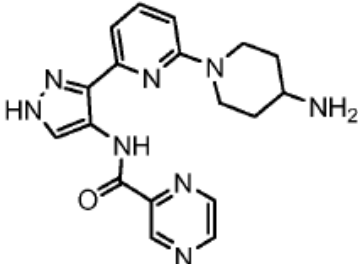
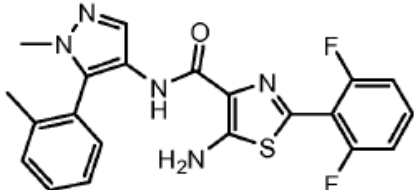
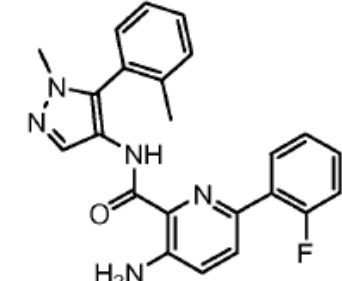
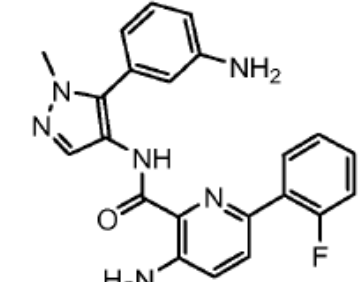
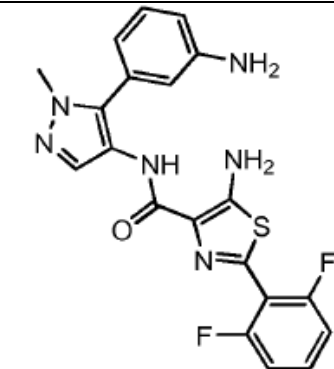
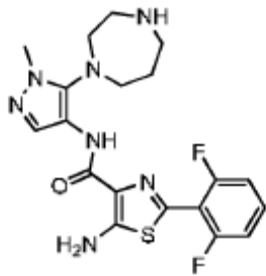
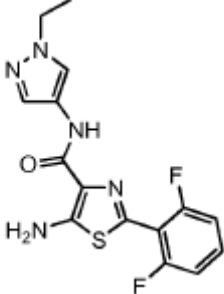
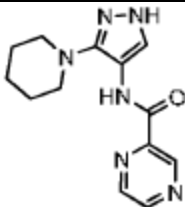
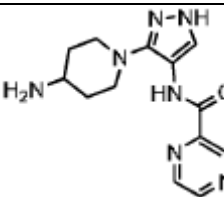
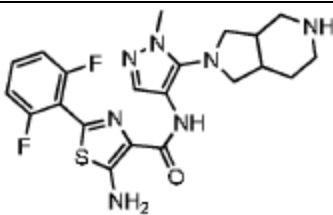
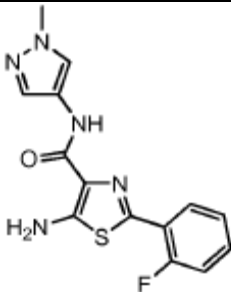
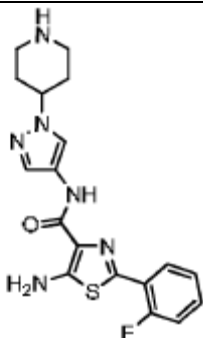
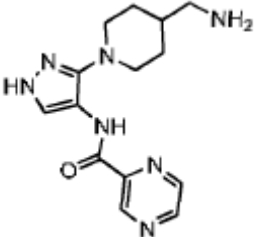
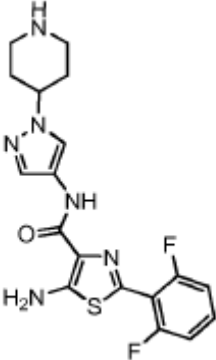
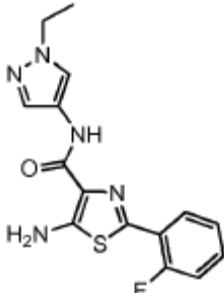
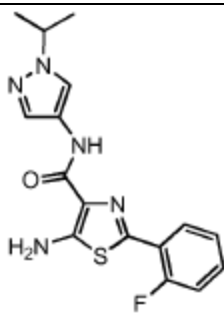
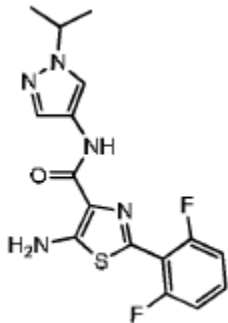
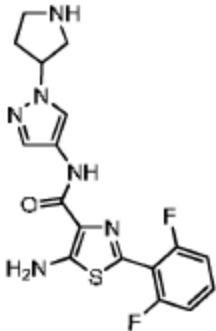
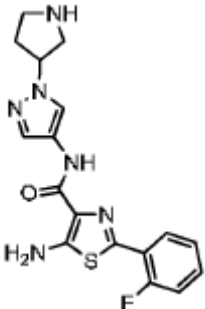
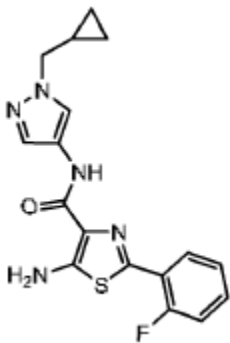
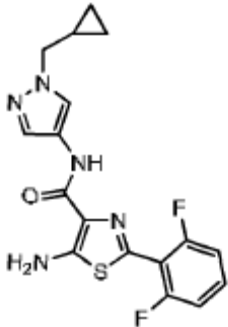
n°	estructura	nombre
153		N-(3-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridina-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
154		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
155		3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-il)picolinamida
156		3-amino-N-(5-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)6-(2-fluorfenil)picolinamida
157		5-amino-N-(5-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

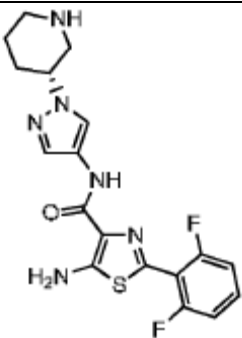
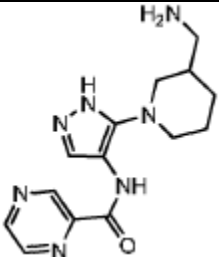
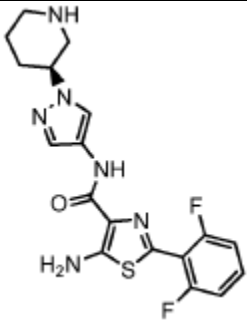
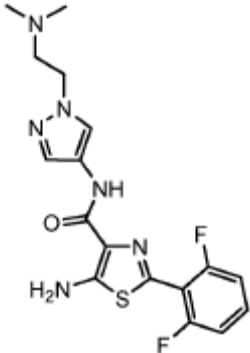
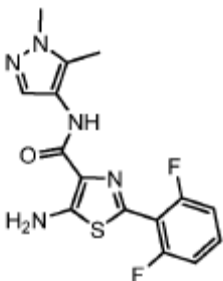
Tabla 2

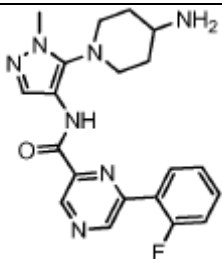
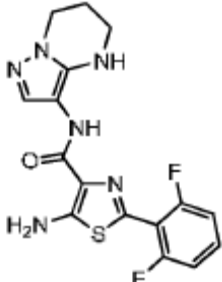
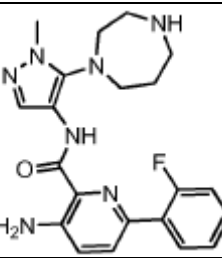
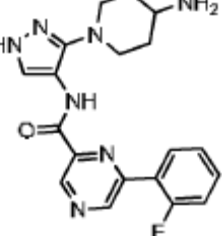
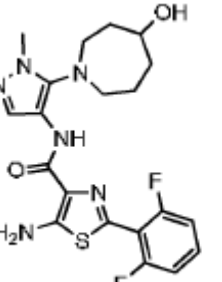
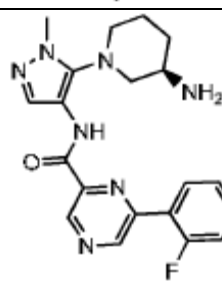
nº	estructura	nombre
158		(S)-3-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
159		(R)-5-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
160		(R)-3-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
161		(S)-5-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
162		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
163		3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida

n°	estructura	nombre
164		N-(5-(1,4-diazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
165		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-tiazol-4-carboxamida
166		N-(3-(piperidin-1-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazina-2-carboxamida
167		N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazina-2-carboxamida
168		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1H-pirrol-3,4-c)-píridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-1H-pirazol-4-yl)-tiazol-4-carboxamida
169		5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida

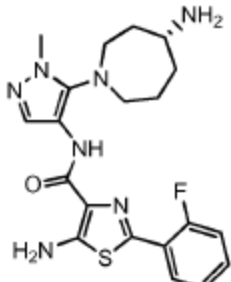
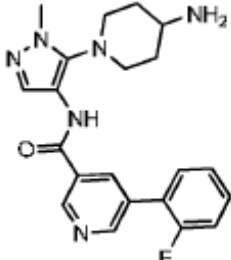
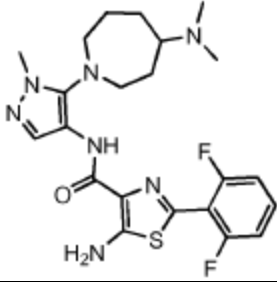
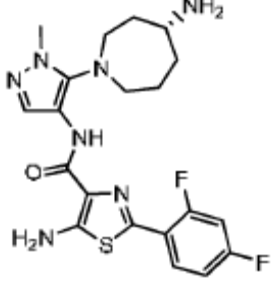
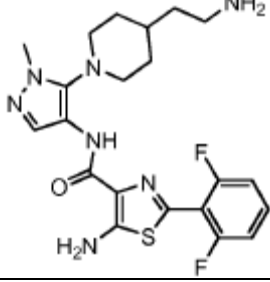
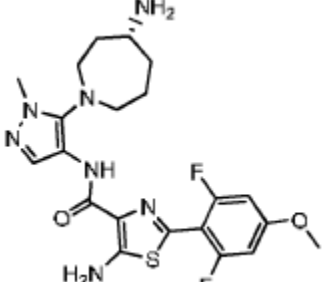
n°	estructura	nombre
170		5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
171		N-(3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
172		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
173		5-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
174		5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

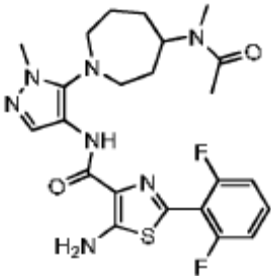
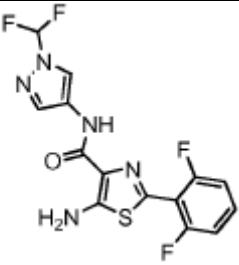
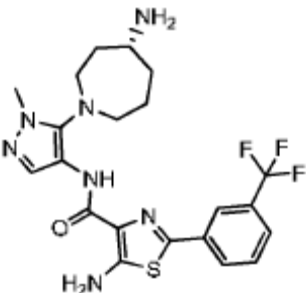
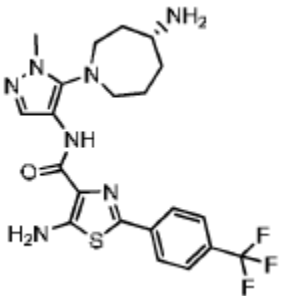
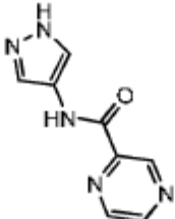
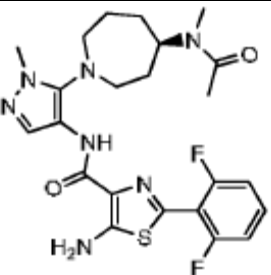
n°	estructura	nombre
175		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxamida
176		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxamida
177		5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxamida
178		5-amino-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)-tiazol-4-carboxamida
179		5-amino-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)-tiazol-4-carboxamida

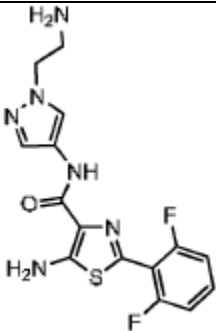
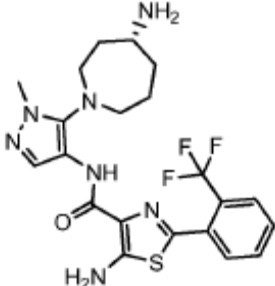
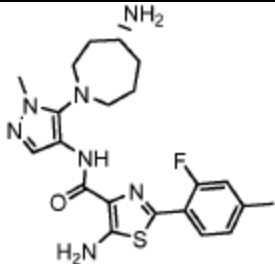
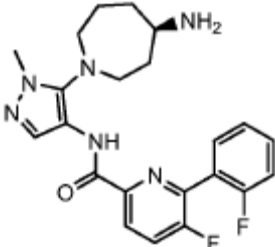
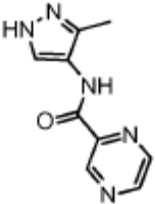
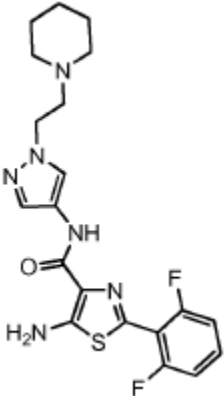
n°	estructura	nombre
180		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
181		N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
182		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
183		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
184 (referencia)		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
185		N-(5-(4-amopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
186		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)tiazol-4-carboxamida
187		N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-amino-6-(2-fluorfenil)picolinamida
188		N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
189		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
190		(R)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida

n°	estructura	nombre
191		(S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
192		N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
193		N-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
194		N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
195		(R)-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
196		(S)-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida

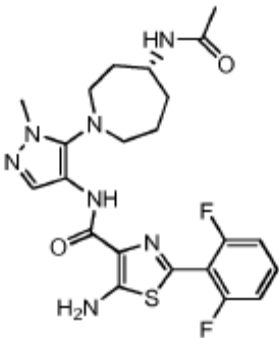
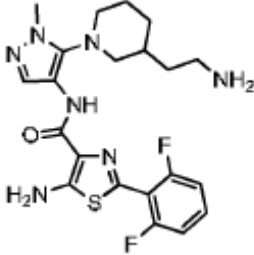
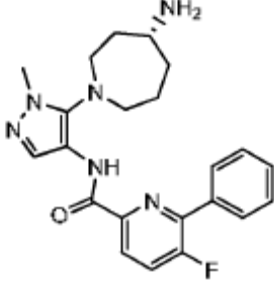
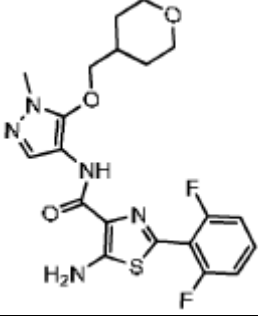
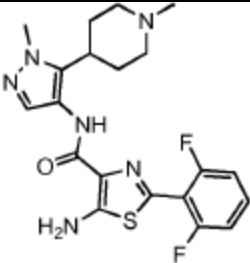
n°	estructura	nombre
197		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
198		N-(5-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-5-(2-fluorfenil)nicotinamida
199		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)azepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida
200		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(2,4-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
201		5-amino-N-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
202		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
203		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(N-metilacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
204		5-amino-N-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
205		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida
206		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida
207		N-(1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
208		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(N-metilacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
209		5-amino-N-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
210		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida
211		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-4-metilfenil)tiazol-4-carboxamida
212		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-(2-fluorfenil)picolinamida
213 (referencia)		N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
214		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
215		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
216		(R)-5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
217		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(2-(pirrolidin-2-il)etilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
218		5-amino-N-(5-(azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
219		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida
220		(S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida

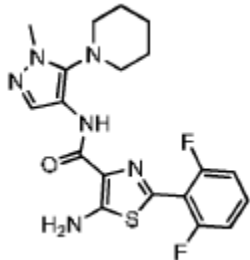
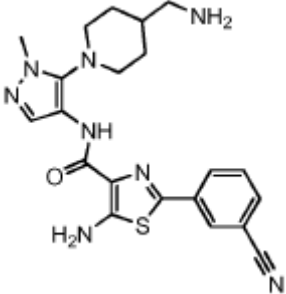
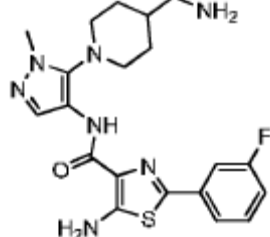
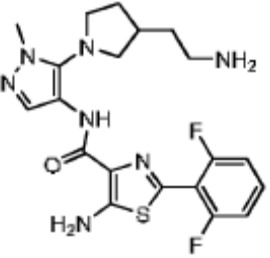
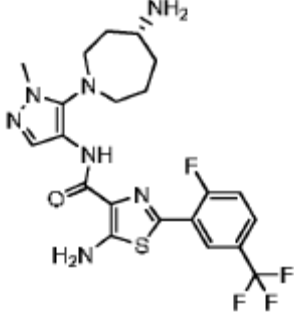
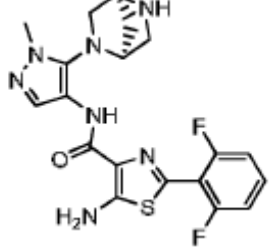
n°	estructura	nombre
221		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(2-(pirrolidin-2-il)etilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
222		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
223		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-5-metilfenil)tiazol-4-carboxamida
224		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)-azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
225		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)-azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
226		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

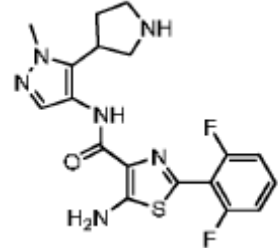
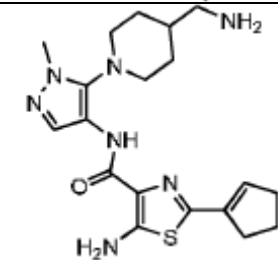
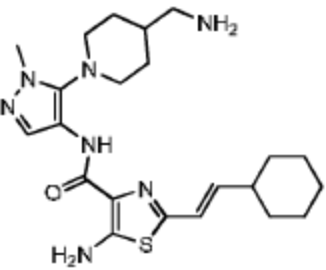
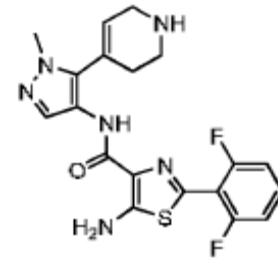
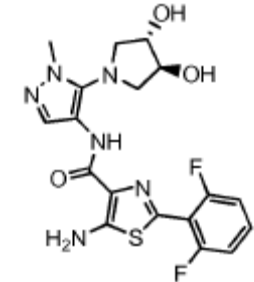
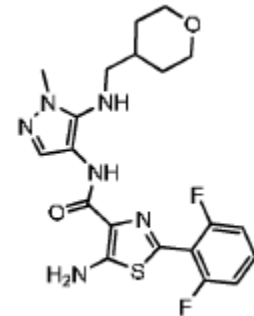
n°	estructura	nombre
227		(R)-N-(5-(4-acetamidoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
228		5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
229		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-5-fluor-6-fenilpicolinamida
230		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)metoxi)-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida
231		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1-metilpiperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
232		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
233		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
234		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-ciclopentil-5-fluorpicolinamida
235		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorfenil)-5-fluorpicolinamida
236		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-ciclopentenil-5-fluorpicolinamida

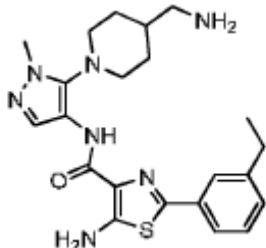
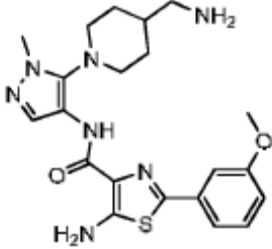
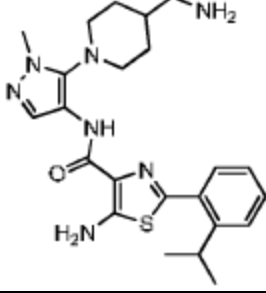
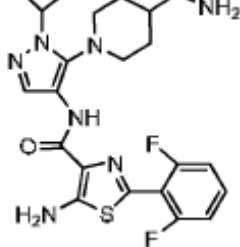
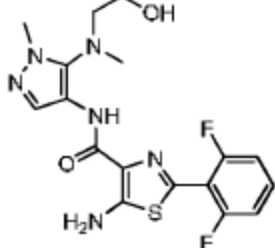
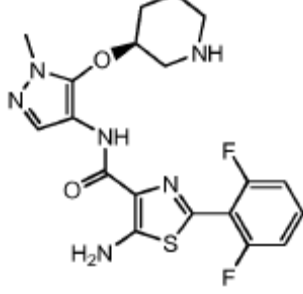
n°	estructura	nombre
237		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-5-(trifluorometil)picolinamida
238		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-6-(2,6-difluorfenil)-5-fluoropicolinamida
239		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-morfolino-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida
240		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida
241		5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-etil-1H-pirazol-4-yl)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
242		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
243		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
244		5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-morfolinofenil)tiazol-4-carboxamida
245		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
246		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
247		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-fluorpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
248		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-fluorpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
249		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
250		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-cianofenil)tiazol-4-carboxamida
251		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
252		5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
253		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-5-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida
254		N-(5-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
255		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
256		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopenteniltiazol-4-carboxamida
257		(E)-5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-ciclohexilvinil)tiazol-4-carboxamida
258		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
259		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
260		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
261		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
262		5-amino-N-(5-(ciclohexiloxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
263		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
264		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
265		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexeniltiazol-4-carboxamida
266		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohepteniltiazol-4-carboxamida

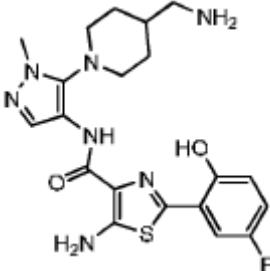
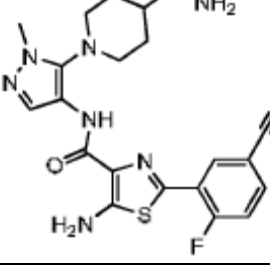
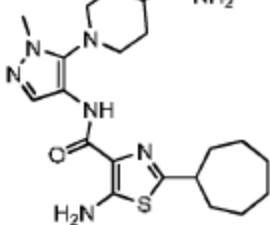
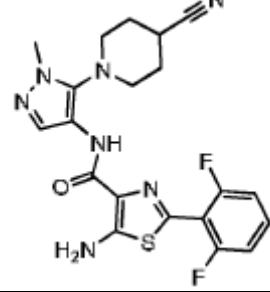
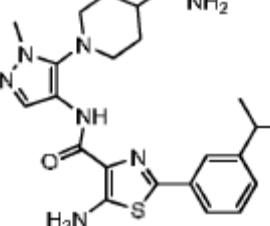
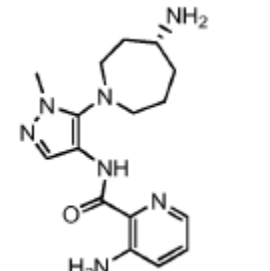
n°	estructura	nombre
267		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-etilfenil)tiazol-4-carboxamida
268		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida
269		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropilfenil)tiazol-4-carboxamida
270		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
271		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
272		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

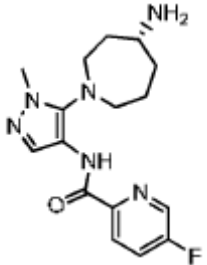
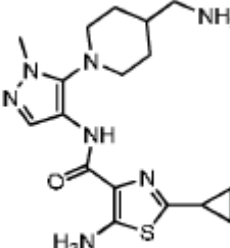
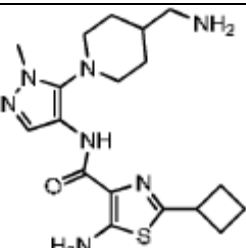
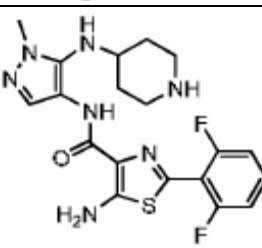
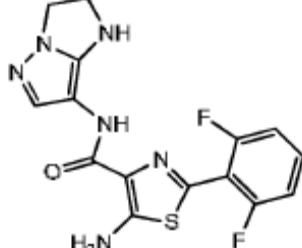
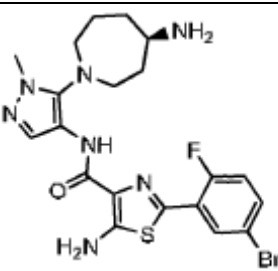
n°	estructura	nombre
273		(R)-5-amino-2-(3-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
274		5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(piperazin-1-il)-fenil)tiazol-4-carboxamida
275		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-carbamoilfenil)tiazol-4-carboxamida
276		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(dimetilamino)fenil)tiazol-4-carboxamida
277		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5diclorofenil)tiazol-4-carboxamida
278		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida

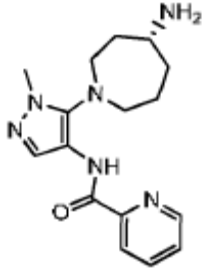
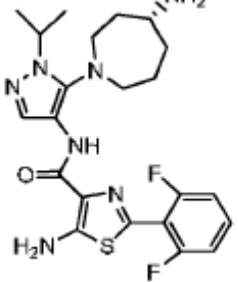
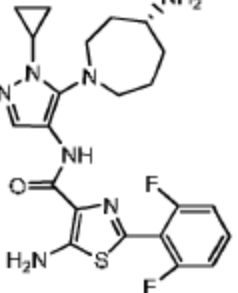
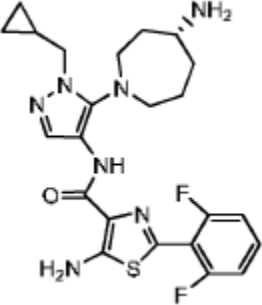
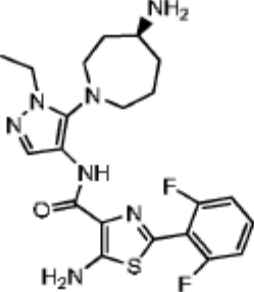
n°	estructura	nombre
279		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-fluor2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida
280		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida
281		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-ciclohexiletil)tiazol-4-carboxamida
282		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexiltiazol-4-carboxamida
283		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
284		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
285		5-amino-2-(3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
286		5-amino-N-(5-(4,4-difluorazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
287		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
288		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(3-oxopiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
289		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopentiltiazol-4-carboxamida
290		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
291		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)tiazol-4-carboxamida
292		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-6-bromopicolinamida
293		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-6-(2-fluorfenil)picolinamida
294		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(3-oxo-1,4-diazepan-1-yl)-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida
295		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida
296		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-yl)-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
297		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-fluor-2-hidroxifenil)tiazol-4-carboxamida
298		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-ciano-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
299		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-cicloheptiltiazol-4-carboxamida
300		5-amino-N-(5-(4-cianopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
301		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-isopropilfenil)tiazol-4-carboxamida
302		(R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida

n°	estructura	nombre
303		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-5-fluoropicolinamida
304		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-ciclopropiltiazol-4-carboxamida
305		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-ciclobutiltiazol-4-carboxamida
306		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida
307		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-yl)tiazol-4-carboxamida
308		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(5-bromo-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida

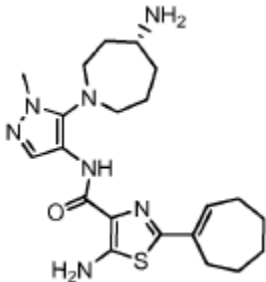
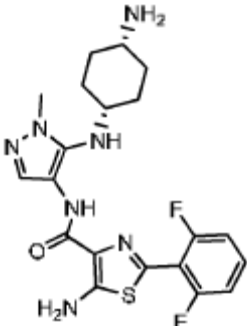
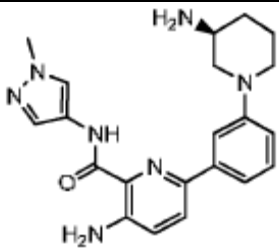
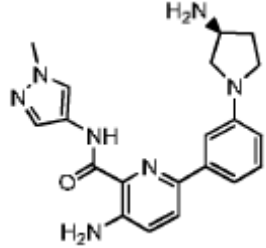
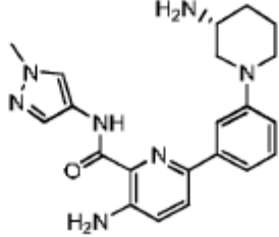
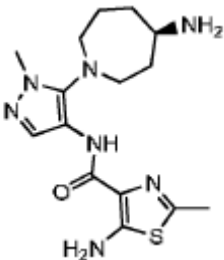
n°	estructura	nombre
309		(R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-picolinamida
310		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
311		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
312		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
313		(S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

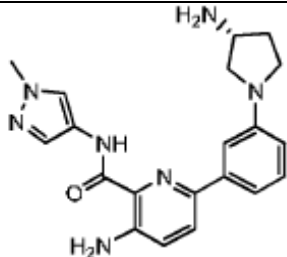
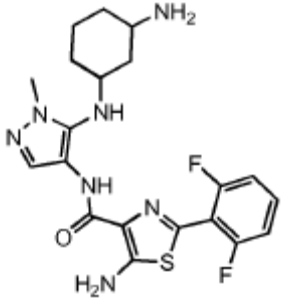
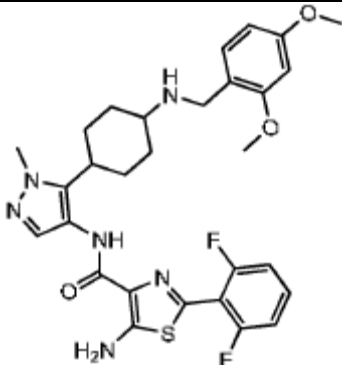
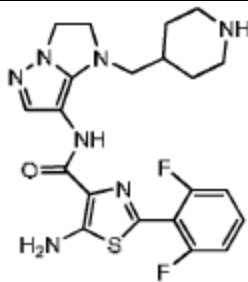
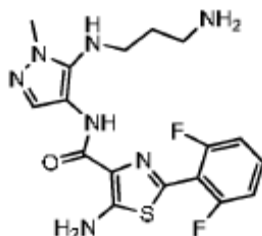
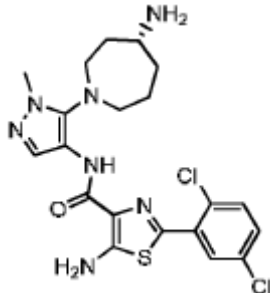
n°	estructura	nombre
314		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
315		(S)-5-amino-2-(3-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
316		5-amino-2-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
317		3-amino-6-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida
318		3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(piperidin-1-il)fenil)picolinamida
319		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
320		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
321		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
322		(S)-5-amino-2-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
323		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida
324		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
325		3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-morfolinofenil)-picolinamida
326		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidina-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
327		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(metil-amino)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
328		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(metil-amino)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
329		3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(pirrolidin-1-il)-fenil)picolinamida
330		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)pirimidina-4-carboxamida
331		3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(piperazin-1-il)-fenil)picolinamida
332		(R)-5-amino-N-(5-(azepan-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
333		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il)tiazol-4-carboxamida
334		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
335		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(metil(piperidin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
336		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
337		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopenteniltiazol-4-carboxamida
338		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexeniltiazol-4-carboxamida

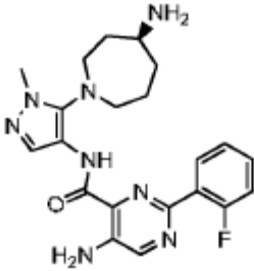
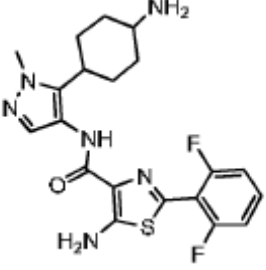
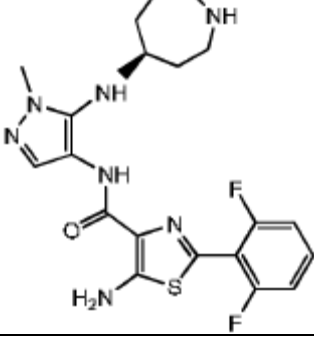
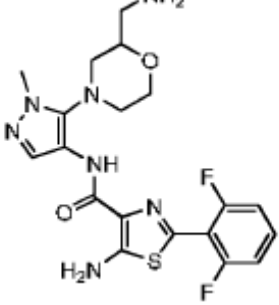
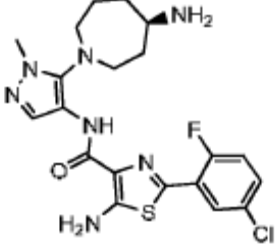
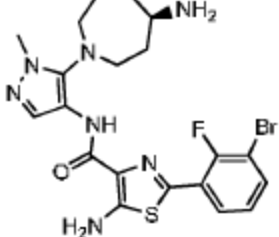
n°	estructura	nombre
339		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-ciclohepteniltiazol-4-carboxamida
340		5-amino-N-(5-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
341		(S)-3-amino-6-(3-(3-aminopiperidin-1-yl)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)picolinamida
342		(S)-3-amino-6-(3-(3-aminopirrolidin-1-yl)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)picolinamida
343		(R)-3-amino-6-(3-(3-aminopiperidin-1-yl)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)picolinamida
344		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-metiltiazol-4-carboxamida

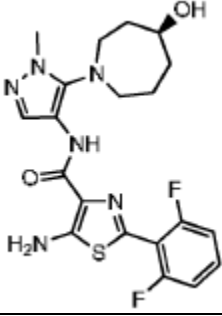
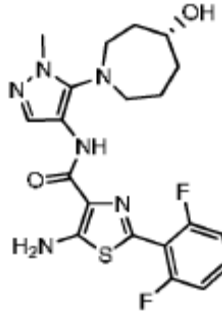
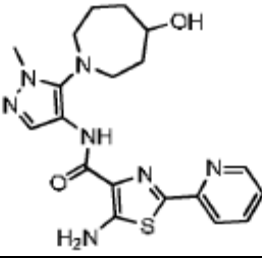
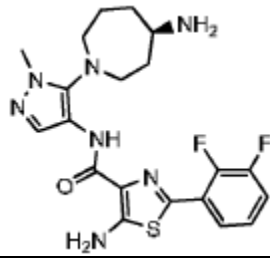
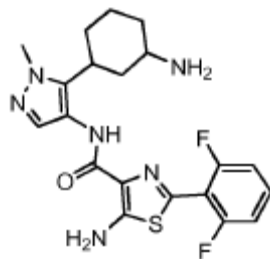
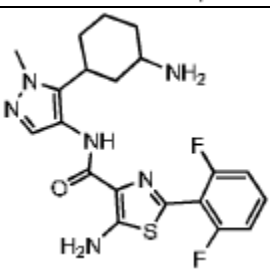
n°	estructura	nombre
345		(R)-3-amino-6-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida
346		5-amino-N-(5-((cis-3-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
347		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(2,4-dimetoxibencil-amino)ciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
348		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il)tiazol-4-carboxamida
349		5-amino-N-(5-(3-aminopropilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
350		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
351		5-amino-N-(5-(5-amino-4,4-difluorazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
352		5-amino-N-(5-((3-aminopropil)(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
353		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-fluoretíl)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
354		5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluor-3-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida
355		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-cianofenil)tiazol-4-carboxamida
356		5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(morfolinometil)-fenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
357		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-fluor-2-hidroxifenil)tiazol-4-carboxamida
358		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-ciano-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
359		(S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-(2-fluorfenil)picolinamida
360		5-amino-N-(5-((1r,4r)-4-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
361		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
362		5-amino-N-(5-((trans-3-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
363		5-amino-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)-tiazol-4-carboxamida
364		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
365		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
366		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-(ciclopropil-metil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
367		5-amino-N-(1-(3-aminopropil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
368		(S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)pirimidina-4-carboxamida
369		5-amino-N-(5-(4-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
370		(S)-5-amino-N-(5-(azepan-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
371		5-amino-N-(5-(2-(aminometil)morfolino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
372		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
373		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-bromo-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
374		(S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiasepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
375		(R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiasepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
376		5-amino-N-(5-(4-hidroxiasepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-2-il)tiazol-4-carboxamida
377		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoasepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
378		5-amino-N-(5-(trans-3-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
379		5-amino-N-(5-(cis-3-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
380		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-2-il)tiazol-4-carboxamida
381		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-3-metilfenil)tiazol-4-carboxamida
382		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
383		(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-etil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida
384		5-amino-N-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida
385		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxamida

n°	estructura	nombre
386		5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida
387		N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-amino-6-(2-fluorfenil)picolinamida
388		3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(1H-pirrol-3,4-c)-piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)pirazol-4-il)-picolinamida

Los compuestos de la presente invención se ensayan para determinar su capacidad de inhibir la actividad de las quinasas Pim y sus efectos biológicos en las células en crecimiento del modo descrito a continuación en los ejemplos 901 y 902. Los compuestos de la fórmula I que tienen valores de $K_i/IC_{50}/EC_{50}$ inferiores a 1 μM en los ensayos descritos en los ejemplos 901 y 902, pueden ser útiles desde el punto de vista terapéutico como inhibidores de las quinasas Pim (Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3).

La presente invención incluye una composición (p. ej. una composición farmacéutica) que contiene un compuesto de la fórmula I, y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención incluye además una composición (p. ej. una composición farmacéutica) que contiene un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), y contiene además un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo los aquí descritos. Las composiciones presentes son útiles para inhibir el crecimiento celular anómalo o para tratar un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo el cáncer de un mamífero (p. ej. de un ser humano). Por ejemplo, los compuestos y composiciones presentes son útiles para tratar el mieloma múltiple, el linfoma, la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el carcinoma hepatocelular, el cáncer de páncreas y/o el cáncer colorrectal de los mamíferos (p. ej. de los humanos).

En la presente solicitud se describe un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo el cáncer de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo. Por ejemplo, la presente invención incluye un método para tratar el mieloma múltiple, el linfoma, la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el carcinoma hepatocelular, el cáncer de páncreas y/o el cáncer colorrectal de los mamíferos (p. ej. de los humanos), que consiste en administrar a dichos mamíferos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo.

En la presente solicitud se describe un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo el cáncer de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo los aquí descritos. Por ejemplo, la presente invención incluye un método para tratar el mieloma múltiple, el linfoma, la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el carcinoma hepatocelular, el cáncer de páncreas y/o el cáncer colorrectal de los mamíferos (p. ej. de los humanos), que consiste en administrar a dichos mamíferos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del

mismo o una composición del mismo en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo los aquí descritos.

En la presente solicitud se describe un método para tratar el linfoma de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente terapéutico de tipo anticuerpo anti-células B (p. ej. rituxan y/o dacetuzumab), gemcitabina, corticosteroides (p. ej. prednisolona y/o dexametasona), cócteles quimioterapéuticos (p. ej. CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) y/o ICE (isfosfamida, citoxano, etopósido)), una combinación de agentes biológicos y quimioterapéuticos (p. ej. rituxan-ICE, dacetuzumab-rituxan-ICE, R-Gem, y/o D-R-Gem), un inhibidor de Akt, un inhibidor de PI3K (p. ej. GDC-0941 (Genentech) y/o GDC-0980 (Genentech)), rapamicina, un inhibidor de MEK (GDC-0973), un inhibidor de Bcl-2 (ABT-263) y un conjugado de fármaco y anticuerpo dirigido contra el linfoma (p. ej. el conjugado de fármaco y anticuerpo anti-CD22 que incluye, pero no se limita al antiCD22vcMMAE, y/o un conjugado de fármaco y anticuerpo anti-CD79b, que incluye, pero no se limita al antiCD79b-vcMMAE).

En la presente solicitud se describe un método para tratar el mieloma múltiple de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición de los mismos, ya sea solos, ya sea en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo el melphalan, "imidas" (p. ej. talidomida, lenalidomida y/o pomolidamida), corticosteroides (p. ej. dexametasona y/o prednisolona) y bortezomib u otro inhibidor de proteasoma.

En la presente solicitud se describe un método para tratar el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica (CLL) o la leucemia mieloide aguda (AML) de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo, ya sea solo, ya sea en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo la citarabina (araC), las antraciclinas (p. ej. la daunorrubicina y/o la idarrubicina), los agentes terapéuticos que son anticuerpos anti-mieloides (p. ej. el SGN-33), los conjugados de fármaco y anticuerpo anti-mieloide (p. ej. el MYLOTARG®).

En la presente solicitud se describe un método para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo, ya sea solo, ya sea en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo la fludarabina, ciclofosfamida, agentes terapéuticos que son anticuerpos anti-células B (p. ej. el rituxan y/o el dacetuzumab).

En la presente solicitud se describe un método para tratar la leucemia mielode crónica (CML) de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo, ya sea solo, ya sea en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, por ejemplo un inhibidor de BCR-abl (p. ej. el imatinib, nilotinib, y/o dasatinib).

En la presente solicitud se describe un método para tratar enfermedades mielodisplásicas (MDS) y trastornos mielo-proliferativos, incluidas la policitemia vera (PV), la trombocitosis esencial (ET) o la mielofibrosis (MF), de un mamífero (p. ej. de un ser humano), que consiste en administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo o una composición del mismo, ya sea solo, ya sea en combinación.

La presente invención incluye un método de uso de los compuestos presentes para el diagnóstico o el tratamiento "in vitro", "in situ" y "in vivo" de células de mamíferos, organismos o estados patológicos asociados.

La administración de los compuestos de la presente invención (llamados a continuación "compuestos o principios activos") puede efectuarse por cualquier método que permita entregar los compuestos en el sitio donde deben desplegar su acción. Estos métodos incluyen la vía oral, la vía intraduodenal, la inyección parenteral (incluidas la intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o la infusión), la tópica, la inhalación y la administración rectal.

La cantidad de principio activa a administrar dependerá del sujeto a tratar, de la severidad del trastorno o del estado patológico, de la cantidad administrada, de la disposición del compuesto y del criterio del facultativo que prescribe la receta. Sin embargo, una dosis eficaz se sitúa en el intervalo comprendido aprox. entre 0,001 y 100 mg por kg de peso corporal al día, con preferencia entre 1 y 35 mg/kg/día, en una dosis única o dividida en varias subdosis. Para una persona de 70 kg, esta cantidad podría situarse aprox. entre 0,05 y 7 g/día, con preferencia entre 0,05 y 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación menores que el límite inferior del intervalo recién mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos tendrán que emplearse dosis mayores sin causar

efecto secundario negativo alguno, con la condición de que dichas dosis copiosas se dividan en primer lugar en varias subdosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

El principio activo puede aplicarse en forma de terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, por ejemplo los aquí descritos. Dicho tratamiento conjunto puede llevarse a cabo mediante la dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede presentarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo en forma de tableta, cápsula, píldora, polvo, formulación de entrega sostenida, solución, suspensión para la inyección parenteral en forma de solución estéril, suspensión o emulsión para la administración tópica en forma de ungüento o crema o para la administración rectal en forma de supositorio. La composición farmacéutica puede presentarse en forma de unidades de dosificación idóneas para la administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como principio activo. Además puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas ilustrativas de la administración parenteral incluyen a las soluciones o suspensiones de los compuestos de la fórmula I en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Tales formas de dosificación pueden tamponarse de modo adecuado, si se desea.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen a los diluyentes o cargas de relleno inertes, el agua y varios disolventes orgánicos. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales, por ejemplo saborizantes, ligantes, excipientes y similares. Por ejemplo, para la administración oral pueden emplearse tabletas que contengan varios excipientes, por ejemplo ácido cítrico, junto con varios desintegrantes, por ejemplo el almidón, el ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con varios agentes ligantes, por ejemplo la sucrosa, la gelatina y la acacia. Además a menudo pueden resultar útiles para los fines de producción de tabletas los agentes lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico, el laurilsulfato sódico y el talco. Para las cápsulas de gelatina duras y blandas pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen a la lactosa y los polietilenglicoles de peso molecular elevado. Si se desea producir suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, entonces el principio activo de los mismos podrá combinarse con varios agentes edulcorantes o saborizantes, materiales colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes de tipo agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Los métodos de producción de las diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de principio activo ya son conocidas o son evidentes para los expertos en farmacia, véase por ejemplo el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª edición (1975).

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada para el estado patológico a tratar. Las vías adecuadas incluyen las vías oral, parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradermal, intratecal y epidural), transdermal, rectal, nasal, tópica (incluidas la bucal y la sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos podrán administrarse por vía intralesional, incluida la perfusión o cualquier otro tipo de contacto del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se podrá apreciar que la vía preferida podrá variar en función por ejemplo del estado patológico del paciente. Si el compuesto se administra por vía oral, entonces podrá formularse en forma de píldora, cápsula, tableta, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra por vía parenteral, entonces podrá formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria inyectable, tal como se indica a continuación.

La dosis para tratar pacientes humanos puede situarse aprox. entre 10 mg y 1000 mg del compuesto de la fórmula I. La dosis típica puede situarse aprox. entre 100 mg y 300 mg del compuesto. Una dosis puede administrarse una vez al día, dos veces al día o con mayor frecuencia, en función de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluidas la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del compuesto en cuestión. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y el régimen de administración. Si se administra por vía oral, la píldora, la cápsula o la tableta podrán ingerirse una vez al día o con menor frecuencia durante el período de tiempo especificado. El régimen puede repetirse durante el número de ciclos que requiera la terapia.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, estados patológicos y/o trastornos hiperproliferativos que incluyen, pero no se limitan a los caracterizados por la sobreexpresión de las quinasas Pim, p. ej. las quinasas Pim-1, Pim-2 y Pim3. Por lo tanto, en otro aspecto de esta solicitud se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades o estados patológicos que pueden tratarse o prevenirse inhibiendo las quinasas Pim. En una forma de ejecución, el método consiste en administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o de un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de ejecución, el paciente humano se trata con un compuesto de la fórmula I y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptables, dicho compuesto de la fórmula I estará presente en una cantidad que inhibida de modo detectable la actividad de las quinasas Pim.

Los tipos de cáncer que pueden tratarse con los métodos de esta solicitud incluyen, pero no se limitan a: el cáncer de mama, de ovario, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el glioblastoma, neuroblastoma, el cáncer de estómago, de piel, el queratoacantoma, el cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide, el carcinoma de células grandes, el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), el carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma pulmonar, el cáncer de huesos, de colon, el adenoma, el cáncer de páncreas, el adenocarcinoma, el cáncer de tiroides, el carcinoma folicular, el carcinoma indiferenciado, el carcinoma papilar, el seminoma, melanoma, sarcoma, el carcinoma de vejiga, el carcinoma hepático y el cáncer de conductos biliares, el carcinoma de riñón, los trastornos mieloides, el linfoma, el cáncer de células pilosas, de la cavidad bucal y faringe (oral), de labios, de lengua, de boca, de faringe, del intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, la leucemia.

Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para el uso en el tratamiento de enfermedades o estados patológicos aquí descritos de un mamífero, por ejemplo, un ser humano que sufra dicha enfermedad o estado patológico. Se proporciona además el uso de un compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades y estados patológicos aquí descritos de un animal de sangre caliente, por ejemplo de un mamífero, por ejemplo de un ser humano que sufra el trastorno en cuestión.

Con el fin de emplear un compuesto de la fórmula I para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluidos los humanos, normalmente se formulará con arreglo a la práctica farmacéutica estándar en forma de composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se fabrica una formulación típica mezclando un compuesto de la fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente. Los expertos ya conocen los vehículos, diluyentes o excipientes idóneos, que incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto que se utilizará dependerá de los medios y finalidad para los que se aplicará el compuesto de la presente invención. Los disolventes se eligen en general entre los disolventes que los expertos reconocen como seguros (GRAS) para la administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, por ejemplo agua, y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos idóneos incluyen el agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej. PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que confieren opacidad, lubricantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, fragancias, saborizantes y otros aditivos ya conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (fármaco es el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que lo contenga) o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden fabricarse efectuando procesos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, se disuelve la sustancia farmacológica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto de la fórmula I (p. ej. un complejo con un derivado de ciclodextrina o otro agente complejante conocido) en un disolvente apropiado en presencia de uno o más excipientes antes descritos. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir que el paciente tolere bien el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) con vistas a la aplicación puede envasarse de muchas maneras en función del método empleado para administrar el fármaco. En general, un artículo comercial incluye un recipiente, que contiene la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos ya conocen los recipientes idóneos, que incluyen materiales tales como frascos (plástico o vidrio), bolsitas, viales, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente pueden incluir además un montaje de obturación segura que impida el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente llevará pegada una etiqueta en la que se describe su contenido. La etiqueta puede incluir también los avisos pertinentes.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden fabricarse para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, que tenga el grado deseado de pureza, puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16^a edición, Osol, A., coord.), en forma de formulación liofilizada, polvo molido o solución acuosa. La formulación puede realizarse mezclando a temperatura ambiente y un pH apropiado y el compuesto de la invención del grado de pureza deseado con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración del compuesto, pero puede situarse entre 3 y 8. La formulación en un tampón acetato de pH 5 es una forma de ejecución idónea.

El compuesto de esta invención para el presente uso será con preferencia estéril. En particular, las formulaciones a emplear para la administración "in vivo" tienen que ser estériles. Dicha esterilización se lleva a cabo fácilmente por filtración a través de membranas estériles de filtración.

El compuesto puede almacenarse de modo ordinario en forma de composición sólida, de formulación liofilizada o de solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen un compuesto de la fórmula I se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, en cantidades, concentraciones, regímenes, sucesión, vehículos y vías de administración, consistentes con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar deberá gobernarse con estas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno hiperproliferativo o el trastorno mediado por el factor de coagulación. Dicha cantidad será con preferencia inferior a la cantidad que es tóxica para el receptor o que convierte al receptor en mucho más propenso a las hemorragias.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor que se administre por vía parenteral se situará en el intervalo de aprox. 0,01-100 mg/kg, a saber aprox. de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, situándose el intervalo inicial típico del compuesto empleado entre 0,3 y 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas e incluyen a los tampones tales como el fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; anti-oxidantes, incluidos el ácido ascórbico y la metionina; los conservantes (por ejemplo el cloruro de octadecildimetil-bencil-amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcoholes butílico o bencílico; los alquil-parabenos, por ejemplo el metil- o el propil-parabeno; el catecol; resorcina; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); los péptidos de bajo peso molecular (menos de unos 10 restos); las proteínas, por ejemplo la albúmina del suero, la gelatina o las inmunoglobulinas; los polímeros hidrófilos, por ejemplo la polivinilpirrolidona; los aminoácidos del tipo glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; los monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono, incluidas la glucosa, manosa o dextrinas; los agentes quelantes, tales como el EDTA; los azúcares del tipo sucrosa, manita, trehalosa o sorbita; los contraiones que forman sales, como son el sodio; los complejos metálicos (p. ej., los complejos de Zn-proteína); y/o los tensioactivos no iónicos, tales como el TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden estar también ocultos dentro de microcápsulas preparadas por ejemplo por técnicas de coacervación o de polimerización interfacial, por ejemplo de hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de transporte farmacológico coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúminas, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se han descrito en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A., coord. (1980).

Pueden fabricarse preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de la fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen a las matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contengan un compuesto de la fórmula I, dichas matrices se presentan en forma de artículos moldeados, p. ej. láminas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen a los poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o alcohol polivinílico), polilactidas (US 3773919), copolímeros del ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros no degradables de etileno-acetato de vinilo, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico, por ejemplo el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y el ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones incluyen a las que son adecuadas para las vías de administración aquí detalladas. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en forma de dosis unitaria y pueden fabricarse por cualquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encontrarán en general en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo y el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se fabrican poniendo en asociación uniforme e íntima el ingrediente activo y los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y después, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de la fórmula I idóneas para la administración oral pueden fabricarse en forma de unidades discretas, tales como píldoras, cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la fórmula I.

Las tabletas comprimidas pueden fabricarse en una máquina apropiada comprimiendo el ingrediente activo en una forma de buena fluidez, por ejemplo polvos o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina apropiada de una mezcla del ingrediente activo pulverulento humedecido con un diluyente inerte líquido. Las tabletas pueden opcionalmente recubrirse o impregnarse y opcionalmente podrán formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas.

Las tabletas, pastillas, rombos, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p. ej. cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden fabricarse para el uso oral. Las formulaciones de compuestos de la fórmula I destinadas al uso oral pueden fabricarse con arreglo a cualquier método ya conocido de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden 5 contener uno o más agentes, incluidos los agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable para el paladar. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato cálcico o sódico, la lactosa, el fosfato cálcico o sódico; los agentes granulantes y desintegrantes, por 10 ejemplo el almidón de maíz o el ácido algínico; los agentes aglutinantes, por ejemplo el almidón, la gelatina o la acacia; y los agentes lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas ya conocidas, que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Puede emplearse, por ejemplo, un material para el retraso temporal del tipo 15 monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Para el tratamiento los ojos o de otros tejidos externos, p. ej. la boca o la piel, las formulaciones pueden aplicarse en forma de ungüento tópico o de crema que contenga el o los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20% p/p. Si se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de 20 ungüento parafínico o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de aceite-en-agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo, por ejemplo el propilenglicol, butano-1,3-diol, manita, sorbita, glicerina y polietilenglicol (incluido el PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de modo deseable un 25 compuesto que intensifique la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales intensificadores de penetración dérmica incluyen el sulfóxido de dimetilo y análogos afines.

La fase aceite de las emulsiones de esta invención pueden estar constituidas por los ingredientes ya conocidos de un modo ya conocido. La fase puede contener meramente un emulsionante, pero de modo deseable contendrá una mezcla por lo menos de un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, la grasa y el aceite. Con preferen- 30 cia, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizador. Es también preferida la inclusión tanto de un aceite como de una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen el llamado ungüento emulsionante, que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones de tipo crema. Los emulsionantes y los 35 estabilizantes de emulsión idóneos para el uso en la formulación de la invención incluyen al Tween[®] 60, Span[®] 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de la fórmula I contienen los materiales activos mezclados con exci- 40 pientes idóneos para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes dispersante o humectante, por ejemplo las fosfátidas de origen natural (p. ej. la lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño con un 45 ácido graso (p. ej. el poli(estearato de oxietileno)), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., polioxietileno-monooleato de sorbita). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, por ejemplo el p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, por 50 ejemplo la sucrosa o la sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula I pueden presentarse en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formu- 55 larse con arreglo a las técnicas ya conocidas, empleando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, ya mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede adoptar también la forma de solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable, parenteralmente no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol o prepararse en forma de polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolven- 60 tes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse de modo convencional como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- y diglicéridos sintéticos. Además, para la fabricación de inyectables pueden utilizarse igualmente los ácidos grasos, por ejemplo el ácido oleico.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material vehicular para producir una forma de dosis unitaria puede variar en función del hospedante a tratar y del modo de administración concreto. Por ejemplo, una 65 formulación de liberación retardada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproxima-

damente de 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular, que puede variar entre aprox. el 5 y el 95 % de la composición total (en peso). La composición farmacéutica puede fabricarse para aportar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aprox. 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que la infusión de un volumen adecuado pueda realizarse con una velocidad de aprox. 30 ml/h.

Las formulaciones idóneas para la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, sustancias bacteriostáticas y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones idóneas para la administración tópica para los ojos incluyen las gotas, en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, en especial un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente con preferencia en tales formulaciones en una concentración aprox. del 0,5 al 20% p/p, por ejemplo del 0,5 al 10% p/p, por ejemplo en torno al 1,5% p/p.

Las formulaciones idóneas para la administración tópica bucal incluyen los rombos, que contienen el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y los colutorios que contienen el ingrediente activo en un vehículo líquido apropiado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorio con una base apropiada que contiene por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones idóneas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula comprendido por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluidos los tamaños de partículas comprendidos dentro del intervalo de 0,1 a 500 micras en incrementos de micras tales como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca, de modo que pueda llegar a los alvéolos pulmonares. Las formulaciones idóneas incluyen las soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo. Las formulaciones idóneas para la administración de aerosol o polvo seco pueden fabricarse con arreglo a métodos convencionales y pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos empleados anteriormente para el tratamiento o profilaxis de trastornos como los que se describen a continuación.

Las formulaciones idóneas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espray, que además del ingrediente activo contienen los vehículos apropiados, ya conocidos en la técnica.

Las formulaciones pueden envasarse en paquetes monodosis o multidosis, por ejemplo en ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado liofilizado, que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para la inyección extemporánea se fabrican a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo antes descrito. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, ya mencionada antes, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que contienen por lo menos un ingrediente activo, ya definido antes, junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para la finalidad de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por otro lado son inertes o aceptables para el uso veterinario y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía que se desee.

Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno aquí descritos, por ejemplo una inflamación o un trastorno hiperproliferativo (p. ej. un cáncer). En ciertas formas de ejecución se combina un compuesto de la fórmula I en una formulación farmacéutica de combinación, o en un régimen de dosificación en forma de terapia de combinación, con un segundo compuesto que tenga propiedades antiinflamatorias o antiproliferativas o que sea útil para tratar un trastorno inflamatorio, de respuesta inmune o hiperproliferativo (p. ej. un cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica de combinación o del régimen de dosificación tiene con preferencia actividades complementarias de las del compuesto de la fórmula I, de modo que no interaccionen de modo adverso entre sí. Tales compuestos están presentes de modo conveniente en combinación en cantidades que son eficaces para el fin perseguido. En una forma de ejecución, una composición de esta invención contiene un compuesto de la fórmula I o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en combinación con un agente quimioterapéutico del tipo aquí descrito.

La terapia de combinación puede administrarse en un régimen simultáneo o sucesivo. Si se administra sucesivamente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, empleando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única y la administración

sucesiva en cualquier orden, habiendo con preferencia un período de tiempo, en el que los dos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

5 Las dosis idóneas para cualquiera de los agentes antes coadministrados son las que se emplean actualmente y pueden reducirse debido a la acción de la combinación (sinergismo) del agente recién identificado y los demás agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

10 La terapia de combinación puede aportar "sinergismo" y demostrar su calidad de "sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los ingredientes activos empleados al mismo tiempo es superior a la suma de los efectos que se obtiene cuando los compuestos se emplean por separado. Un efecto sinérgico puede obtenerse cuando los ingre-

15 dientes activos: (1) se co-formulan y administran o aportan de modo simultáneo en una formulación combinada de dosis unitaria; (2) se aportan alternando o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) se aportan por otro régimen. Si se administran en la terapia alternante, el efecto sinérgico puede conseguirse cuando los compuestos se administran o aportan de modo sucesivo, p. ej. por diferentes inyecciones con jeringuillas separadas, píldoras o cápsulas separadas o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra sucesivamente una dosis eficaz de cada ingrediente activo, es decir, uno después del otro, mientras que en la terapia de combina-

20 ción las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

25 En una forma de ejecución particular de la terapia anticáncer puede combinarse un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos, por ejemplo los aquí descritos, pudiendo además combinarse con terapia quirúrgica o con radioterapia. Las terapias de combinación según la presente invención consisten, pues, en la administración por lo menos de un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el

30 uso por lo menos de otro método adicional para el tratamiento del cáncer. Las cantidades del o de los compuesto(s) de la fórmula I y el otro o los otros agentes farmacéuticamente activo(s) y los regímenes temporales relativos de administración se elegirán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

35 Están también comprendidos dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos "in vivo" de la fórmula I aquí descrita. Tales productos pueden ser el resultado por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, de los compuestos adminis-

40 trados. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de compuestos de la fórmula I, incluidos los compues- tos producidos en un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para formar un producto metabólico del mismo.

45 Los productos metabólicos se identifican típicamente separando un compuesto de la invención marcado con un radioisótopo (p. ej. C^{14} o H^3), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p. ej. superior a aprox. 0,5 mg/kg) a un animal del tipo rata, ratón, cobaya, simio o un hombre, dejando tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo (normalmente de unos 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión en la orina, la

50 sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan empleando anticuerpos capaces de fijarse sobre los epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras metabólicas se determinan por métodos convencionales, p. ej. por análisis EM, CL-EM o RMN. En general, se efectúa el análisis de metabolitos por el mismo método que los estudios convencionales de metabolismo farmacoló-

55 gico, que los expertos conocen perfectamente. Los productos metabólicos, en el supuesto de que no se encuentren de otro modo "in vivo", pueden ser útiles para ensayos de diagnóstico destinados a determinar la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

60 En otra forma de ejecución de la invención se proporciona un artículo fabricado o "kit", que contiene los materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos antes descritos. En una forma de ejecución, el kit contiene un recipiente, en el que se envasa un compuesto de la fórmula I. El kit puede tener además una etiqueta o pros- pecto, pegado sobre o adjunto al recipiente. El término "prospecto" se emplea aquí para indicar las instrucciones que normalmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contiene información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos relativos al uso de tales produc- tos terapéuticos. Los envases idóneos incluyen, por ejemplo, los frascos, viales, jeringuillas, blísters, etc. El envase o

65 recipiente puede fabricarse con una gran variedad de materiales, por ejemplo de vidrio o de plástico. El recipiente puede albergar un compuesto de la fórmula I o una formulación del mismo, que sea eficaz para tratar un estado patológico y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa para una solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo de la composición será un compuesto de la fórmula I. La etiqueta o el prospecto indica que la compo- sición se emplea para tratar el estado patológico en cuestión, por ejemplo un cáncer. Además, la etiqueta o el pros- pecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que sufre un trastorno, por ejemplo un trastorno hiperproliferativo, una neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o un episodio neurotraumático. En una forma de ejecución, la etiqueta o el prospecto indica que la composición que contiene un compuesto de la fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o el prospecto pueden indicar también que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Como alternativa o adicionalmente, el artículo fabricado puede contener un segundo recipiente o envase que albergue un tampón

farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), una solución salina tamponada con fosfato, una solución de Ringer y una solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

El kit puede contener además direcciones para la administración del compuesto de la fórmula I y, si está presente, una segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit lleva una primera composición que contiene un compuesto de la fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, entonces el kit podrá contener además direcciones para la administración simultánea, sucesiva o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda al paciente que las necesita.

En otra forma de ejecución, los kits son idóneos para la aportación de formas sólidas orales de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo tabletas o cápsulas. Tal kit incluye con preferencia un gran número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosis orientadas en el orden de la utilización a la que se destinan. Un ejemplo de kit de este tipo es un "envase blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se emplean con mucha frecuencia para el envasado de formas farmacéuticas de dosis unitaria. Si se desea, puede aportarse una ayuda para la memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o un calendario insertado, en el que se anoten los días del régimen de tratamiento, en los que pueden administrarse las dosis.

Según una forma de ejecución, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de la fórmula I en su interior; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica en su interior, dicha segunda formulación farmacéutica contiene un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Como alternativa o adicionalmente, el kit puede contener además un tercer envase que albergue un tampón farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

En ciertas formas de ejecución adicionales, en las que el kit contiene una composición de la fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede contener un envase para albergar composiciones separadas, por ejemplo un frasco dividido o un paquete de tipo lámina dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden alojarse también dentro de un envase único sin dividir. Normalmente, el kit contiene direcciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es especialmente ventajosa cuando los componentes separados se administran con preferencia en formas de dosificación diferentes (p. ej. oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando el facultativo que prescribe desea valorar los componentes individuales de la combinación.

Obtención de los compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos de síntesis que incluyen procesos similares a aquellos que son bien conocidos en química orgánica, en particular a la luz de la descripción aquí contenida y los de otros heterociclos, que se describen en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, coordinado por Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, p. ej. volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie* **9**, 1910-16, 1985; *Helvetica Chimica Acta* **41**, 1052-60, 1958; *Arzneimittel-Forschung*, **40**(12), 1328-31, 1990; cada uno de ellos se incorpora explícitamente a la presente como referencia. Los materiales de partida se pueden obtener en general de suministradores comerciales, por ejemplo de Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o son compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos que los expertos conocen bien (p. ej. pueden obtenerse por los métodos generales descritos por Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (ed. 1967-2006), o en el manual *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4ª edición, ed. Springer, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles por la base de datos "on-line" de Beilstein).

Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para la síntesis de los compuestos de la fórmula I y de los reactivos y compuestos intermedios necesarios ya son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Sons (1999); y L. Paquette, coord., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1995) y ediciones posteriores del mismo.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a título individual o en forma de bibliotecas de compuestos que contienen por lo menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por una estrategia combinatoria "cortar y mezclar" o por síntesis paralelas múltiples, empleando la química de fase en solución o de fase sólida, o por procedimientos que los expertos ya conocen. Por tanto, según otro aspecto de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que contiene por lo menos 2 compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos proporcionan métodos ilustrativos de obtención de los compuestos de la fórmula I. Los expertos podrán apreciar que se pueden aplicar otros métodos de síntesis para obtener los compuestos de la fórmula I. Aunque

los materiales de partida y reactivos específicos se representan en las figuras y ejemplos, estos se pueden sustituir por otros materiales de partida y reactivos para obtener una gran variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos obtenidos por los métodos descritos a continuación pueden seguir modificándose a la luz de esta descripción aplicando la química convencional, que los expertos conocen perfectamente.

Para obtener los compuestos de la fórmula I, puede ser necesaria la protección de los grupos funcionales remotos (p. ej. aminas primarias o secundarias) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección puede variar en función de la naturaleza del grupo funcional remoto y de las condiciones de los métodos de obtención. Los grupos idóneos para proteger el grupo amino incluyen al acetilo, trifluor-acetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). Los expertos podrán determinar fácilmente la necesidad de tal protección. En cuanto a la descripción general de grupos protector y su utilización, véase T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Métodos de separación

En los métodos de obtención de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o series de pasos se separan y/o purifican (separándolos a continuación) hasta el grado de homogeneidad deseado por técnicas habituales de química. Normalmente las separaciones de este tipo implican la extracción multifase, la cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía abarca un amplio abanico de métodos, que incluyen por ejemplo la fase inversa y la fase normal; la exclusión de tamaños; el intercambio iónico; los métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de presión alta, media y baja; la escala analítica pequeña; el lecho móvil simulado (SMB) y la cromatografía de capa fina o de capa gruesa; así como las técnicas de pequeña escala para la cromatografía de capa fina y la cromatografía flash.

Otros grupo de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo elegido para fijarse sobre o para hacer separable un producto deseado, un material de partida que no haya reaccionado, un producto secundario de la reacción o similares. Tales reactivos incluyen los adsorbentes y absorbentes, por ejemplo el carbón activo, los tamices moleculares, los medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de fijación por ejemplo anticuerpos, proteínas de fijación, quelantes selectivos, por ejemplo los éteres corona, los reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares. La selección de los métodos apropiados de separación dependerá de la naturaleza de los materiales en cuestión. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de los materiales en medio ácido y básico en la extracción multifase y similares.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas, por métodos que los expertos conocen bien, como son la cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej. un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o el cloruro de ácido de Mosher), por separación de los diastereómeros y conversión (p. ej. por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (p. ej. bariolos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante una columna quiral de HPLC.

Puede obtenerse un estereoisómero individual, p. ej. un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica aplicando un método tal como la formación de diastereómeros con agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C.H., J. Chromatogr. **113**(3), 283-302, 1975). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier método apropiado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, la separación de los diastereómeros y la conversión en los estereoisómeros puros y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales, véase "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, coord., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1993.

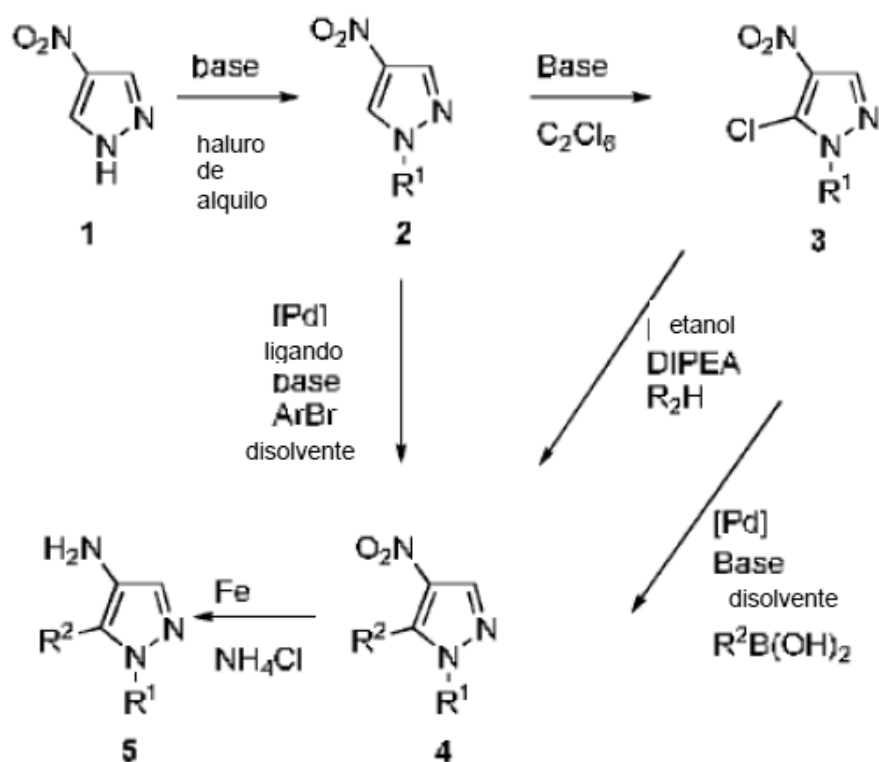
Con el método (1) se pueden formar sales diastereoméricas por reacción con bases quirales enantioméricamente puras, por ejemplo la brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que lleven grupos funcionales ácidos, por ejemplo ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, con la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, por ejemplo el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico, se puede conseguir la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, en el método (2) se hace reaccionar el sustrato a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley &

Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse por reacción de compuestos asimétricos con agentes derivatizantes quirales enantioméricamente puros, por ejemplo derivados de mentilo, y por posterior separación de los diastereómeros e hidrólisis para formar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica consiste en formar los ésteres quirales, por ejemplo el éster de mentilo, p. ej. el cloroformiato de (-)-mentilo, en presencia de una base, o el éster de Mosher, el acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III., J. Org. Chem. **47**, 4165, 1982), de la mezcla racémica y analizar el espectro RMN ^1H para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropoisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropoisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía en fase normal e inversa, con arreglo a los métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisoméricas (WO 96/15111). Con el método (3) puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía empleando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography", W.J. Lough, coord., Chapman and Hall, Nueva York, 1989; Okamoto, J. Chromatogr. **513**, 375-378, 1990). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por los métodos aplicados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, por ejemplo la rotación óptica y el dicroísmo circular.

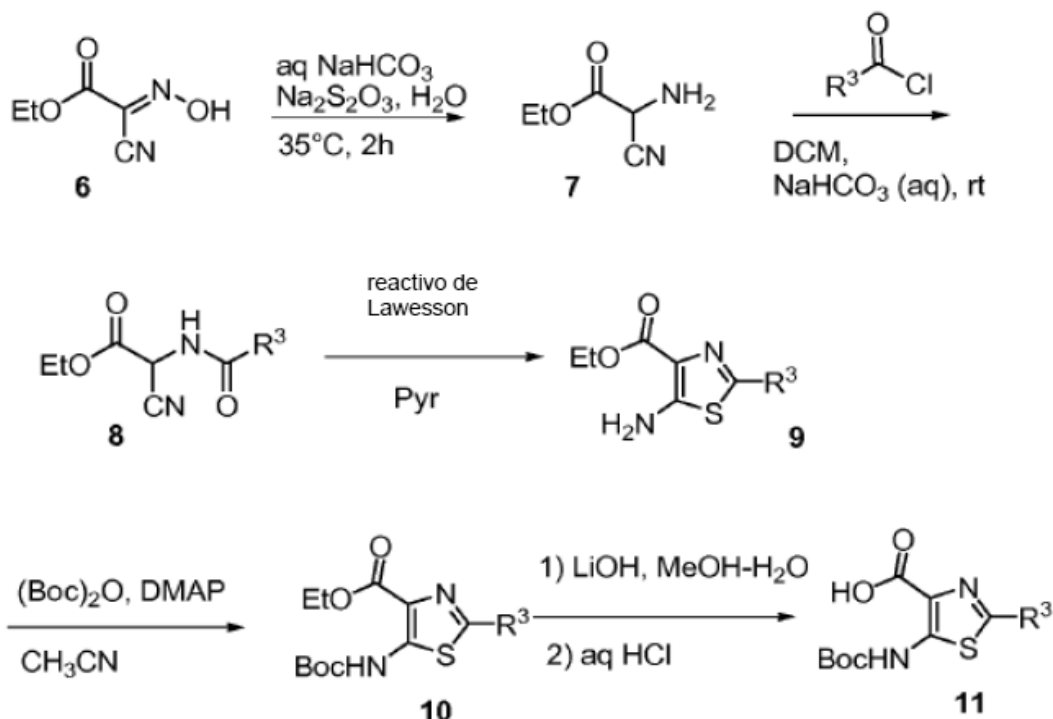
Procedimientos generales de síntesis

Esquema 1



En el esquema 1 se representa una síntesis ilustrativa de los compuestos 4-aminopirazol 5. Por tratamiento con una base en un disolvente apropiado o sin disolvente, el 4-nitro-1H-pirazol 1 se convierte en el compuesto 2 y después se le añade un reactivo de alquilación, por ejemplo el sulfato de dimetilo. El compuesto 2 puede convertirse en el compuesto 3 por tratamiento con una base del tipo hexametildisilazida de litio o nBuLi, en un disolvente adecuado, a una temperatura apropiada, por ejemplo en THF a -78°C. El compuesto 3 puede convertirse en el compuesto 4 por reacción directa con SnAr o por reacción de Suzuki en las condiciones descritas en la bibliografía técnica. El compuesto 5 puede sintetizarse a partir del 4 por un método idóneo de reducción, por ejemplo con un ion en presencia de un ácido de Lewis débil, por ejemplo el cloruro amónico, en un disolvente adecuado del tipo etanol o agua o por tratamiento con cinc en polvo y formiato amónico, en tetrahidrofurano o por hidrogenación con H₂ empleando como catalizador un metal de transición, por ejemplo el paladio sobre carbón.

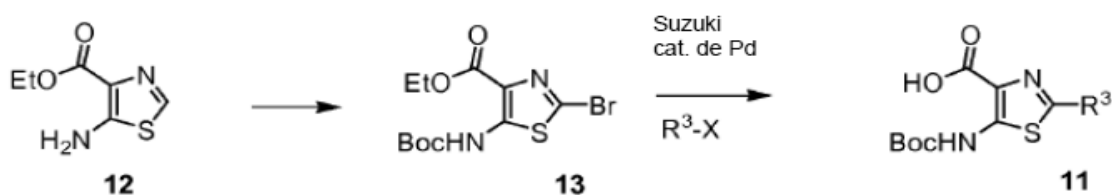
Esquema 2



- 5 En el esquema 2 se representa una síntesis ilustrativa de los 4-carboxi-tiazoles **11** a partir de compuestos hidroxa-
 mida **6**. Por reducción del compuesto **6** con un reactivo reductor en un disolvente adecuado, por ejemplo $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en
 agua, se obtiene el compuesto **7**, que puede convertirse en el **8** por acción de un reactivo acilante en un disolvente
 adecuado con una base idónea, por ejemplo con cloruro de benzoilo en diclorometano con bicarbonato sódico. El
 compuesto **8** puede convertirse en el **9** con un reactivo que contenga azufre en un reactivo idóneo, por ejemplo el
 10 reactivo de Lawesson en piridina y protegerse con un grupo protector Boc idóneo para formar el **10**. Por hidrólisis del
 éster **10** empleando una base y un disolvente adecuados, por ejemplo LiOH en metanol y agua, se obtiene el com-
 puesto **11**.

Esquema 3

15



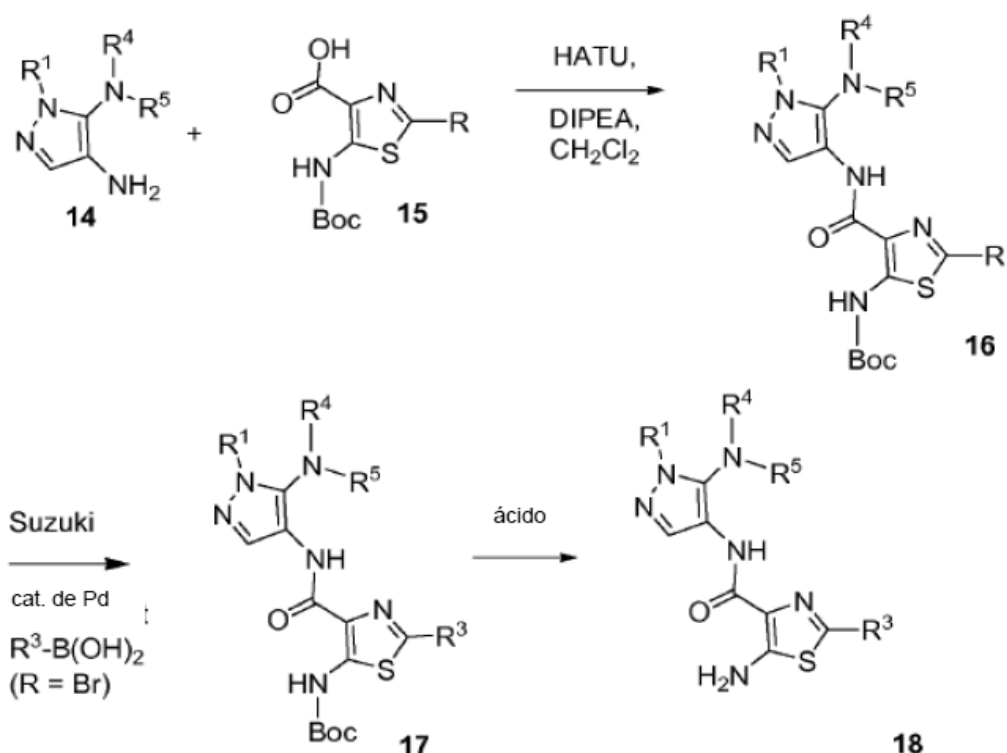
- En el esquema 3 se representa una síntesis ilustrativa de 4-carboxi-5-aminotiazoles sustituidos en posición 2 **11** por
 bromación sobre el carbono C-2 del compuesto **12** y posterior reacción de Suzuki del compuesto **13**.

- La reacción de condensación de tipo Suzuki es útil para unir un heterociclo o un heteroarilo desplazando un haluro
 de la posición 2 del anillo tiazol, piridilo o picolinilo para la síntesis de un compuesto de la fórmula I. Puede hacerse
 reaccionar por ejemplo el 2-bromo- (o cloro) -tiazol **11** con aprox. 1,5 equivalentes de un reactivo de tipo ácido aril-,
 heterociclil- o heteroaril-borónico o un éster del mismo y con un exceso de carbonato sódico acuoso en acetonitrilo.
 Se añade una cantidad catalíticamente suficiente o más de un reactivo de paladio de valencia baja, por ejemplo el
 25 dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). Puede emplearse un gran número de ácidos borónicos o de ésteres de
 ácido borónico. Los boronatos incluyen a los pinacولات (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo). También puede
 protegerse el nitrógeno de un heterociclo o heteroarilo, por ejemplo en forma de N-THP. En algunos casos se em-
 plea el acetato potásico en lugar del carbonato sódico para ajustar el pH de la fase acuosa. La mezcla reaccionante
 30 puede calentarse aprox. a 140-150 °C con presión, en un reactor de microondas, por ejemplo en un Biotage Optimi-

zer (Biotage, Inc.) durante un período de 10 a 30 minutos. Se extrae el contenido con acetato de etilo u otro disolvente orgánico. Después de la concentración de la fase orgánica puede purificar el producto de la condensación de Suzuki por cromatografía a través de gel de sílice o por HPLC en fase inversa.

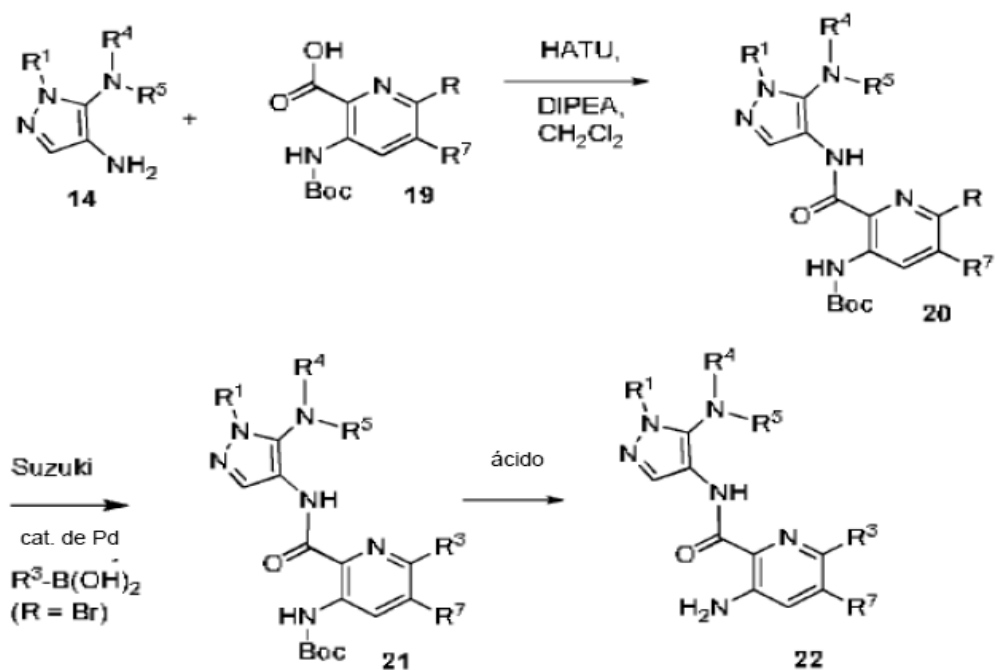
- 5 Para el paso de condensación de Suzuki para formar los compuestos ilustrativos de la fórmula I puede emplearse un gran número de catalizadores de paladio. En la reacción de condensación de Suzuki pueden emplearse catalizadores de paladio de valencia baja, a saber Pd (II) y Pd (0), que incluyen al PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂ dppf CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(O_{ac})/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)]₂, Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)₃/P(furilo)₃, Cl₂Pd[P(furilo)₃]₂, Cl₂Pd(PmePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₅)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂ y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30 y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066).

Esquema 4



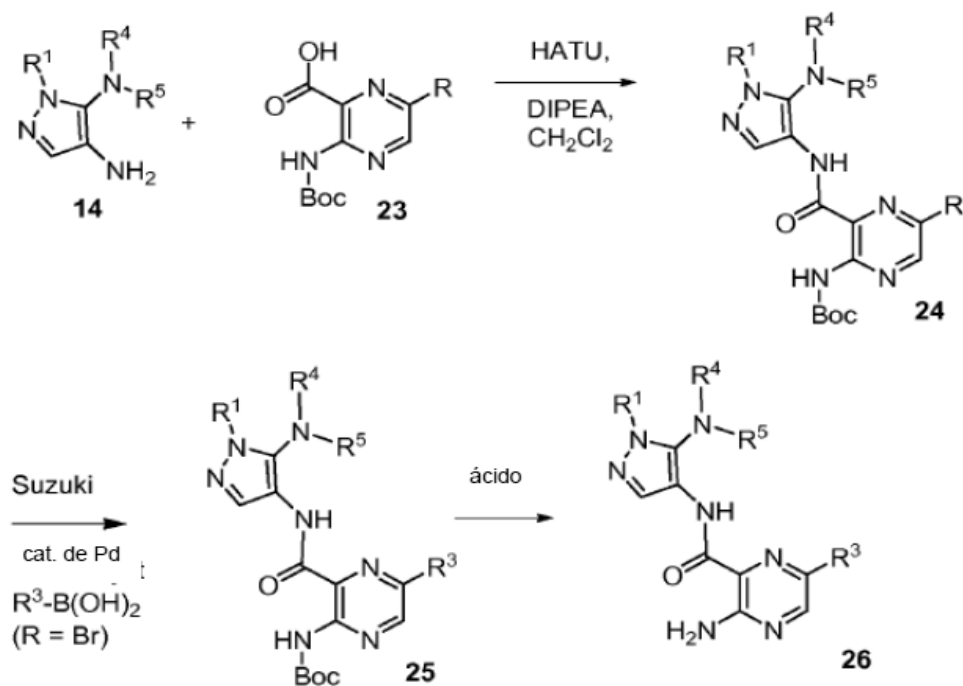
En el esquema 4 se representa una síntesis ilustrativa de compuestos 5-amino-N-(pirazol-4-il)tiazol-carboxamida **18** por condensación de los compuestos 3,4-diaminopirazol **14** y los 4-carboxi-5-aminotiazoles sustituidos en posición 2 **11**.

Esquema 5



5 En el esquema 5 se representa una síntesis ilustrativa de compuestos 6-amino-N-(pirazol-4-il)piridil-carboxamida **22** por condensación de compuestos 3,4-diaminopirazol **14** y compuestos 2-carboxi-3-aminopiridilo sustituidos en posición 6 **19**.

Esquema 6

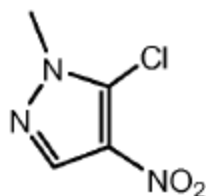


En el esquema 6 se representa una síntesis ilustrativa de compuestos 6-amino-N-(pirazol-4-il)picolinic-carboxamida **26** por condensación de compuestos 3,4-diaminopirazol **14** y compuestos 3-carboxi-2-aminopicolinilo sustituidos en posición 5 **23**.

5 Ejemplos

Compuestos intermedios

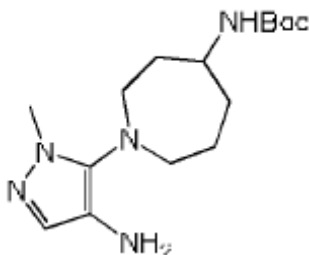
Ejemplo 1 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol



En un matraz de 500 ml de fondo redondo que contiene el 4-nitro-1H-pirazol (5 g, 44,2 mmoles) se introducen el hidróxido sódico (1M, 200 ml) y el sulfato de dimetilo (31 ml, 330 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Se separa la fase orgánica y se elimina el disolvente por destilación, obteniéndose el 1-metil-4-nitro-1H-pirazol en forma de sólido blanco (4,30 g, 76%).

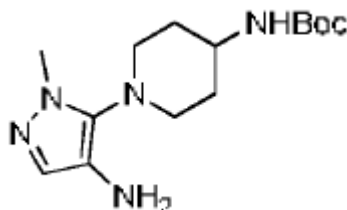
Con arreglo a la patente WO 2007/99326, en un matraz de 3 bocas, fondo redondo y 500 ml de capacidad se introducen el 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (4,30 g, 33,8 mmoles) y el THF (12 ml). Se enfría la mezcla a -78°C y con un embudo de adición se le añade por goteo durante 20 min la hexametildisilazida de litio en THF (1M, 88,4 ml, 90 mmoles). Se agita la mezcla marrón durante 30 min y se calienta a -45°C durante 30 min. Se enfría de nuevo la mezcla a -78°C y con un embudo de adición se le añade durante 15 min el hexacloroetano (10,5 g, 44,2 mmoles) disuelto en THF (20 ml). Se agita la mezcla durante 2,5 horas, se calienta de -78°C a -40°C y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción, se añaden a la mezcla reaccionante una solución saturada de NH₄Cl (150 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (150 ml), se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente orgánico por destilación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (CH₂Cl₂/ 7% de MeOH), obteniéndose el 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol en forma de sólido blanco (1,40 g, 20%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 3,92 (s, 3H); EM-ESI m/z = 162,0 (M+1).

Ejemplo 2 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de tert-butilo



En un vial de microondas de 10 ml se introducen el 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (150 mg, 0,93 mmoles) y el azepan-4-ilcarbamato de tert-butilo (220 mg, 1,02 mmoles). Se añaden etanol (4 ml) y diisopropiletilamina (1,00 ml, 8,00 mmoles) y se irradia la mezcla en el microondas a 130°C durante 60 min. Se enfría la mezcla, se concentra y se purifica por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% al 80% en heptano, obteniéndose un aceite amarillo (306 mg, 97%).

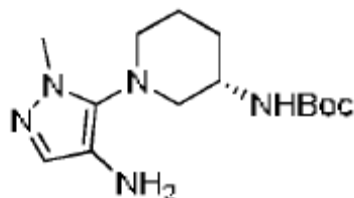
En un matraz de 50 ml de fondo redondo se introducen el compuesto nitro (306 mg, 0,90 mmoles), hierro (202 mg, 3,61 mmoles), cloruro amónico (241 mg, 4,5 mmoles), etanol (10 ml) y agua (1,5 ml). Se agita la mezcla a 60°C durante 1 hora y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción, se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa de K₃PO₄ al 10% (30 ml). Se lava la fase orgánica con agua (30 ml), se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente orgánico por destilación, obteniéndose el 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón de una pureza de >98% (264 mg, 95%). EM-ESI m/z = 310,1 (M+1).

Ejemplo 3 1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo

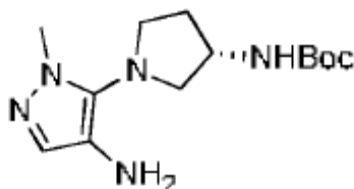
- 5 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el 1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (173 mg, 70%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 296,1 ($M+1$).

Ejemplo 4 (S)-1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo

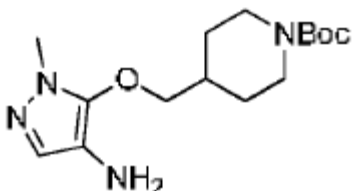
10



- 15 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (S)-piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (S)-1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (206 mg, 75%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 296,1 ($M+1$).

Ejemplo 5 (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo

- 20 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (162 mg, 62%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 282,1 ($M+1$).

Ejemplo 6 4-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

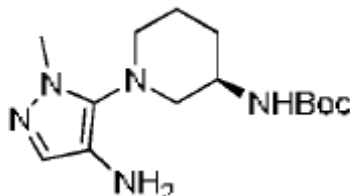
25

- 30 En un matraz de 50 ml de fondo redondo se introducen el 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (100 mg, 0,60 mmoles), el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,93 mmoles) y DMF (10 ml). Se añade lentamente el NaH (37 mg, 1,55 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 hora. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% al 80% en heptano, obteniéndose un aceite (150 mg, 70%).

- 35 En un matraz de 50 ml de fondo redondo se introducen el compuesto nitro (150 mg, 0,44 mmoles), hierro (173 mg, 3,10 mmoles), cloruro amónico (199 mg, 3,71 mmoles), etanol (10 ml) y agua (1,5 ml). Se agita la mezcla a 60°C durante 1 hora y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción, se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa de K_3PO_4 al 10% (30 ml). Se lava la fase orgánica con agua (30 ml), se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente orgánico

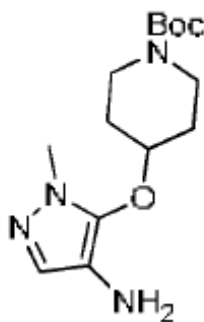
por destilación, obteniéndose el 4-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite marrón de una pureza de >98% (135 mg, 99%). EM-ESI m/z = 311,1 (M+1).

Ejemplo 7 (R)-1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo



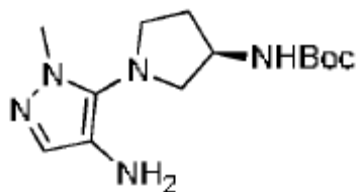
Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (R)-piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (R)-1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (187 mg, 68%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 296,1 (M+1).

Ejemplo 8 4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



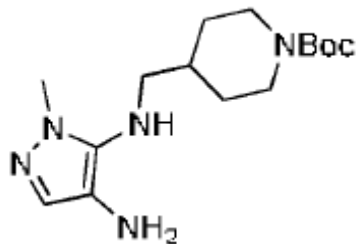
Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 6 y partiendo del 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el 4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite marrón (102 mg, 50%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 297,1 (M+1)

Ejemplo 9 (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo



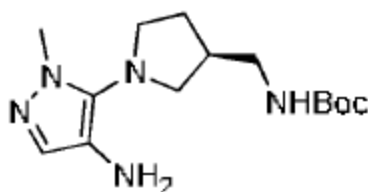
Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (159 mg, 61%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 282,1 (M+1).

Ejemplo 10 4-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



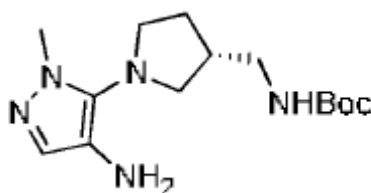
Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el 4-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite marrón (124 mg, 43%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 310,1 (M+1).

Ejemplo 11 (S)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo



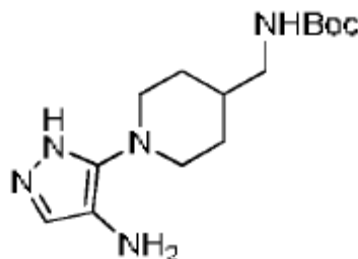
- 5 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (R)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (S)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (230 mg, 84%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 296,1 (M+1).

Ejemplo 12 (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo



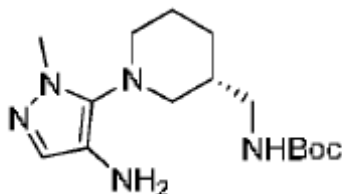
- 10 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (S)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (200 mg, 73%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 296,1 (M+1).

Ejemplo 13 (1-(4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo



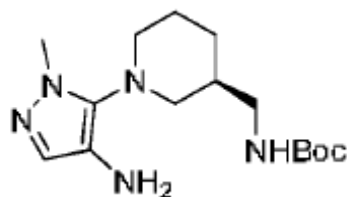
- 15 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del piperidin-4-ilmetilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (1-(4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (270 mg, 98%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 310,1 (M+1).

20 Ejemplo 14 (S)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo



- 25 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (R)-piperidin-3-ilmetilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (S)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (270 mg, 98%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 310,1 (M+1).

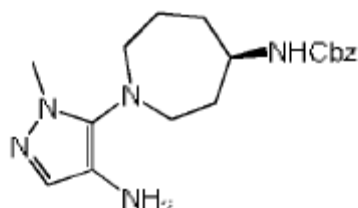
Ejemplo 15 (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo



Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (S)-piperidin-3-ilmetilcarbamato de tert-butilo se obtiene el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (268 mg, 98%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 310,1 (M+1)

5

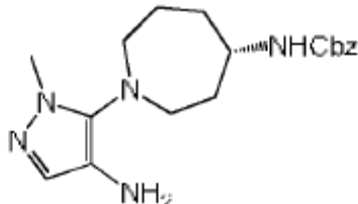
Ejemplo 16 (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo



10 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (R)-azepan-4-ilcarbamato de bencilo se obtiene el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en forma de aceite marrón (191 mg, 60%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 344,1 (M+1).

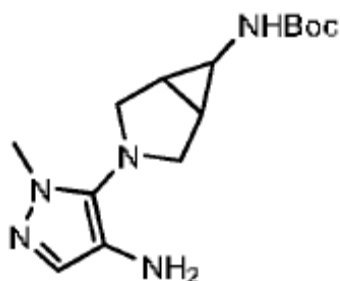
Ejemplo 17 (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo

15

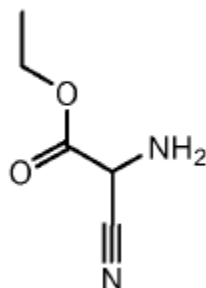


20 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del (S)-azepan-4-ilcarbamato de bencilo se obtiene el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en forma de aceite marrón (220 mg, 63%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 344,1 (M+1).

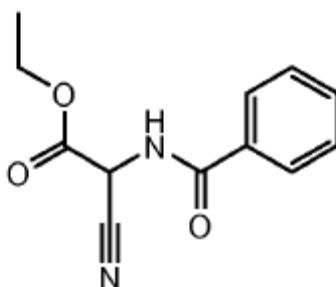
Ejemplo 18 3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de tert-butilo



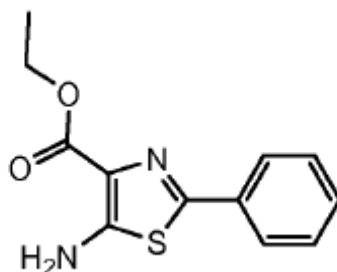
25 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el 3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (130 mg, 48%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 294,1 (M+1).

Ejemplo 19 2-amino-2-cianoacetato de etilo

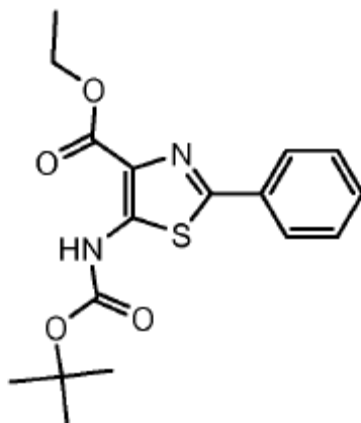
A una solución agitada del (E)-2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (20 g, 0,14 moles) en agua (250 ml) se le añade una solución saturada de NaHCO_3 en agua (160 ml) y después se le añade el $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (60 g, 0,423 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 35°C y se agita durante 2 horas más. A continuación se satura con NaCl (150 g) y se extrae con DCM (3 x 350 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-amino-2-cianoacetato de etilo en forma de aceite rojo (7,8 g, 43%), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 4,45 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); EM (ESI) m/z : 129 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 20 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo

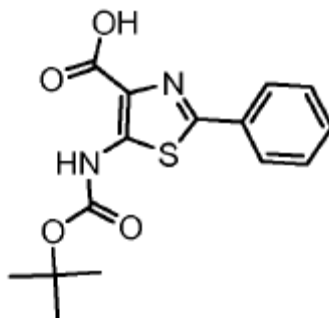
A una solución agitada del compuesto 2-amino-2-cianoacetato de etilo (0,64 g, 5 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade una solución saturada de NaHCO_3 en agua (15 ml). Se añade con agitación vigorosa el cloruro de benzoilo (0,84 g, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min más y en este momento se extrae con DCM (3 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (mezcla 5:1 de PE/EtOAc), obteniéndose el 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo (0,25 g, 22%) en forma de sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7,83-7,85 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,40 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); EM (ESI) m/z : 233 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 21 5-amino-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo

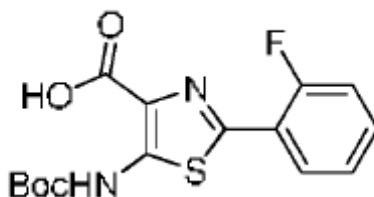
A una solución agitada del compuesto 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo (0,46 g, 2 mmoles) en piridina (20 ml) se le añade el reactivo de Lawesson (0,81 g, 2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 15 horas. Después se concentra y se diluye con EtOAc (40 ml). Se lava la mezcla diluida con agua (3 x 20 ml), salmuera (10 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (mezcla 10:1 de PE/EtOAc), obteniéndose el 5-amino-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (0,2 g, 40%) en forma de sólido amarillo: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 4,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); EM (ESI) m/z : 249 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 22 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto 5-amino-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (248 mg, 1 mmol) en CH₃CN (10 ml) se le añade el DMAP (6 mg, 0,05 mmoles) y después el (Boc)₂O (262 mg, 1,2 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min más. Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose el 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo en forma de sólido rojo (340 mg, 95%), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

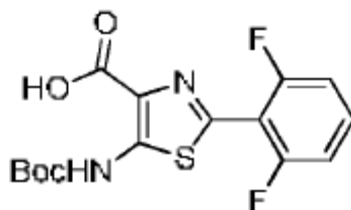
Ejemplo 23 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxílico

A una solución del compuesto 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (348 mg, 1 mmol) en MeOH/H₂O (10 ml, mezcla 1:1) se le añade el LiOH·H₂O (20 mg, 5 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50-55°C hasta que desaparece el material de partida, según análisis de CCF. Se enfría aprox. a 0-4°C y se le añade por goteo el HCl conc. hasta que el pH se sitúa aprox. en 5. Después se extrae la mezcla resultante con DCM (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (2 x 20 ml), se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (mezcla 50:1 de DCM:MeOH), obteniéndose el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxílico (0,22 g, 68%) en forma de sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,46-7,47 (m, 3H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 321 [M+H⁺].

Ejemplo 24 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico

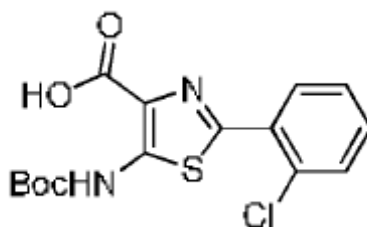
Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2-fluorbenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 339 [M+H⁺].

Ejemplo 25 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico



5 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2,6-difluorbenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 7,42-7,46 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 355 $[M+H]^+$.

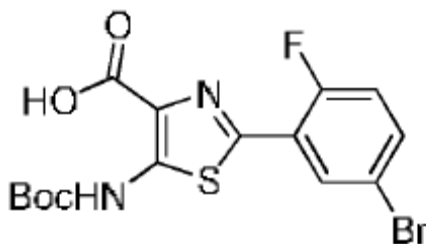
Ejemplo 26 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)tiazol-4-carboxílico



10 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2-clorobenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 13,57 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 1,53 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 355 $[M+H]^+$.

15

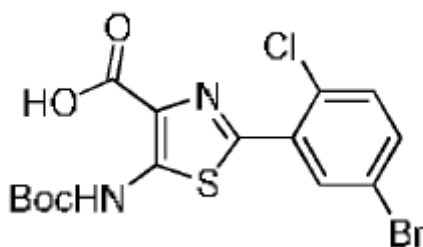
Ejemplo 27 ácido 2-(5-bromo-2-fluorfenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico



20 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 5-bromo-2-fluorbenzoílo en el ácido 2-(5-bromo-2-fluorfenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,32-8,34 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 418 $[M+H]^+$.

25

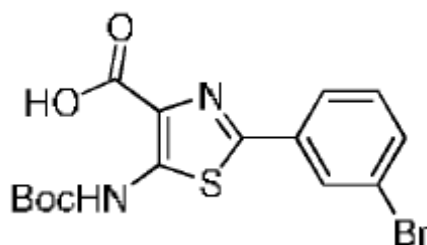
Ejemplo 28 ácido 2-(5-bromo-2-clorofenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico



Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoílo en el ácido 2-(5-bromo-2-clorofenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 433 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 29 ácido 2-(3-bromofenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico

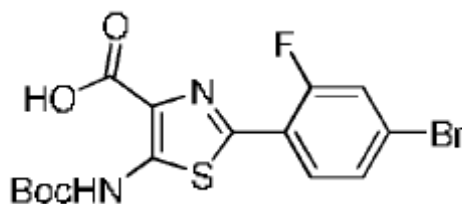


10

Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 3-bromobenzoílo en el ácido 2-(3-bromofenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 399 $[M+H]^+$.

15

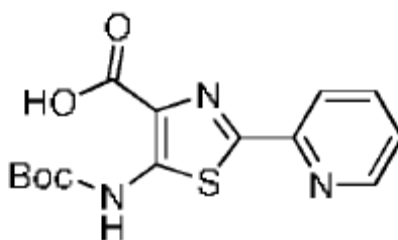
Ejemplo 30 ácido 2-(4-bromo-2-fluorfenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico



20

Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoílo en el ácido 2-(4-bromo-2-fluorfenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 8,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 417 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(piridina-2-il)tiazol-4-carboxílico



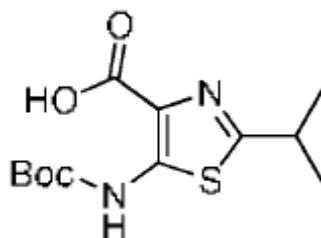
25

A una solución del ácido picolínico (1,23 g, 10 mmoles), EDC·HCl (1,91 g, 10 mmoles) y HOBT (1,35 g, 10 mmoles) en THF (80 ml) se le añade a temperatura ambiente la DIPEA (3,6 g, 30 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 1 hora, a continuación se le añade una solución de 2-amino-2-cianoacetato de etilo (1,28 g, 10 mmoles) en THF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 horas más. Después se concentra y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (mezcla 5:1 de PE/EtOAc), obteniéndose el 2-ciano-2-(picolinamido)acetato de etilo (0,7 g, 30%) en forma de sólido amarillo.

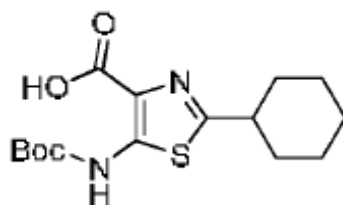
30

Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el 2-ciano-2-(picolinamido)acetato de etilo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(piridina-2-il)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,5 Hz, J = 7,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 322 $[M+H]^+$.

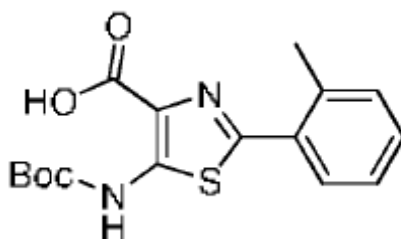
35

Ejemplo 32 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-isopropiltiazol-4-carboxílico

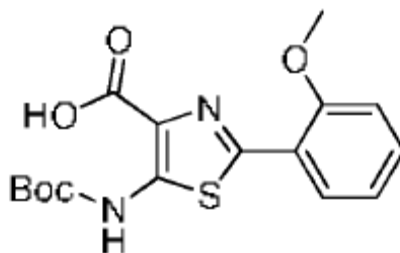
5 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de isobutirilo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-isopropiltiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,54 (s, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); EM (ESI) m/z : 287 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico

10 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro del ácido ciclohexanocarboxílico en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,84 (dd, $J = 3,5$ Hz, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,73 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,25-1,27 (m, 1H); EM (ESI) m/z : 327 $[M+H]^+$.

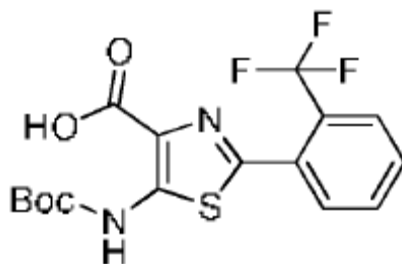
Ejemplo 34 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-o-toliltiazol-4-carboxílico

20 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2-metilbenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-o-toliltiazol-4-carboxílico: RMN H^1 (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 7,34 (s, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 335 $[M+H]^+$.

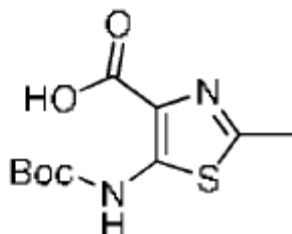
Ejemplo 35 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico

25 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2-metoxibenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 351 $[M+H]^+$.

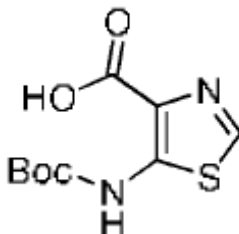
30

Ejemplo 36 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxílico

5 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2-(trifluormetil)benzoilo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxílico: RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 3H), 1,46 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 389 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

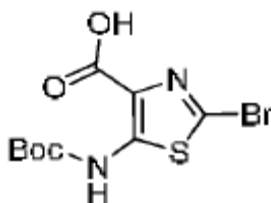
Ejemplo 37 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metiltiazol-4-carboxílico

10 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de acetilo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metiltiazol-4-carboxílico: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9,62 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 259 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 38 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico

15 En atmósfera de N_2 se añade a 0°C el HCOOH (2,44 g, 53 mmoles) al Ac_2O (6,48 g, 63,6 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se calienta a 50°C durante 15 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente. Después se añade por goteo a 0°C este anhídrido mixto a una solución de 2-amino-2-cianoacetato de etilo (128 mg, 1 mmol) en THF seco (5 ml). A continuación se retira el baño de enfriamiento, se mantiene la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5:1 PE/ EtOAc), obteniéndose el 2-ciano-2-formamidoacetato de etilo (110 mg, 70%) en forma de sólido blanco.

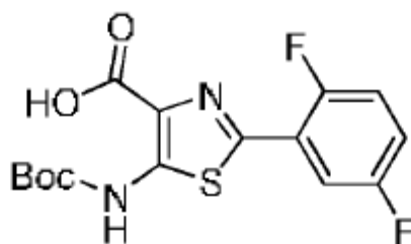
25 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el 2-ciano-2-formamidoacetato de etilo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 1,55 (s, 9H); EM (ESI) m/z : 245 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 39 ácido 2-bromo-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico

30

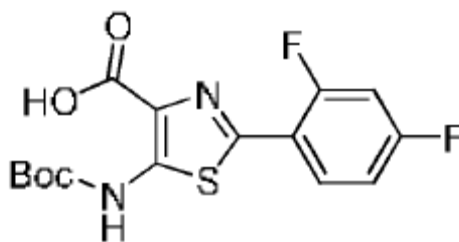
A una solución del ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico (1,72 g, 10 mmoles) en DCM (50 ml) se le añade en tres porciones la NBS (1,95 g, 11 mmoles); se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío; se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (mezcla 6:1 de éter de petróleo y EtOAc), obteniéndose el ácido 2-bromo-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico (1,75 g, 70%) en forma de sólido blanco: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 13,65 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 1,49 (s, 9H). EM (ESI) m/z: 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,5-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico



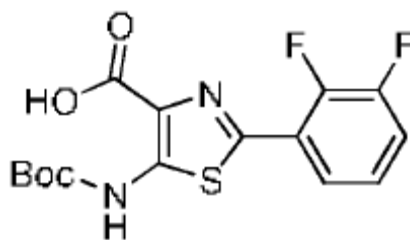
Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2,5-difluorbenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,5-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 357 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,4-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico

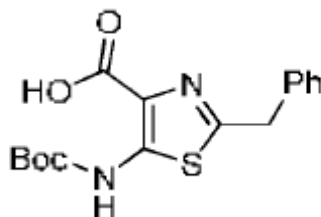


Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2,4-difluorbenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,4-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 1,62 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 357 $[M+H]^+$.

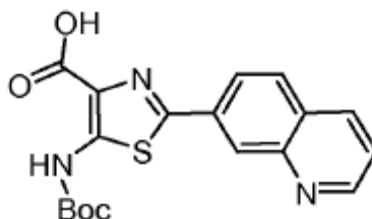
Ejemplo 42 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,3-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico



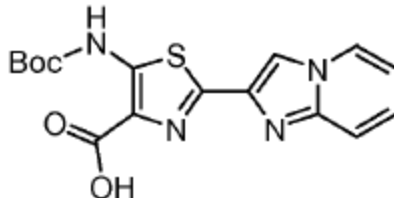
Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2,3-difluorbenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,3-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 357 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43 ácido 2-bencil-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico

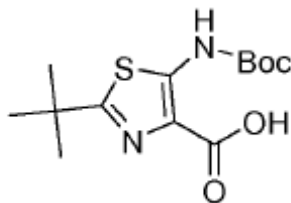
5 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 2-fenilacetilo en el ácido 2-bencil-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 4,25 (s, 2H), 1,50 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(quinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico

10 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de quinolina-7-carbonilo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(quinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 10,14 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H), 1,54 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 372 $[M+H]^+$.

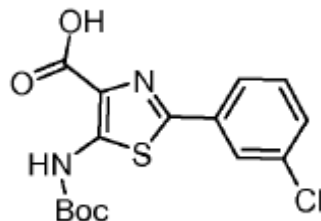
15 Ejemplo 45 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridina-2-il)tiazol-4-carboxílico

20 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de imidazo[1,2-a]piridina-2-carbonilo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridina-2-il)tiazol-4-carboxílico: RMN H^1 (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 10,12 (s, 1H), 8,58 (d, 5Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61(d, 5Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 1,53 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 361 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-tert-butiltiazol-4-carboxílico

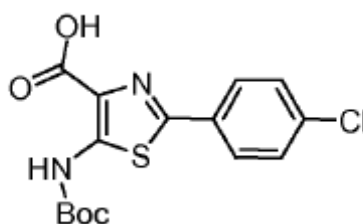
25 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de pivaloilo en el ácido 5-tert-butoxicarbonilamino)-2-tert-butiltiazol-4-carboxílico: RMN H^1 ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,55 (s, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 301 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(3-clorofenil)tiazol-4-carboxílico



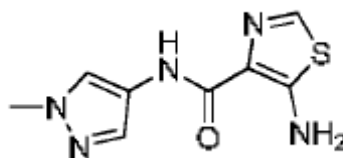
5 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 3-clorobenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(3-clorofenil)tiazol-4-carboxílico: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7Hz, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 1,56 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 355 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 48 ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxílico



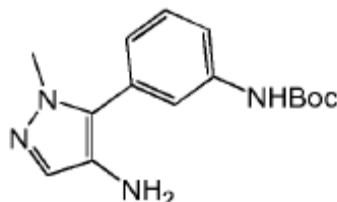
10 Con arreglo a los procesos de los ejemplos 19-23 y representados en el esquema 2 se convierte el cloruro de 4-clorobenzoílo en el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxílico: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 355 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15 Ejemplo 49 5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida



20 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar la 1-metil-1H-pirazol-4-amina y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico, obteniéndose la 5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida en forma de sólido blanco (13 mg, 32%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 336,1 (M+1).

Ejemplo 50 3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilcarbamato de tert-butilo

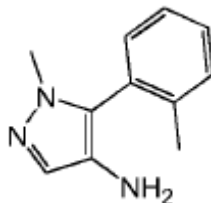


25 En un vial de microondas de 10 ml se introducen el 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (150 mg, 0,93 mmoles), el ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)fenilborónico (440 mg, 1,86 mmoles), el dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (152 mg, 0,019 mmoles), una mezcla 1:1 de una solución 1M de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{KOAc}$ (1 ml) y acetonitrilo (4 ml). Se irradia la mezcla a 130°C en el microondas durante 40 min y se enfría, se concentra y se purifica por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% al 95% en heptano, formándose un aceite amarillo. En un matraz de 50 ml de fondo redondo se introducen el compuesto nitro (120 mg, 0,90 mmoles), hierro (156 mg, 2,8 mmoles), cloruro amónico (200 mg, 3,7 mmoles), etanol (10 ml) y agua (1,5 ml). Se agita la mezcla durante 1 hora y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa de K_3PO_4 al 10% (30 ml). Se lava la fase orgánica con agua (30 ml), se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente orgánico por destilación, obteniéndose el 3-(4-

30

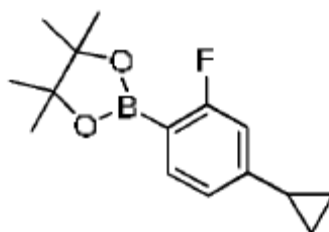
amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón de una pureza de >98% (120 mg, 45%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 289,1 (M+1)

Ejemplo 51 1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-amina



Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del ácido o-tolilborónico se obtiene la 1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-amina en forma de aceite marrón (148 mg, 85%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 188,1 (M+1)

Ejemplo 52 2-(4-ciclopropil-2-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Paso 1: obtención del trifluormetanosulfonato de 3-fluor-4-nitrofenilo

A una solución agitada del 3-fluor-4-nitrofenol (10,00 g, 63,65 mmoles) y anhídrido trifluormetanosulfónico (20,0 ml, 119 mmoles, 1,87 eq.) en DCM anhidro (100,0 ml) se le añade por goteo a 0°C la trietilamina (33,27 ml, 238,7 mmoles, 3,75 eq.). Se agita la mezcla reaccionante resultante de color marrón a 0°C durante 2 horas y después se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade agua lentamente a la mezcla reaccionante y se extrae con DCM (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (1x), se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con DCM del 0 al 65% en hexano, obteniéndose 15,67 g (85,1%) del trifluormetanosulfonato de 3-fluor-4-nitrofenilo en forma de aceite. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (t, J = 8,52 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H).

Paso 2: obtención del 4-ciclopropil-2-fluor-1-nitrobenceno

Se desgasifica durante 20 min una mezcla del trifluormetanosulfonato de 3-fluor-4-nitrofenilo (7,15 g, 24,73 mmoles), el ácido ciclopropilborónico (2,55 g, 29,67 mmoles), el [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), formando un complejo con el diclorometano (1:1) (1,62 g, 1,98 mmoles), carbonato de cesio 2M en agua (19,8 ml, 39,56 mmoles) y tolueno (39,5 ml). En atmósfera de N₂ se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente (t. amb.), se diluye con acetato de etilo (200 ml) y se filtra a través de un lecho de Celite. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con DCM del 0 al 75% en hexano, obteniéndose 4,11 g (91,7%) del 4-ciclopropil-2-fluor-1-nitrobenceno en forma de aceite. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 7,12 -7,02 (m, 2H), 2,11 -1,97 (m, 1H), 1,20 -1,11 (m, 2H), 0,89 -0,82 (m, 2H).

Paso 3: obtención de la 4-ciclopropil-2-fluoranilina

En atmósfera de N₂ se agita a reflujo durante 17 horas una mezcla de 4-ciclopropil-2-fluor-1-nitrobenceno (3,36 g, 18,55 mmoles), hierro en polvo (4,35 g, 77,9 mmoles), cloruro amónico 2M en agua (19,8 ml) y una mezcla 3:2:1 v/v de EtOH:THF:H₂O (86 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t. amb. y se filtra a través de un lecho de Celite. Se enjuaga bien el lecho de Celite con acetato de etilo (~ 50 ml). Se añade lentamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ al líquido filtrado para neutralizar la mezcla reaccionante. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo del 0 al 75% en hexano, obteniéndose 2,80 g (99%) de un aceite anaranjado, que solidifica a 20°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,75 -6,63 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,87 -1,72 (m, 1H), 0,93 -0,83 (m, 2H), 0,64 -0,51 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 152,3 [M+H]⁺.

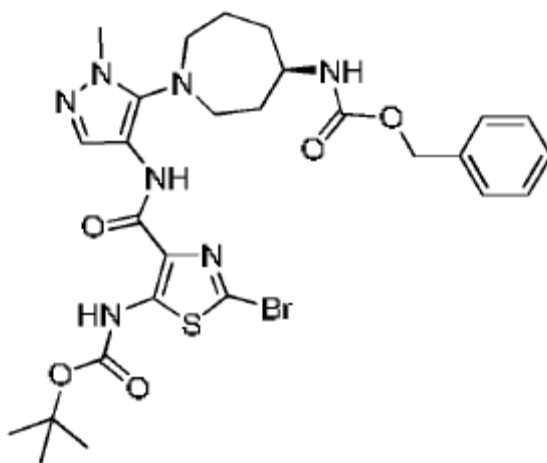
Paso 4: obtención del 4-ciclopropil-2-fluor-1-yodobenceno

A una mezcla agitada de la 4-ciclopropil-2-fluoranilina (1,63 g, 10,78 mmoles) y agua (20 ml) se le añade por goteo a 0 °C ácido sulfúrico concentrado (8,6 ml, 15,0 eq.) manteniendo la temperatura constante a 0 °C. Se añade una solución de nitrito sódico (781,0 mg, 11,32 mmoles, 1,05 eq.) en agua (2,7 ml) y se agita durante 5 minutos. A continuación se añade esta mezcla reaccionante a una solución de yoduro potásico (3,76 g, 22,64 mmoles, 2,1 eq.) en agua (9,7 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 horas. Se añade el DCM (400 ml) a la mezcla reaccionante enfriada. Se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa con DCM (2 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₄, agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con heptano 100%, obteniéndose 2,01 g (71,28%) del 4-ciclopropil-2-fluor-1-yodobenceno en forma de aceite transparente. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, J = 8,0, 6,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 1,94 -1,77 (m, 1H), 1,09 -0,95 (m, 2H), 0,79 -0,56 (m, 2H).

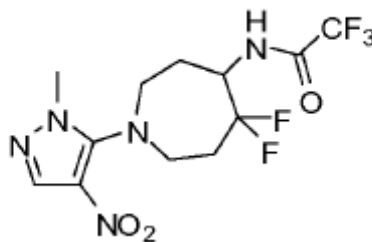
Paso 5

En un tubo de alta presión se introducen el 4-ciclopropil-2-fluor-1-yodo-benceno (1,32 g, 5,04 mmoles), el éster boronato del bispinacol (1,53 g, 6,04 mmoles), el acetato potásico (1,98 g, 20,15 mmoles), el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (368,5 mg, 0,50 mmoles) y la N,N-dimetilformamida (35 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante con N₂ durante 15 minutos. Se sella el matraz y se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 16 horas. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con acetato de etilo (75 ml) y agua (25 ml) y después se filtra a través de un lecho de Celite. Se separan las dos fases, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo del 0 al 75% en heptano, obteniéndose 859,0 mg (65,1%) del 2-(4-ciclopropil-2-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2dioxaborolano en forma de aceite transparente. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,91 -1,81 (m, 1H), 1,33 (s, 12 H), 0,98 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 2H), 0,74 -0,66 (m, 2H)

Ejemplo 53 ((R)-1-{4-[(2-bromo-5-tert-butoxicarbonilamino-tiazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il}-perhidro-azepin-4-il)-carbamato de bencilo

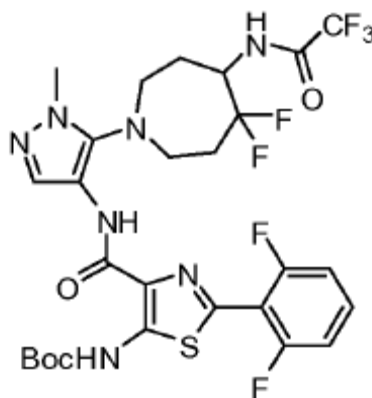


A una solución agitada del ácido 2-bromo-5-(isopropoxycarbonilamino)-tiazol-4-carboxílico (650,0 mg, 2,01 mmoles) y el [(R)-1-(4-amino-2-metil-2H-pirazol-3-il)-azepan-4-il]-carbamato de bencilo (828,9 mg, 2,41 mmoles, 1,2 eq.) en N,N-dimetilformamida anhidra (22 ml) se le añaden el HATU (1,07g, 2,81 mmoles, 1,4 eq.) y después la N,N-diisopropiletilamina (0,88 ml, 5,03 mmoles, 2,5 eq.) y en atmósfera de N₂ se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante 7 días. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (150 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera al 50% en agua, agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo del 45 al 100% en heptano, obteniéndose 1,30 g (79,7%) del ((R)-1-{4-[(2-bromo-5-tert-butoxicarbonilamino-tiazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il}-perhidro-azepin-4-il)-carbamato de bencilo en forma de gel pegajoso. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 -3,21 (m, 2H), 3,16 -3,03 (m, 2H), 2,19 -2,01 (m, 2H), 2,00 -1,61 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 54 N-(5,5-difluor-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida

Se añade en porciones el peryodinano de Dess Martin (2,3 g, 5,4 mmoles) a una solución del 4-azido-5-hidroxi-azepano-1-carboxilato de bencilo (1,3 g, 4,5 mmoles) en DCM (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluye la mezcla con DCM y se le añade una solución acuosa de NaHCO_3 (40 ml) y después una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (del 20%, 40 ml). Se agita la mezcla resultante durante 20 min. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50% en isohexano) se obtiene el 4-azido-5-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (1,10 g, 84%) en forma de aceite transparente. A una solución de este aceite (1,10 g, 3,8 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade el deoxo-Fluor[®] (50% en THF, 3,5 ml, 9,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye la mezcla con DCM, se enfría en un baño de agua-hielo y se le añade por goteo una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla resultante durante 10 min. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 40% en isohexano), obteniéndose el 5-azido-4,4-difluorazepano-1-carboxilato de bencilo (0,65 g, 56%) en forma de aceite transparente. Se disuelve este aceite en THF (10 ml) y se le añaden agua (2 ml) y trifetilfosfina (0,58 g, 2,2 mmoles). Se calienta la mezcla a 60 °C, se agita durante 18 horas y se concentra a presión reducida. Se disuelve el producto en bruto en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se separa, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. Al producto en bruto en DCM (20 ml), enfriado con un baño de agua-hielo, se le añaden por goteo la DIPEA (1,1 ml, 6,36 mmoles) y después el anhídrido trifluoroacético (0,75 ml, 5,3 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se agita durante 18 horas y se diluye con DCM. Se le añade agua, se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 60% en isohexano), obteniéndose el 4,4-difluor-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)azepano-1-carboxilato de bencilo (0,59 g, 73%) en forma de aceite transparente. Se disuelve esta trifluoroacetamida (0,57 g, 1,5 mmoles) en MeOH (50 ml) y se pasa a través del H-Cube[®] (modo: full H_2 , 70°C, caudal: 1 ml/min, cartucho de 30 mm de Pd al 10 % sobre C). Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose la N-(5,5-difluorazepan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en bruto. A una solución del azepano (0,37 g, 1,5 mmoles) en EtOH (4 ml) se le añaden el 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,73 g, 4,5 mmoles) y la DIPEA (0,65 ml, 3,8 mmoles). Se calienta la mezcla a 130 °C en el microondas durante 6 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50% en isohexano), obteniéndose la N-(5,5-difluor-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite amarillo pálido (0,31 g, 56%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55-3,39 (m, 2H), 3,33-3,18 (m, 2H), 2,52-2,17 (m, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H).

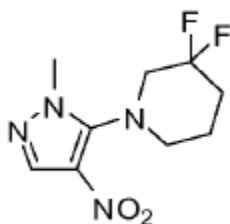
Ejemplo 55 4-(5-(4,4-difluor-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)2-(2,6-difluor-fenil)tiazol-5-ilcarbamato tert-butilo



Se pasa una solución de N-(5,5-difluor-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,29 g, 0,78 mmoles) en MeOH (20 ml) por el H-Cube[®] (modo: full H_2 , 70 °C, caudal: 1 ml/min, cartucho de 30 mm de Pd al

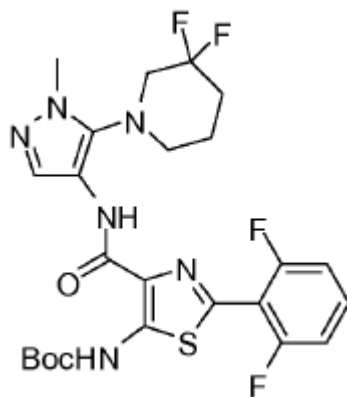
10 % sobre C). Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose la amina en bruto. A una solución de esta amina (0,26 g, 0,78 mmoles) en DCM (15 ml) se le añaden la DIPEA (0,68 ml, 3,9 mmoles), el PyBOP (0,61 g, 1,17 mmoles) y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico (0,30 g, 0,86 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye la mezcla con DCM y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 80% en isohexano) se obtiene el 4-(5-(4,4-difluor-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco (0,37 g, 69%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,73-4,57 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,25-2,03 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

Ejemplo 56 3,3-difluor-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piperidina



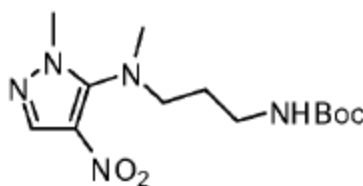
En un microondas se calienta a 130 °C durante 1 hora una mezcla del 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H pirazol (0,1 g, 4,5 mmoles), el clorhidrato de la 3,3-difluorpiperidina (0,14 g, 0,93 mmoles), la DIPEA (0,5 ml, 2,8 mmoles) y EtOH (3 ml). Se añade más cantidad de DIPEA (0,5 ml, 2,8 mmoles) y de clorhidrato de 3,3-difluorpiperidina (0,29 g, 1,8 mmoles) y se calienta la mezcla en el microondas a 130 °C durante 2 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 60% en isohexano), obteniéndose la 3,3-difluor-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piperidina en forma de aceite amarillo (127 mg, 83%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41-3,29 (m, 2H), 3,26-3,04 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H).

Ejemplo 57 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(3,3-difluorpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



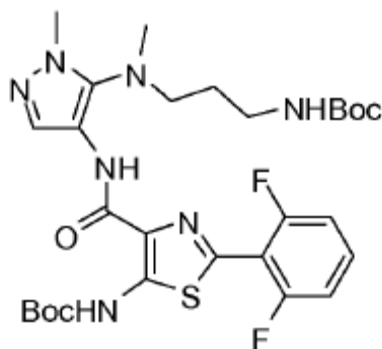
Con arreglo al proceso del ejemplo 55, partiendo del 3,3-difluor-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piperidina y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(3,3-difluorpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (57 mg, 20%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 58 3-(metil(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)amino)propilcarbamato de tert-butilo



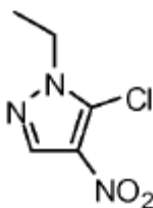
Se calienta en el microondas a 130 °C durante 90 min una mezcla de 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,81 g, 5 mmoles), 3-aminopropilcarbamatato de tert-butilo (0,85 g, 4,88 mmoles), DIPEA (1,8 ml, 10,5 mmoles) y EtOH (5 ml). Después de enfriar se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en isohexano), obteniéndose el 3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-ilamino)propilcarbamatato de tert-butilo en forma de goma amarilla (1,27 g, 85%). Se agita a 60°C durante 18 horas una mezcla de esta goma (0,3 g, 1 mmol), K₂CO₃ (0,41 g, 3 mmoles), el yoduro de metilo (0,1 ml, 1,58 mmoles) y DMF (5 ml). Se añade más cantidad de yoduro de metilo (0,1 ml, 1,58 mmoles) y se continúa la agitación a 60°C durante 24 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo en DCM (100 ml), se filtra y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en isohexano) se obtiene el 3-(metil(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)amino)propilcarbamatato de tert-butilo en forma de goma de color amarillo pálido (0,122 g, 38%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 59 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(tert-butil(3-metilamino)propilcarbamoil-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-tiazol-5-ilcarbamatato de tert-butilo

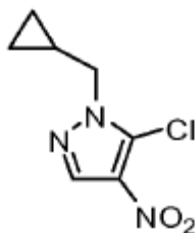


Se pasa una solución de 3-(metil(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)amino)propilcarbamatato de tert-butilo (122 mg, 0,39 mmoles) en MeOH (15 ml) a través del H-Cube[®] (modo: full H₂, 50°C, caudal: 1 ml/min, cartucho de 30 mm de Pd al 10 % sobre C). Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un aceite rojo (0,12 g). A una solución este aceite en DCM (10 ml) se le añaden el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico (166 mg, 0,47 mmoles), el PyBOP (0,33 g, 0,64 mmoles) y la DIPEA (0,5 ml, 2,86 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 66 horas. Se añade agua (20 ml) y se continúa la agitación durante 30 min. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se pasan a través de un cartucho de separación de fases y se elimina el disolvente a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano) se obtiene el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(tert-butil(3-metilamino)propilcarbamoil-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamatato de tert-butilo en forma de sólido blanco (207 mg, 90%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 2H), 3,10 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

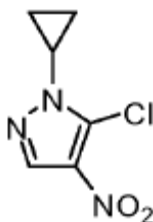
Ejemplo 60 5-cloro-1-etil-4-nitro-1H-pirazol



Con arreglo al proceso del ejemplo 1 y partiendo del 1-etil-4-nitropirazol se obtiene el 5-cloro-1-etil-4-nitro-1H-pirazol en forma de sólido incoloro (1,3 g, 74%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7Hz, 3H).

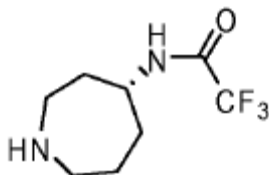
Ejemplo 61 5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-nitro-1H-pirazol

5 Con arreglo al proceso del ejemplo 1 partiendo del 1-ciclopropilmetil-4-nitropirazol se obtiene el 5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-nitro-1H-pirazol en forma de aceite incoloro (1,16 g, 56%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 4,07 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1,39-1,28 (m, 1H), 0,66-0,59 (m, 2H), 0,50-0,40 (m, 2H).

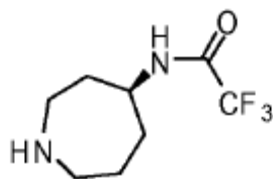
Ejemplo 62 5-cloro-1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol

10 Con arreglo al proceso del ejemplo 1 partiendo del 1-ciclopropil-4-nitropirazol se obtiene el 5-cloro-1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol en forma de sólido incoloro (0,23 g, 63%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 2H).

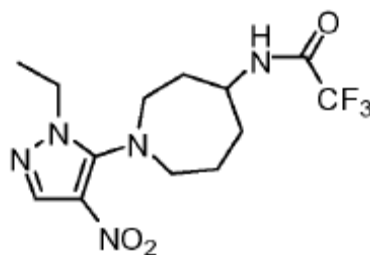
15 Ejemplo 63 (R)-N-(azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida



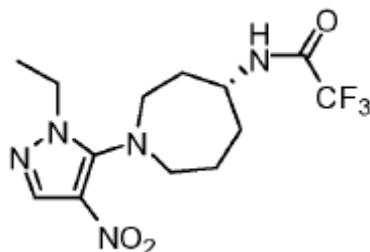
20 Con presión atmosférica de gas hidrógeno en presencia de Pd al 10 % sobre C (1 g) se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas una solución del (R)-4-(benciloxicarbonilamino)azepano-1-carboxilato de tert-butilo (3,25 g, 0,33 mmoles) en MeOH (100 ml). Se filtra la mezcla a través de Celite y se elimina el disolvente a presión reducida, generándose el (R)-4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepano-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite de color gris pálido (2 g, 100%). A una solución agitada de este aceite (1,8 g, 8,4 mmoles) y DIPEA (3 ml, 17,18 mmoles) en DCM (100 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente durante 5 min el anhídrido trifluoracético (1,31 ml, 9,27 mmoles) y se agita la solución resultante de color amarillo pálido durante 18 horas. Se añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y se continúa la agitación durante 1 hora. Se separan las fases, se pasa la fase orgánica por un cartucho de separación de fases y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el (R)-4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepano-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo pálido (2,61 g, 100%). A una solución de este aceite (2,6 g, 8,38 mmoles) en DCM (50 ml) se le añade a temperatura ambiente el ácido trifluoracético (25 ml) y se agita la mezcla durante 2 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en DCM y se pasa por una columna SCX lavando con DCM y MeOH y eluyendo con amoníaco 1 N en MeOH. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la (R)-N-(azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida en forma de aceite amarillo pálido (1,3 g, 74%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,88 (dt, $J = 13,2, 6,6\text{ Hz}$, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,03-1,79 (m, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,69-1,58 (m, 3H).

Ejemplo 64 (S)-N-(azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida

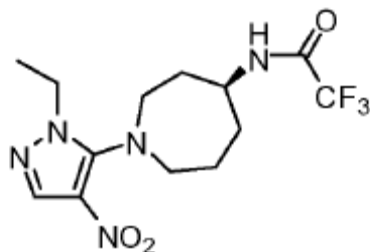
5 Con arreglo al proceso del ejemplo 510 y partiendo del (S)-4-(benciloxicarbonilamino)azepano-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene la (S)-N-(azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida en forma de aceite amarillo pálido (1,35 g, 75% en tres pasos). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 4H), 1,76-1,56 (m, 3H).

Ejemplo 65 N-(1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida

10 Por reacción del 5-cloro-1-etil-4-nitro-1H-pirazol y 2,2,2-trifluor-N-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-acetamida se obtiene la N-(1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida en forma de goma de color amarillo pálido (0,136 g, 55%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,47 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 66 (R)-N-(1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida

20 Por reacción del 5-cloro-1-etil-4-nitro-1H-pirazol y (R)-2,2,2-trifluor-N-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-acetamida (0,1 g, 0,476 mmoles) se obtiene la (R)-N-(1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida en forma de goma de color amarillo pálido (0,1 g, 60%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,47 (t, J = 7 Hz, 3H).

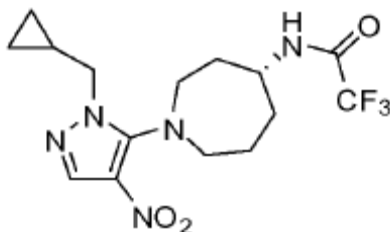
Ejemplo 67 (S)-N-(1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida

30

Por reacción del 5-cloro-1-etil-4-nitro-1H-pirazol y (S)-2,2,2-trifluor-N-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-acetamida se obtiene la (S)-N-(1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida en forma de goma de color amarillo pálido (0,12 g, 44%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7Hz, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,47 (t, J = 7Hz, 3H).

5

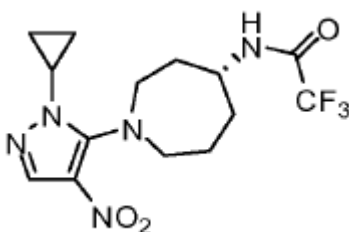
Ejemplo 68 (R)-N-((1-(1-ciclopropilmetil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida



Por reacción del 5-cloro-1-ciclopropilmetil-4-nitro-1H-pirazol y (R)-2,2,2-trifluor-N-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-acetamida se obtiene la (R)-N-((1-(1-ciclopropilmetil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida en forma de goma de color amarillo pálido (0,98 g, 55%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 6,42-6,39 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,70-0,62 (m, 2H), 0,50-0,35 (m, 2H).

15

Ejemplo 69 (R)-N-(1-(1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida

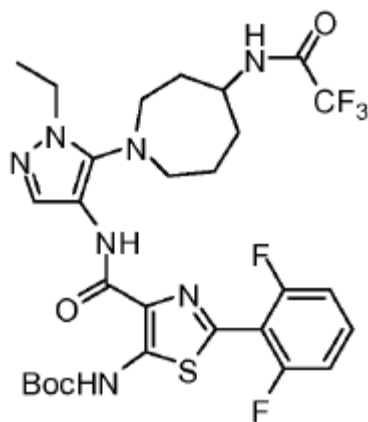


Por reacción del 5-cloro-1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol y (R)-2,2,2-trifluor-N-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-acetamida se obtiene la (R)-N-(1-(1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida en forma de goma de color amarillo pálido (0,105 g, 61%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 6,55-6,38 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,55-3,25 (m, 4H), 2,25-2,05 (m, 6H), 1,35-1,05 (m, 4H).

20

Ejemplo 70 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato de tert-butilo

25

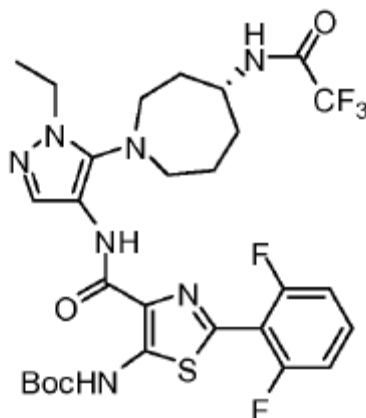


Se pasa por el H-Cube[®] (70 bares, 25°C, caudal: 1 ml/min, cartucho de 30 mm de Pd al 10 % sobre C) una solución de la N-(1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida (136 mg, 0,39 mmoles) en MeOH (15 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida, generándose la amina en bruto en forma de goma de color púrpura (121 mg). A una solución de esta amina en DCM (10 ml) se le añaden el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)thiazol-4-carboxílico (149 mg, 0,42 mmoles), HATU (0,43 g, 1,14 mmoles) y DIPEA (1 ml, 5,72 mmoles).

30

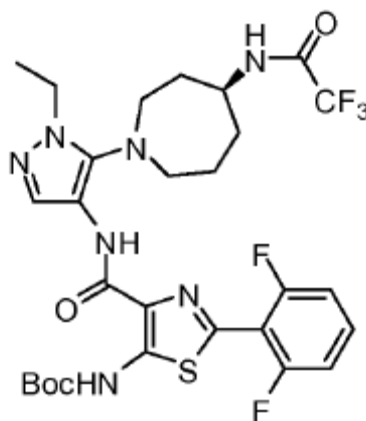
Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua (30 ml) y se continúa la agitación durante 15 min. Se separan las fases y se extrae la acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se pasan por un cartucho de separación de fases y se elimina el disolvente a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano) se obtiene el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido incoloro (170 mg, 68%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,45-3,25 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,25-1,65 (m, 6H), 1,56 (s, 9H), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 71 (R)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



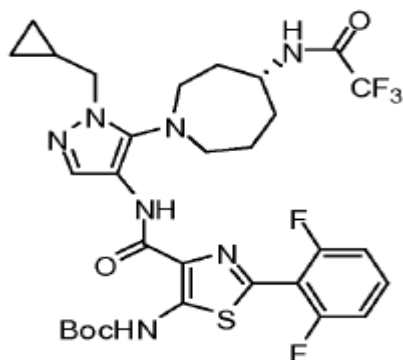
Por reacción de la (R)-N-((1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el (R)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (0,148 g, 76%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 12H).

Ejemplo 72 (S)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



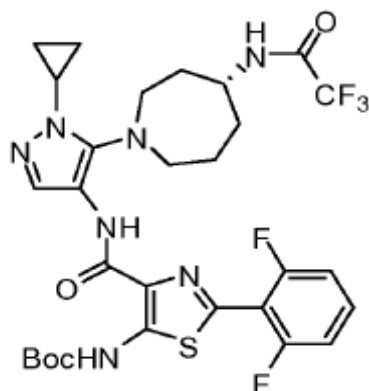
Por reacción de la (S)-N-((1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el (S)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (151 mg, 66%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,46 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 73 (R)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-ciclopropilmetil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



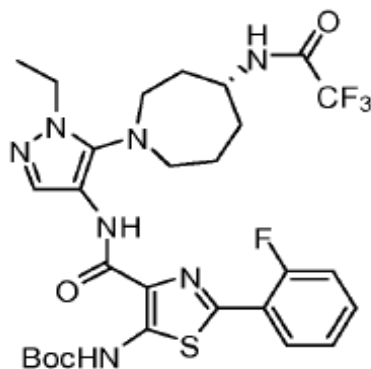
Por reacción de la (R)-N-((1-(1-ciclopropilmetil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el (R)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-ciclopropilmetil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (136 mg, 77%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,37 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,03-1,70 (m, 4H), 1,57 (s, 9H) 1,35-1,20 (m, 1H), 0,64-0,59 (m, 2H), 0,43-0,38 (m, 2H).

Ejemplo 74 (R)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-ciclopropil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



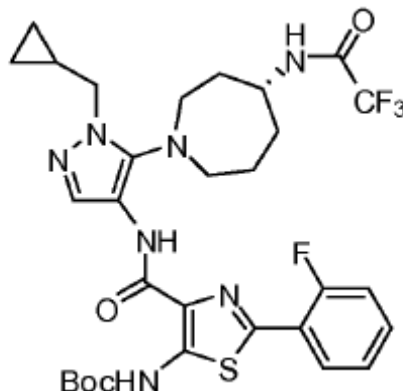
Por reacción de la (R)-N-((1-(1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el (R)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-ciclopropil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (142 mg, 73%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 3H), 3,35-3,15 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 5H), 1,55 (s, 9H), 1,35-1,15 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H).

Ejemplo 75 (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



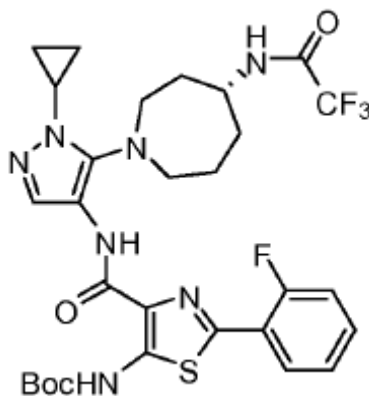
Por reacción de la (R)-N-((1-(1-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (330 mg, 72%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 6,31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,07 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 4H), 1,57 (s, 9H) 1,47 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Ejemplo 76 (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropilmetil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo

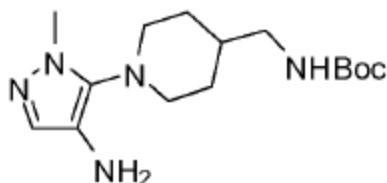


Por reacción de la (R)-N-((1-(1-ciclopropilmetil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropilmetil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (350 mg, 70%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 3H), 6,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 2H), 2,08-1,70 (m, 4H), 1,55 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 1H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,50-0,35 (m, 2H).

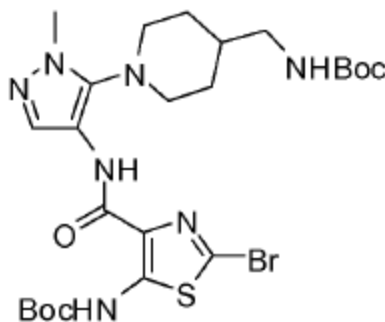
Ejemplo 77 (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



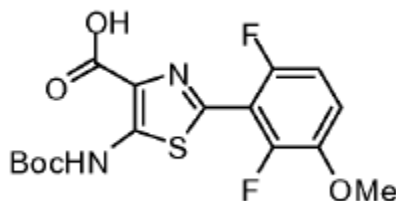
Por reacción de la (R)-N-((1-(1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il)-2,2,2-trifluoracetamida y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico se obtiene el (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido de color crema (370 mg, 76%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12-8,00 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 3H), 6,40-6,27 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,43-3,15 (m, 5H), 2,25-1,75 (m, 6H), 1,55 (s, 9H), 1,35-1,15 (m, 2H), 1,10-0,95 (m, 2H).

Ejemplo 78 (1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo

Se calienta en un microondas a 130 °C durante 1 hora una solución del 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (1,9 g, 11,77 mmoles), la 4-(boc-aminometil)piperidina (3,78 g, 17,66 mmoles) y la DIPEA (6,15 ml, 35,31 mmoles) en EtOH (20 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve de nuevo el residuo en DCM. Se lava la fase orgánica con agua, se pasa por un cartucho de separación de fases y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano), obteniéndose el (1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (3,95 g, 98%). A una solución de este sólido (3,84 g, 11,30 mmoles) en MeOH (125 ml) se le añade Pd al 10 % sobre C (0,42 g, 3,96 mmoles) y formiato amónico (2,85 g, 45,2 mmoles). Se calienta la mezcla a 80 °C durante 2,5 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida, se disuelve de nuevo el residuo en EtOAc y se lava con agua. Se pasa la fase orgánica por un cartucho de separación de fases y se concentra a presión reducida, obteniéndose el (1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite marrón (3,49 g, 99%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,11-3,07 (m, 6H), 2,67 (s, 2H), 1,77 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,39-1,26 (m, 2H). El 1H está oculto detrás del pico del agua.

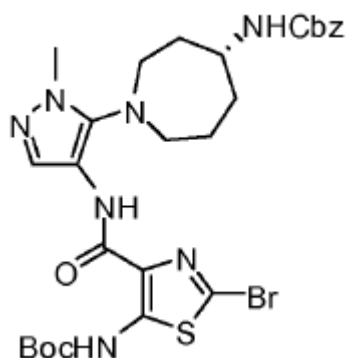
Ejemplo 79 4-(5-(4-(butiloxycarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo

Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una solución de PyBOP (2,84 g, 5,46 mmoles) y ácido 2-bromo-5-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxílico (1,39 g, 4,29 mmoles) en DCM (10 ml). Se añade una solución de (1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo (1,2 g, 3,90 mmoles) y DIPEA (1,1 ml, 6,24 mmoles) en DCM (20 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluye la mezcla con DCM y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se pasa por un cartucho de separación de fases y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano), obteniéndose el 4-(5-(4-(butiloxycarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en forma de sólido rosa (2,32 g, 96%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,62 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,07 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,45 (s, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,27-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 80 ácido 5-(tert-butoxycarbonilamino)-2-(2,6-difluor-3-metoxifenil)thiazol-4-carboxílico

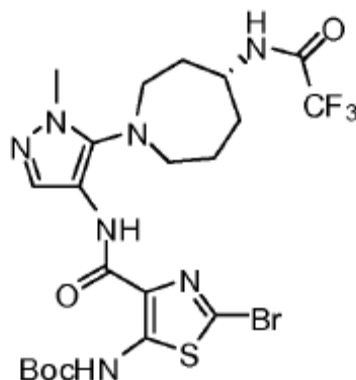
Con arreglo al proceso de los ejemplos 19-23 y partiendo del cloruro de 2,6-difluor-3-metoxibenzoílo se obtiene el ácido 5-(tert-butoxycarbonilamino)-2-(2,6-difluor-3-metoxifenil)thiazol-4-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido (120 mg, 70%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32-7,23 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 81 (R)-1-(4-(5-tert-butoxicarbonil-amino-2-bromotiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il-carbamato de bencilo



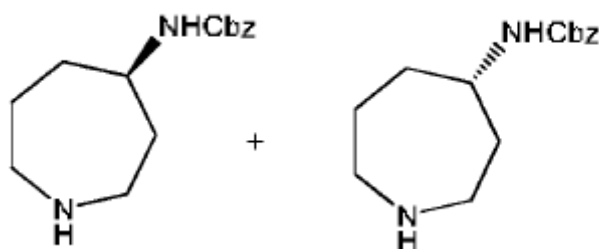
- 5 Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una solución de PyBOP (1,31 g, 2,52 mmoles) y ácido 2-bromo-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico (0,61 g, 1,89 mmoles) en DCM (20 ml). Se añade una solución de (R)-azepan-4-ilcarbamato de bencilo (0,62 g, 1,80 mmoles) y DIPEA (0,5 ml, 2,88 mmoles) en DCM (20 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluye la mezcla con DCM y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se pasa por un cartucho de separación de fases y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en hexano), obteniéndose el (R)-1-(4-(5-tert-butoxicarbonilamino-2-bromotiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en forma de sólido rosa (1,04 g, 89%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 5,00-4,92 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,36-3,24 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 82 (R)-2-bromo-4-(1-metil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo



- 20 Por reacción del ácido 2-bromo-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico y la (R)-N-(azepan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida se obtiene el (R)-2-bromo-4-(1-metil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo en forma de sólido de color salmón (500 mg, 74%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 83 (R)-4-(benciloxycarbonilamino)azepano o (S)-4-(benciloxycarbonilamino)azepano



En un matraz de 3 bocas, fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen el 4-aminoazepano-1-carboxilato de tert-butilo (8,80 g, 41,0 mmoles), la trietilamina (29 ml, 0,21 moles) y cloruro de metileno (20 ml). Se enfría la mezcla a -20 °C y con una jeringuilla se añade por goteo durante 10 min el cloroformiato de bencilo (8,4 g, 49 mmoles). Se calienta la mezcla heterogénea a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM, una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente por destilación y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash, acetato de etilo del 10% al 30% en heptano, obteniéndose un sólido blanco (6,0 g, 42%).

Se resuelve (se separa) la azepina racémica por cromatografía SFC quiral en una columna Chiralpak OJ-H (100x4,6 mm, 5 micras), 15% de metanol/CO₂, con un caudal de 200 ml/min, presión de 100 bares y a 40°C durante 5 min, obteniéndose los dos enantiómeros ((R)-4-(benciloxicarbonilamino)azepano-1-carboxilato de tert-butilo y (S)-4-(benciloxicarbonilamino)azepano-1-carboxilato de tert-butilo).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se introduce uno de los enantiómeros, dioxano (20 ml) y HCl 12N (4 ml). Se agita la mezcla durante 2 horas y se elimina el disolvente por destilación. El producto, una sal de HCl (2,2 g, 37%) del isómero 1 y (2,4 g, 40%) del isómero 2 se emplea directamente para el paso siguiente.

Compuestos 101-157 de la fórmula I de la tabla 1

Ejemplo 101 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 101

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar la 1H-pirazol-4-amina, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 101 en forma de sólido blanco (63 mg, 78%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 -7,44 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,4, 2H). EM-ESI m/z = 322,0 (M+1).

Ejemplo 102 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 102

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar la 1-metil-1H-pirazol-4-amina, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 102 en forma de sólido blanco (45 mg, 70%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 9,78 (s, 1H), 8,00 (d, J = 37,3, 1H), 7,70 -7,47 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,4, 2H), 3,81 (d, J = 12,5, 3H). EM-ESI m/z = 336,1 (M+1).

Ejemplo 103 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 103

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (S)-1-(4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 103 en forma de sólido blanco (27 mg, 23%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,28 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,43 (t, J = 12 Hz, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 1H). EM-ESI m/z = 420,1 (M+1).

Ejemplo 104 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 104

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el 4-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 104 en forma de sólido blanco (5,4 mg, 10%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 15,5, 6,0, 2H), 7,52 -7,24 (m, 6H), 4,95 (t, J = 6,7, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,96 (t, J = 22,0, 3H), 2,82 (t, J = 6,5, 2H), 1,77 (d, J = 12,5, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,25 -1,04 (m, 2H). EM-ESI m/z = 430,1 (M+1).

Ejemplo 105 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 105

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el 4-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 105 en forma de sólido blanco (4,4 mg, 7,4%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,67 -7,36 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,6, 2H), 4,88 (t, J = 6,5, 1H), 3,63 -3,55 (m, 4H), 3,01 (d, J = 12,2, 2H), 2,80 (t, J = 6,5, 2H), 1,76 (d, J = 11,1, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,24 -1,01 (m, 2H). EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 106 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 106

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (S)-1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el

HATU, obteniéndose el compuesto 106 en forma de sólido blanco (32 mg, 11%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 7,60 -7,42 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,7, 2H), 3,62 (d, J = 10,3, 3H), 3,09 (dd, J = 11,1, 3,3, 1H), 3,03 -2,88 (m, 2H), 2,83 (t, J = 8,7, 1H), 2,69 (dd, J = 11,0, 8,5, 1H), 1,87 -1,64 (m, 2H), 1,55 (d, J = 8,9, 1H), 1,17 (dd, J = 19,9, 9,3, 1H). EM-ESI m/z = 434,1 (M+1).

Ejemplo 107 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 107

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (S)-1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 107 en forma de sólido blanco (36 mg, 13%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,6, 7,0, 1H), 7,51 -7,25 (m, 6H), 3,62 (d, J = 13,9, 3H), 3,19 -3,06 (m, 1H), 2,96 (dt, J = 18,1, 10,4, 2H), 2,81 (d, J = 9,0, 1H), 2,69 (dd, J = 16,1, 7,5, 1H), 1,75 (dd, J = 24,8, 8,7, 2H), 1,63 -1,45 (m, 1H), 1,14 (dd, J = 19,8, 9,2, 1H). EM-ESI m/z = 416,1 (M+1).

Ejemplo 108 5-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 108

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el 1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 108 en forma de sólido blanco (27 mg, 21%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 7,60 -7,37 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,7, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,12 -2,92 (m, 4H), 2,66 (dd, J = 11,9, 8,2, 1H), 1,77 (d, J = 9,5, 2H), 1,36 (td, J = 15,3, 4,7, 2H). EM-ESI m/z = 434,1 (M+1).

Ejemplo 109 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpicolinamida 109

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el 1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y el ácido fenilborónico en el compuesto 109 en forma de sólido blanco (9,2 mg, 10%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,3, 2H), 7,93 (d, J = 8,8, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 -7,27 (m, 4H), 6,99 (s, 2H), 3,66 (d, J = 6,5, 3H), 3,14 (dd, J = 21,0, 9,8, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,90 (d, J = 10,4, 2H), 1,68 -1,40 (m, 2H). EM-ESI m/z = 392,1 (M+1).

Ejemplo 110 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 110

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el 1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico en el compuesto 110 en forma de sólido blanco (12 mg, 11%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H), 8,06 (td, J = 8,1, 1,9, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,2, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 -7,21 (m, 5H), 7,06 (s, 2H), 3,65 (d, J = 7,3, 3H), 3,16 -2,99 (m, 3H), 2,80 -2,59 (m, 2H), 1,79 (d, J = 9,9, 2H), 1,52 -1,16 (m, 2H). EM-ESI m/z = 410,1 (M+1).

Ejemplo 111 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 111

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico en el compuesto 111 en forma de sólido blanco (29 mg, 20%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,80 (d, J = 17,7, 1H), 8,06 (td, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,2, 1H), 7,64 (d, J = 12,2, 1H), 7,48 -7,38 (m, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,1, 7,3, 3,7, 3H), 7,07 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 10,7, 3,4, 1H), 3,07 2,88 (m, 2H), 2,88 -2,74 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 1,77 (ddd, J = 33,8, 9,1, 4,0, 2H), 1,57 (dd, J = 21,5, 11,7, 1H), 1,22 -1,06 (m, 1H). EM-ESI m/z = 410,1 (M+1).

Ejemplo 112 (R)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 112

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico en el compuesto 112 en forma de sólido blanco (26 mg, 18%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,80 (d, J = 17,5, 1H), 8,06 (td, J = 8,3, 1,8, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,2, 1H), 7,69 -7,60 (m, 1H), 7,50 -7,37 (m, 1H), 7,37 -7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 10,8, 3,4, 1H), 2,98 (qd, J = 11,3, 5,0, 2H), 2,90 -2,76 (m, 1H), 2,76 -2,63 (m, 1H), 1,93 -1,66 (m, 2H), 1,57 (dd, J = 21,7, 12,5, 1H), 1,12 (td, J = 13,0, 3,6, 1H). EM-ESI m/z = 410,1 (M+1).

Ejemplo 113 5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 113

En un matraz de 100 ml y fondo redondo que contiene el 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de tert-butilo (410 mg, 1,32 mmoles), el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico (496 mg, 1,40 mmoles) y el HATU (1,51 g, 4,00 mmoles) se introducen el cloruro de metileno (20 ml) y la diisopropiletilamina (1,30 g, 10,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente por destilación y se purifica el material en bruto por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% en heptano, formándose un aceite amarillo (598 mg, 71%). En un matraz de 50 ml y fondo redondo se introducen la amida (598 mg, 0,923 mmoles), dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico (1 ml, 32,4 mmoles). Se agita la mezcla a 60 °C durante 2 horas y

se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa con MeOH del 40% al 80% en agua que lleva un 0,1% de NH_4OH , obteniéndose el compuesto 113 en forma de sólido blanco (90 mg, 22%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,61 -7,43 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,8, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,19 -3,04 (m, 6H), 1,99 -1,70 (m, 2H), 1,59 (dd, J = 14,1, 9,0, 3H). EM-ESI m/z = 448,1 (M+1)

Ejemplo 114 3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 114

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 141 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16, el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y el ácido 2-fluorfenilborónico en el compuesto 114 en forma de sólido blanco (21 mg, 26%) en tres pasos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 11,3, 4,9, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,32 (td, J = 7,6, 3,7, 3H), 7,07 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27 -3,07 (m, 4H), 2,13 -1,51 (m, 7H). EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

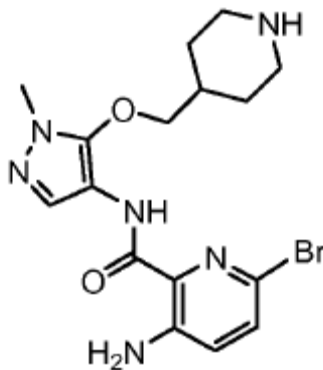
Ejemplo 115 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 115

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (S)-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 115 en forma de sólido blanco (11 mg, 11%) en dos pasos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 -7,40 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (t, J = 8,6, 1H), 3,99 (d, J = 6,1, 2H), 3,68 -3,54 (m, 3H), 3,04 (d, J = 12,5, 3H), 2,70 -2,53 (m, 2H), 1,99 -1,66 (m, 2H), 1,27 (dd, J = 21,3, 12,3, 2H). EM-ESI m/z = 449,1 (M+1).

Ejemplo 116 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol-4-il)picolinamida 116

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se condensan el 4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y se hace reaccionar el compuesto intermedio amida con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 116 en forma de sólido blanco (10 mg, 14%) en tres pasos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,67 (s, 1H), 8,05 (t, J = 7,5, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 1,9, 1H), 7,66 -7,38 (m, 3H), 7,38 -7,25 (m, 3H), 7,03 (s, 2H), 4,43 -4,20 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,96 -2,79 (m, 2H), 2,39 (dd, J = 26,9, 16,6, 2H), 1,92 (d, J = 12,0, 2H), 1,55 (td, J = 13,2, 3,9, 2H). EM-ESI m/z = 411,1 (M+1).

Ejemplo 117 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-4-il)picolinamida 117



Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se hacen reaccionar el 4-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)-metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico, obteniéndose la 3-amino-6-bromo-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-4-il)picolinamida, que se hace reaccionar con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 117 en forma de sólido blanco (6,7 mg, 7,2%) en tres pasos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 8,10 (t, J = 7,2, 1H), 7,71 (dt, J = 37,9, 19,0, 1H), 7,60 -7,25 (m, 5H), 7,03 (s, 2H), 3,97 (d, J = 6,2, 2H), 3,72 -3,42 (m, 3H), 2,76 (t, J = 31,9, 2H), 2,36 (t, J = 12,2, 2H), 1,88 -1,53 (m, 3H), 1,25 -0,99 (m, 2H). EM-ESI m/z = 425,1 (M+1).

Ejemplo 118 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopirazina-2-carboxamida 118

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte la tert-butil-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina-4-amina en el compuesto 118 en forma de sólido blanco (0,83 mg, 0,5%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 396,1 (M+1).

Ejemplo 119 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 119

En un matraz de 50 ml y fondo redondo que contiene (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (100 mg, 0,34 mmoles), el ácido 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxílico (111 mg, 0,51 mmoles) y el HATU (0,39 g, 1,02 mmoles) se introducen el cloruro de metileno (10 ml) y la diisopropiletilamina (0,18 g, 1,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente por destilación y se purifica el material en bruto por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% al 95% en heptano, obteniéndose la amida producto de condensación en forma de sólido blanco (153 mg, 91%).

En un vial de microondas de 10 ml se introducen la amida (153 mg, 0,31 mmoles), el ácido 2-fluorfenilborónico (130 mg, 0,93 mmoles), el dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (50 mg, 0,062 mmoles), una solución 2M de Na₂CO₃ (1 ml) y el 1,2-dimetoxietano (3 ml). En un microondas se irradia la mezcla a 130 °C durante 30 min, se enfría la mezcla y se concentra y se purifica por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% al 95% en heptano, obteniéndose el compuesto intermedio Boc-aminopiperidina en forma de aceite marrón.

En un matraz de 50 ml y fondo redondo se introducen el compuesto intermedio Boc-aminopiperidina, el dioxano (4 ml) y ácido clorhídrico (0,5 ml, 16 mmoles). Se agita la mezcla a 60 °C durante 2 horas y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, MeOH del 40% al 80% en agua que lleva un 0,1% de NH₄OH, obteniéndose el compuesto 119 en forma de sólido blanco (9,0 mg, 9,5%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (d, J = 2,3, 1H), 8,16 (t, J = 7,9, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,58 -7,41 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 13,7, 5,5, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,13 (d, J = 7,7, 2H), 3,05 -2,76 (m, 4H), 2,70 (dd, J = 18,8, 10,2, 1H), 1,89 -1,65 (m, 2H), 1,56 (d, J = 10,4, 1H), 1,24 -1,05 (m, 1H). EM-ESI m/z = 411,1 (M+1).

Ejemplo 120 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 120

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el 4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 120 en forma de sólido blanco (20 mg, 9,0%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 7,64 - 7,40 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,7, 2H), 4,39 -4,11 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,94 (dt, J = 12,5, 3,9, 2H), 2,50 -2,40 (m, 2H), 2,03 -1,81 (m, 2H), 1,53 (td, J = 13,2, 4,0, 2H). EM-ESI m/z = 435,1 (M+1).

Ejemplo 121 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopirazina-2-carboxamida 121

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 121 en forma de sólido blanco (153 mg, 91%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 396,1 (M+1).

Ejemplo 122 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 122

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte la 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-amina protegida con Boc en el compuesto epigrafiado 122 en forma de sólido blanco (9,0 mg, 9,5%) en tres pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (d, J = 2,3, 1H), 8,16 (t, J = 7,9, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,58 -7,41 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 13,7, 5,5, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,13 (d, J = 7,7, 2H), 3,05 -2,76 (m, 4H), 2,70 (dd, J = 18,8, 10,2, 1H), 1,89 -1,65 (m, 2H), 1,56 (d, J = 10,4, 1H), 1,24 -1,05 (m, 1H). EM-ESI m/z = 411,1 (M+1).

Ejemplo 123 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-cloropirazina-2-carboxamida 123

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 123 en forma de sólido blanco (4,4 mg, 40%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 351,1 (M+1).

Ejemplo 124 (R)-3-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 124

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico en el compuesto 124 en forma de sólido blanco (36 mg, 32%) en tres pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (td, J = 8,3, 1,7, 1H), 7,81 -7,66 (m, 2H), 7,53 -7,23 (m, 4H), 7,03 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,44 (m, 3H), 2,81 (dt, J = 69,2, 34,6, 1H), 1,96 (tt, J = 21,1, 10,6, 2H), 1,65 (ddd, J = 16,0, 7,6, 4,0, 1H). EM-ESI m/z = 396,1 (M+1).

Ejemplo 125 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2 fluorfenil)picolinamida 125

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico en el compuesto 125 en forma de sólido blanco (50 mg, 44%) en tres pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (td, J = 8,3, 1,8, 1H), 7,81 -7,59 (m, 2H), 7,55 -7,12 (m,

4H), 7,03 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 2,85 (dd, J = 9,4, 2,8, 1H), 1,96 (tt, J = 21,1, 10,6, 1H), 1,77 -1,49 (m, 1H). EM-ESI m/z = 396,1 (M+1).

Ejemplo 126 (R)-5-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 126

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 126 en forma de sólido blanco (38 mg, 32%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 7,67 (d, J = 19,5, 1H), 7,62 -7,45 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,7, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,20 (dt, J = 8,9, 4,4, 2H), 2,84 (d, J = 10,2, 2H), 2,05 -1,84 (m, 2H), 1,75 (s, 2H). EM-ESI m/z = 420,1 (M+1).

Ejemplo 127 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 127

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 127 en forma de sólido blanco (20 mg, 17%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 7,67 (d, J = 19,5, 1H), 7,62 -7,45 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,7, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,20 (dt, J = 8,9, 4,4, 2H), 2,84 (d, J = 10,2, 2H), 2,05 -1,84 (m, 2H), 1,75 (s, 2H). EM-ESI m/z = 420,1 (M+1).

Ejemplo 128 (S)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 128

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se condensan el (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y se hace reaccionar el compuesto intermedio amida con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 128 en forma de sólido blanco (27 mg, 15%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 8,04 (t, J = 8,0, 1H), 7,81 -7,60 (m, 2H), 7,38 (ddd, J = 22,0, 13,3, 7,2, 5H), 7,07 (s, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,15 -2,94 (m, 3H), 2,75 (dt, J = 17,3, 10,2, 3H), 2,01 -1,47 (m, 4H), 1,25 -1,01 (m, 1H). EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

Ejemplo 129 (R)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 129

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se condensan el (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo, el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y se hace reaccionar el compuesto intermedio amida con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 129 en forma de sólido blanco (33 mg, 18%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 8,03 (dt, J = 9,6, 4,8, 1H), 7,81 -7,60 (m, 2H), 7,49 -7,20 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,15 -2,96 (m, 3H), 2,73 (dd, J = 25,7, 14,9, 1H), 1,92 -1,44 (m, 4H), 1,03 (dd, J = 21,1, 10,1, 1H). EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

Ejemplo 130 3-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 130

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se condensan el (1-(4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y se hace reaccionar el compuesto intermedio amida con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 130 en forma de sólido blanco (29 mg, 16%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,83 (d, J = 16,2, 1H), 8,47 (s, 0H), 8,04 (dd, J = 15,8, 8,0, 1H), 7,69 (dd, J = 37,1, 16,6, 2H), 7,51 -7,27 (m, 5H), 7,09 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 21,6, 10,3, 6H), 1,74 (t, J = 17,5, 2H), 1,28 (dd, J = 39,1, 27,5, 3H). EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

Ejemplo 131 (S)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 131

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 131 en forma de sólido blanco (12 mg, 6,2%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, J = 4,0, 1H), 7,60 -7,42 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,8, 2H), 3,63 (d, J = 3,3, 3H), 3,24 -2,81 (m, 4H), 2,77 -2,61 (m, 2H), 1,84 -1,42 (m, 4H), 1,03 (d, J = 10,6, 1H). EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 132 R-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 132

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (S)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 132 en forma de sólido blanco (9,6 mg, 5,0%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, J = 4,0, 1H), 7,60 -7,42 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,8, 2H), 3,63 (d, J = 3,3, 3H), 3,24 -2,80 (m, 4H), 2,77 -2,61 (m, 2H), 1,82 -1,42 (m, 4H), 1,03 (d, J = 10,6, 1H). EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 133 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 133

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (1-(4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 133 en forma de sólido blanco (40 mg, 21%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, J = 6,8, 1H), 7,62 -7,38 (m, 4H), 7,38 -7,16 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,15 -2,94 (m, 5H), 2,88 (t, J = 6,4, 1H), 1,86 -1,60 (m, 2H), 1,42 -1,05 (m, 3H). EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 134 (S)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 134

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se condensan el (S)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y se hace reaccionar el compuesto intermedio amida con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 134 en forma de sólido blanco (76 mg, 48%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,05 (t, J = 7,9, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 -7,22 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,33 -3,18 (m, 4H), 3,00 (dd, J = 8,8, 6,3, 2H), 2,23 (dt, J = 13,9, 7,0, 1H), 1,97 (td, J = 12,5, 7,1, 1H), 1,68 -1,55 (m, 1H). EM-ESI m/z = 410,1 (M+1).

Ejemplo 135 R-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 135

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 135 en forma de sólido blanco (39 mg, 27%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 7,61 -7,45 (m, 3H), 7,41 (d, J = 5,1, 1H), 7,28 (t, J = 8,6, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,30 -3,20 (m, 4H), 2,97 (dt, J = 19,0, 9,5, 1H), 2,61 (d, J = 6,9, 1H), 2,34 -2,18 (m, 1H), 1,96 (tt, J = 29,5, 14,8, 1H), 1,58 (dq, J = 14,3, 7,2, 1H). EM-ESI m/z = 434,1 (M+1).

Ejemplo 136 (R)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 136

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se condensan el (R)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y se hace reaccionar el compuesto intermedio amida con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 136 en forma de sólido blanco (51 mg, 37%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 11,3, 4,6, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 -7,23 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 3H), 3,00 (dd, J = 8,8, 6,3, 2H), 2,35 -2,12 (m, 2H), 1,97 (td, J = 12,4, 7,2, 1H), 1,56 (tt, J = 40,8, 20,4, 1H). EM-ESI m/z = 410,1 (M+1).

Ejemplo 137 (S)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 137

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (S)-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 137 en forma de sólido blanco (56 mg, 33%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 7,61 -7,45 (m, 3H), 7,41 (d, J = 5,1, 1H), 7,28 (t, J = 8,6, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,31 -3,20 (m, 4H), 2,98 (dt, J = 19,0, 9,5, 1H), 2,61 (d, J = 6,9, 1H), 2,34 -2,19 (m, 1H), 1,96 (tt, J = 29,5, 14,8, 1H), 1,60 (dq, J = 14,3, 7,2, 1H). EM-ESI m/z = 434,1 (M+1).

Ejemplo 138 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 138

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar la 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 138 en forma de sólido blanco (10mg, 9%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (s, 0H), 7,67 -7,41 (m, 1H), 7,28 (t, J = 8,4, 1H), 5,46 -5,26 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,7, 2H). EM-ESI m/z = 378,0 (M+1).

Ejemplo 139 (S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 139

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 140 se hacen reaccionar el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 139 en forma de sólido blanco (42 mg, 25%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 7,62 -7,44 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,7, 2H), 3,66 (d, J = 17,1, 3H), 3,21 -2,93 (m, 5H), 1,93 -1,73 (m, 3H), 1,69 -1,40 (m, 3H). EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 140 R-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 140

En un matraz de 100 ml y fondo redondo que contiene el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 (154 mg, 0,45 mmoles), el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico (168 mg, 0,47 mmoles) y el HATU (0,51 g, 1,30 mmoles) se introducen el cloruro de metileno (10 ml) y la diisopropiletilamina (0,44 g, 3,40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente por destilación y se purifica el material en bruto por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% al 95% en heptano, obteniéndose un aceite amarillo (270 mg, 88%).

En un matraz de 50 ml y fondo redondo se introducen la amida (270 mg, 0,40 mmoles), el cloruro de metileno (8 ml) y una solución 1M de tribromuro de boro en CH₂Cl₂ (1 ml, 1,19 mmoles). Se agita la mezcla durante 5 horas y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, MeOH del 40% al 80% en agua que lleva un 0,1% de NH₄OH, obteniéndose el compuesto 140 en forma de sólido blanco (50 mg, 33%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 7,62 -7,44 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,7, 2H), 3,66 (d, J = 17,1, 3H), 3,21 -2,93 (m, 5H), 1,93 -1,73 (m, 3H), 1,69 -1,40 (m, 3H). EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 141 (R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 141

En un matraz de 50 ml y fondo redondo que contiene el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 (60 mg, 0,17 mmoles), el ácido 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxílico (42 mg, 0,19 mmoles) y el HATU (0,27 g, 1,30 mmoles) se introducen el cloruro de metileno (10 ml) y la diisopropiletilamina (0,18 g, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente por destilación y se purifica el material en bruto por cromatografía flash, acetato de etilo del 20% al 95% en heptano, obteniéndose un sólido blanco (75 mg, 79%).

En un vial de microondas de 10 ml se introducen la amida (75 mg, 0,14 mmoles), el ácido 2-fluorfenilborónico (59 mg, 0,42 mmoles), el dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (23 mg, 0,028 mmoles), una solución 2M de Na₂CO₃ (1 ml) y el 1,2-dimetoxietano (3 ml). En un microondas se irradia la mezcla a 130 °C durante 30 min, se enfría, se concentra y se purifica por cromatografía flash, acetato de etilo del 20 % al 95 % en heptano, obteniéndose un aceite marrón.

En un matraz de 50 ml y fondo redondo se introducen el bromuro de pirazina, el cloruro de metileno (4 ml) y una solución 1M de tribromuro de boro en CH₂Cl₂ (0,92 ml, 0,9 mmoles). Se agita la mezcla durante 5 horas y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, MeOH del 40 % al 80 % en agua que lleva un 0,1 % de NH₄OH, obteniéndose el compuesto 141 (23 mg, 39%) en forma de sólido blanco en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (d, J = 2,4, 1H), 8,11 (td, J = 8,1, 1,8, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,47 (dd, J = 13,3, 5,7, 1H), 7,42 -7,28 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,26 -2,95 (m, 5H), 1,96 -1,73 (m, 3H), 1,54 (ddd, J = 14,4, 12,4, 4,9, 3H). EM-ESI m/z = 425,1 (M+1).

Ejemplo 142 (S)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 142

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico en el compuesto 142 en forma de sólido blanco (54 mg, 69%) en tres pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 8,05 (t, J = 7,3, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,1, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 -6,80 (m, 2H), 6,58 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,27 -3,13 (m, 4H), 1,85 (ddd, J = 42,7, 41,6, 18,5, 7H). EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

Ejemplo 143 (S)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 143

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en el compuesto 143 en forma de sólido blanco (13 mg, 22%) en tres pasos. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (d, J = 2,4, 1H), 8,11 (td, J = 8,1, 1,8, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,47 (dd, J = 13,3, 5,7, 1H), 7,42 -7,28 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,26 -2,95 (m, 5H), 1,96 -1,73 (m, 3H), 1,54 (ddd, J = 14,4, 12,4, 4,9, 3H). EM-ESI m/z = 425,1 (M+1).

Ejemplo 144 R-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 144

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el (R)-1-(1-metil-4-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 144 en forma de sólido blanco (32 mg, 11%) en dos pasos. RMN H¹ (400 MHz,

DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 7,63 -7,42 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,7, 2H), 3,62 (d, J = 10,3, 3H), 3,07 (dd, J = 11,1, 3,3, 1H), 3,03 -2,80 (m, 2H), 2,83 (t, J = 8,7, 1H), 2,69 (dd, J = 11,0, 8,5, 1H), 1,87 -1,64 (m, 2H), 1,55 (d, J = 8,9, 1H), 1,17 (dd, J = 19,9, 9,3, 1H). EM-ESI m/z = 434,1 (M+1).

5 Ejemplo 145 (R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 145

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico en el compuesto 145 en forma de sólido blanco (21 mg, 26%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 11,3, 4,9, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,32 (td, J = 7,6, 3,7, 3H), 7,07 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27 -3,07 (m, 4H), 2,13 -1,51 (m, 7H). EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

Ejemplo 146 (R)-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 146

15 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 y partiendo del (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo y el ácido 2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico, estos se convierten en el compuesto 146 en forma de sólido blanco (9,7 mg, 5,0%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,45 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 19,2, 10,4, 3H), 3,64 (d, J = 7,7, 3H), 3,22 (d, J = 11,6, 3H), 3,11 -2,92 (m, 3H), 2,82 -2,64 (m, 3H), 1,76 (dd, J = 38,1, 20,2, 3H), 1,55 (d, J = 10,0, 1H), 1,11 (d, J = 10,5, 1H). EM-ESI m/z = 433,1 (M+1).

Ejemplo 147 (R)-1-(4-(5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo 147

25 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 140 y partiendo del (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, estos se convierten en el compuesto 147 en forma de sólido blanco (26 mg, 32%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 7,59 -7,42 (m, 4H), 7,29 (dt, J = 17,1, 7,3, 7H), 4,99 (s, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,28 -3,05 (m, 4H), 2,05 -1,75 (m, 3H), 1,68 (dd, J = 20,2, 10,3, 3H). EM-ESI m/z = 582,1 (M+1).

Ejemplo 148 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 148

35 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 140 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16, el ácido 2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU en el compuesto 148 en forma de sólido blanco (3,6 mg, 2,6%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 433,1 (M+1).

Ejemplo 149 (S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 149

40 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 140 se convierten el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo, el ácido 2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU en el compuesto 149 en forma de sólido blanco (2,1 mg, 1,5%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 433,1 (M+1).

Ejemplo 150 5-amino-N-(5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 150

45 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se hacen reaccionar el 3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de tert-butilo, el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico y el HATU, obteniéndose el compuesto 150 en forma de sólido blanco (30 mg, 32%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 7,64 -7,36 (m, 4H), 7,29 (t, J = 8,7, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 -3,31 (m, 2H), 3,13 (t, J = 15,2, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,41 (s, 2H). EM-ESI m/z = 431,1 (M+1).

Ejemplo 151 3-amino-N-(5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 151

55 Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se condensan el 3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico y se hace reaccionar el compuesto intermedio amida con el ácido 2-fluorfenilborónico en las condiciones de la reacción de Suzuki con catalizador de paladio, obteniéndose el compuesto 151 en forma de sólido blanco (32 mg, 35%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 8,06 (t, J = 7,8, 1H), 7,75 (d, J = 8,5, 1H), 7,66 -7,25 (m, 5H), 7,06 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (t, J = 10,6, 2H), 3,17 (d, J = 8,5, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,44 (s, 2H). EM-ESI m/z = 408,1 (M+1).

Ejemplo 152 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-cloropirazina-2-carboxamida 152

65 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 113 se convierte el carbamato de tert-butilo y la 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina-4-amina en el compuesto 152 en forma de sólido blanco (2,0 mg, 19%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 351,1 (M+1).

Ejemplo 154 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 154

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo de la 1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-amina se obtiene el compuesto 154 en forma de sólido blanco (33 mg, 19%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,54 -7,39 (m, 5H), 7,39 -7,28 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,8, 2H), 3,57 (d, J = 7,0, 3H), 2,14 (s, 3H). EM-ESI m/z = 426,1 (M+1).

Ejemplo 155 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 155

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo de la 1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-amina y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico se obtiene el compuesto 155 en forma de sólido blanco (33 mg, 31%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,53 (ddd, J = 16,4, 10,9, 4,9, 2H), 7,45 -7,33 (m, 4H), 7,24 (ddd, J = 22,7, 13,7, 7,7, 3H), 7,08 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). EM-ESI m/z = 402,1 (M+1).

Ejemplo 156 3-amino-N-(5-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 156

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del 3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico se obtiene el compuesto 156 en forma de sólido blanco (44 mg, 42%) en tres pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 4,7, 2H), 7,39 (dd, J = 13,1, 5,4, 1H), 7,37 -7,21 (m, 4H), 7,12 (s, 2H), 6,82 -6,60 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). EM-ESI m/z = 403,1 (M+1).

Ejemplo 157 5-amino-N-(5-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 157

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 2 y partiendo del 3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilcarbamato de tert-butilo se obtiene el compuesto 157 en forma de sólido blanco (13 mg, 7,6%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 -7,45 (m, 3H), 7,21 (dt, J = 15,5, 8,3, 3H), 6,72 -6,54 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). EM-ESI m/z = 427,1 (M+1).

Compuestos 158-388 de la fórmula I de la tabla 2Ejemplo 158 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 158

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 23 y partiendo del azepan-3-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico se obtiene el compuesto 158 en forma de sólido blanco (3,8 mg, 4%) en tres pasos. EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

Ejemplo 159 (R)-5-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 159

Con arreglo a los procesos descritos en los ejemplos 1 y 2 y partiendo del azepan-3-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el compuesto 159 en forma de sólido blanco (4,1 mg, 3%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 160 (R)-3-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 160

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 23 y partiendo del azepan-3-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico se obtiene el compuesto 160 en forma de sólido blanco (4,5 mg, 5%) en tres pasos. EM-ESI m/z = 424,1 (M+1).

Ejemplo 161 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 161

Con arreglo a los procesos descritos en los ejemplos 1 y 2 y partiendo del azepan-3-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el compuesto 161 en forma de sólido blanco (2,2 mg, 2%) en dos pasos. EM-ESI m/z = 448,1 (M+1).

Ejemplo 162 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.

Con arreglo a los procesos descritos en los ejemplos 1 y 2 y partiendo del piperazina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el compuesto 162 en forma de sólido blanco (36 mg, 20%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 7,61 -7,46 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,02 -2,91 (m, 4H), 2,82 -2,74 (m, 4H). EM-ESI m/z = 420,1 (M+1).

Ejemplo 163 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida.

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 23 y partiendo del piperazina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el compuesto 163 en forma de sólido blanco (19 mg, 21%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H), 8,25-8,06 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 13,0, 5,6 Hz, 1H), 7,31 (tt, J = 11,0, 5,6 Hz, 3H), 7,08 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,19-3,02 (m, 4H), 2,92 (s, 4H). EM-ESI m/z = 396,1 (M+1).

Ejemplo 164 N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida.

Con arreglo a los procesos descritos en los ejemplos 1 y 2 y partiendo del tert-butilo 1,4-diazepano-1-carboxilato se obtiene el compuesto 164 en forma de sólido blanco (36 mg, 20%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,65-7,44 (m, 3H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 2H). EM-ESI m/z = 434,1 (M+1).

Ejemplo 165 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 165

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 165: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 8,0 Hz 3H); EM (ESI) m/z: 350 [M+H⁺].

Ejemplo 168 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1H-pirrol-3,4-c)piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 168

Con arreglo a los procesos descritos en los ejemplos 1 y 2 y partiendo del hexahidro-1H-pirrol-3,4-c)piridina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo se obtiene el compuesto 168 en forma de sólido blanco (34 mg, 31%) en dos pasos. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 2,90-2,68 (m, 4H), 2,30 (s, 2H), 1,59 (d, J = 5,3 Hz, 2H). EM-ESI m/z = 460,1 (M+1).

Ejemplo 169 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 169

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2-fluorfenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 169: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,86 (s, 1H), 8,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 13,5, 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H); EM (ESI) m/z: 318 [M+H⁺].

Ejemplo 170 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 170

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2-fluorfenil)-4-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 170: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,04 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,75 (dd, J = 11,9, 3,9 Hz, 2H); EM (ESI) m/z: 387 [M+H⁺].

Ejemplo 172 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 172

Con arreglo a los procesos del ejemplo 116 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 172: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,26-4,10 (m, 1H), 3,11 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 405 [M+H⁺].

Ejemplo 173 5-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 173

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2-fluorfenil)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 173: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,91 (s, 1H), 8,41 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 13,0, 7,0 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 8,0 Hz 3H); EM (ESI) m/z: 332 [M+H⁺].

Ejemplo 174 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 174

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2-fluorfenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 174: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,90 (s, 1H), 8,41 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 13,6, 6,7 Hz, 2H), 4,47 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 346 [M+H⁺].

Ejemplo 175 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 175

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 175: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 -7,51 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz 2H), 4,44 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 6H); EM (ESI) m/z: 364 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 176

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 176: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 -7,49 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 17,9, 7,4 Hz, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,14 (tt, J = 17,7, 8,8 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H); EM (ESI) m/z: 391 $[M+H]^+$.

Ejemplo 177 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 177

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2-fluorfenil)-4-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 177: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,91 (s, 1H), 8,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,06 -2,97 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 11,4, 4,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 15,8, 9,3 Hz, 1H), 2,24 -2,10 (m, 1H), 1,98 (td, J = 12,7, 5,2 Hz, 1H); EM (ESI) m/z: 373 $[M+H]^+$.

Ejemplo 178 5-amino-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 178

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 y representados en el esquema 5 se convierte el 4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi) 2-(2-fluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 178: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,89 (s, 1H), 8,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (s, 3H), 7,36 (dd, J = 13,6, 6,1 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,54 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 0,36 (q, J = 4,8 Hz, 2H); EM (ESI) m/z: 358 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179 5-amino-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 179

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 4-(1-(ciclo-propilmetil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi) 2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 179: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 -1,12 (m, 1H), 0,52 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 0,34 (q, J = 4,7 Hz, 2H); EM (ESI) m/z: 376 $[M+H]^+$.

Ejemplo 180 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 180

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el (R)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 180: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 -7,52 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,74 -2,64 (m, 1H), 2,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 -1,75 (m, 1H), 1,69 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H); EM (ESI) m/z: 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 182 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 182

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el (S)-2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 182: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (dt, J = 13,7, 5, Hz, 1H), 7,52 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,73 -2,63 (m, 1H), 2,43 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,69 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,55 -1,39 (m, 1H); EM (ESI) m/z: 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 183 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 183

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en la figura 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 183: RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 7,60 -7,53 (m, 1H), 7,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,53 -2,16 (s, 6H); EM (ESI) m/z: 393 $[M+H]^+$.

Ejemplo 184 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 184

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en la figura 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1,5-dimetil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 184: RMN H^1 (400 MHz, DMSO)

δ 8,84 (s, 1H), 7,54 -7,51(m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); EM (ESI) m/z: 350 [M+H⁺].

Ejemplo 185 N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 185

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 185: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,31 (d, J=2,5 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,35-8,36 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,02-3,11 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,35-1,37 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 396 [M+H⁺].

Ejemplo 186 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)tiazol-4-carboxamida 186

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 186: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 7,60 -7,50 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,33 -7,20 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,02 -1,93 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 377 [M+H⁺].

Ejemplo 189 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 189

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 189: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,25 -3,11 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,86 (t, J =10,3 Hz, 2H), 1,73 -1,47 (m, 4H); EM (ESI) m/z: 449 [M+H⁺].

Ejemplo 190 (R)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 190

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 190: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,28-9,30 (m, 2H), 8,24-8,27 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 1H); EM (ESI) m/z: 396 [M+H⁺].

Ejemplo 191 (S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 191

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 191: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,28-9,30 (m, 2H), 8,24-8,27 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 1H); EM (ESI) m/z: 396 [M+H⁺].

Ejemplo 192 N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 192

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 192: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 4,13-4,34 (m, 3H), 3,46-3,47 (m, 2H), 3,36-3,37 (m, 2H), 2,98-3,01 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,57-1,58 (m, 1H), 1,23-1,26 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 410 [M+H⁺].

Ejemplo 193 N-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 193

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 193: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,27-9,29 (m, 2H), 8,24-8,25 (m, 1H), 7,60-7,61 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 4H), 2,79 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,38-1,54 (m, 5H); EM (ESI) m/z: 424 [M+H⁺].

Ejemplo 194 N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 194

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 194: RMN H¹ (CD₃OD, 500 MHz) δ 9,27 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,37 (m, 4H), 3,30-3,92 (m, 4H), 1,79 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 396 (M+1).

Ejemplo 197 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 197

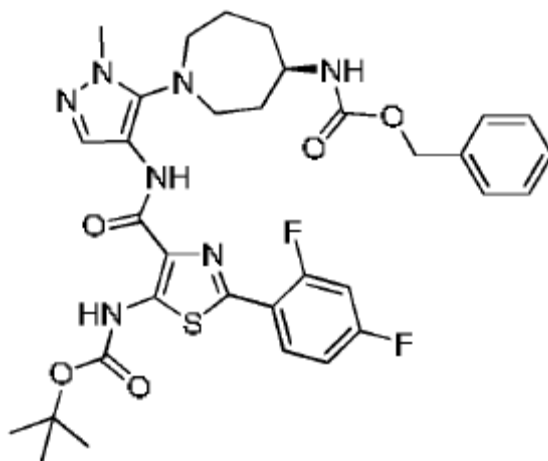
Con arreglo a los procesos del ejemplo 200 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 197: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,35-7,51 (m, 6H), 3,65(s, 3H), 3,04-3,15 (m, 5H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 430 [M+H⁺].

Ejemplo 198 N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-fluorfenil)nicotinamida 198

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(2-fluorfenil)-nicotínico en el compuesto 198: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,57-3,64 (m, 3H), 3,00-3,07 (m, 2H), 2,96-2,98 (m, 2H), 2,61-2,63 (m, 1H), 1,73-1,75 (m, 2H), 1,33-1,35 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 200 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,4-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 200

Paso 1: obtención del [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2,4-difluor-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo



En un vial de microondas se introducen el ((R)-1-(4-[(2-bromo-5-tert-butoxicarbonilamino-tiazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il)-carbamato de bencilo (78,2 mg, 0,12 mmoles), el 2-(2,4-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (101,3 mg, 0,42 mmoles, 3,5 eq.), el carbonato de cesio (196,4 mg, 0,60 mmoles, 5,0 eq.), el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II), formando complejo con diclorometano (1:1) (29,5 mg, 0,036 mmoles, 0,30 eq.) y la N,N-dimetilformamida anhidra (3,5 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante con N_2 durante 10 minutos y se somete a la irradiación del microondas a 100 °C durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml) y se filtra a través de un lecho de Celite. Se lava el líquido filtrado con salmuera al 50% en agua, agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo del 40 al 100% en heptano, obteniéndose 46,4 mg (56,5%) del producto deseado en forma de sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,14 -8,04 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,31 (s, 5H), 7,03 -6,87 (m, 2H), 5,11 -5,00 (s, 2H), 4,84 -4,74 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,35 -3,24 (m, 2H), 3,23 -3,11 (m, 2H), 2,18 -2,03 (m, 2H), 1,97 -1,65 (m, 4H), 1,53 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 682,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: obtención del compuesto epigrafiado [5-((R)-4-amino-azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-2-(2,4-difluor-fenil)-tiazol-4-carboxílico

En atmósfera de N_2 a una mezcla agitada del [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2,4-difluor-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo (46,0 mg, 0,067 mmoles) y DCM anhidro (4,0 ml) se le añade por goteo a -10°C tribromuro de boro 1,0 M en DCM (0,22 ml, 0,22 mmoles, 3,3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas y después se enfría a -20 °C. Se añade por goteo más cantidad de tribromuro de boro 1,0 M en DCM (0,11 ml, 0,11 mmoles, 1,65 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa sat. de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 200 (12,7 mg, 42,1 %) en forma de sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 15,5, 8,8 Hz, 1H), 7,47 -7,36 (m, 4H), 7,29 (dd, J = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,26 -3,14 (m, 3H), 3,14 -3,05 (m, 3H), 2,03 -1,89 (m, 2H), 1,88 -1,77 (m, 1H), 1,76 -1,56 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

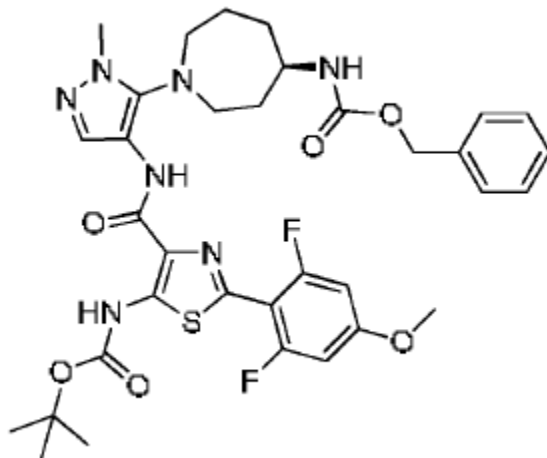
Ejemplo 201 5-amino-N-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 201

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 201: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H),

7,52-7,55 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,99-3,04 (m, 4H), 2,77-2,78 (m, 2H), 1,69-1,71 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 3H), 1,21-1,27 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 202 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida 202

Paso 1: obtención del [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo



Con arreglo al proceso descrito en el ejemplo 258, paso 1, y empleando el 2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del 2-(2,4-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se obtiene el [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxi-carbonilamino-2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo en un rendimiento del 11,9%. EM (ESI) m/z: 712,4 [M+H]⁺.

Paso 2: en atmósfera de N₂ se agita a 100°C durante 4 horas una mezcla heterogénea de [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo (14,5 mg, 0,02 mmoles) y HCl acuoso 2M (5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante homogénea resultante a t. amb. y se elimina el disolvente agua por destilación azeotrópica con tolueno. Se disuelve de nuevo el material en bruto en una mezcla 9:1 v/v de DMF:MeOH (1 ml) y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 202 (9,2 mg, 94,3%) en forma de sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (ancha s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,20-3,04 (m, 6H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 479,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 203 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(N-metilacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 203

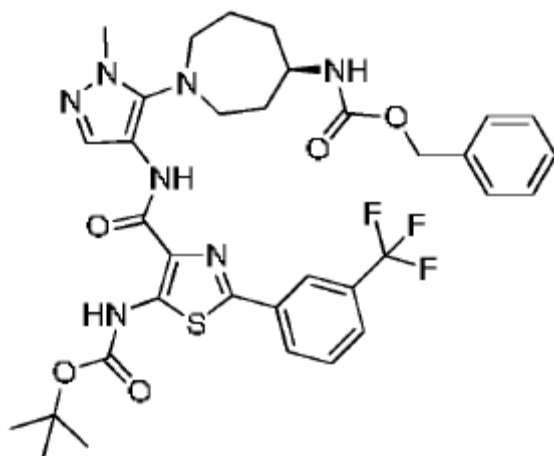
Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 203: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,70 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 2H), 3,66-3,67 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,90-1,96 (m, 3H), 1,73-1,86 (m, 5 H); EM (ESI) m/z: 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 204 5-amino-N-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 204

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-ilcarbamato)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 204: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,28 (t, J=8 Hz, 2H); EM (ESI) m/z: 372 [M+H]⁺.

Ejemplo 205 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida 205

Paso 1: obtención del [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(3-trifluormetil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo



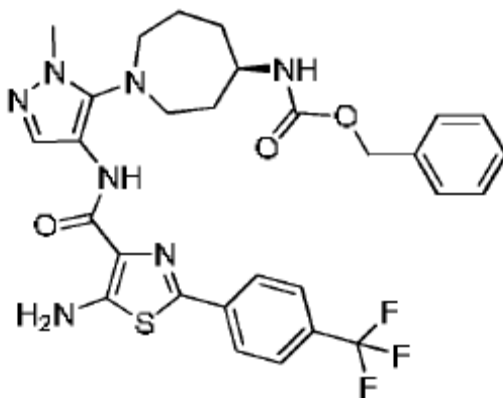
En un vial de microondas se introducen el ((R)-1-4-[(2-bromo-5-tert-butoxicarbonilamino-tiazol-4-carbonil)-amino]2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il)-carbamato de bencilo (100,0 mg, 0,154 mmoles), el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,2-dioxaborolano (209,7 mg, 0,77 mmoles, 5,0 eq.), el carbonato sódico (49,0 mg, 0,46 mmoles, 3,0 eq.), el acetato potásico (45,4 mg, 0,46 mmoles, 3,0 eq.), el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II), formando complejo con el diclorometano (1:1) (25,2 mg, 0,03, mmoles, 0,20 eq.), el ACN (9,0 ml) y agua (1,9 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante con N₂ durante 10 minutos y se somete a irradiación en el microondas a 100°C durante 40 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml) y se filtra a través de un lecho de Celite. Se lava el líquido filtrado con salmuera al 50% en agua, agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo del 50 al 100% en heptano, obteniéndose 73,5 mg (66,8%) del producto deseado en forma de aceite. EM (ESI) m/z: 714,4 [M+H]⁺.

Paso 2: obtención del compuesto epigrafiado (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida

Con arreglo al proceso del ejemplo 202, paso 2, y empleando el [(R)-1-4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo en lugar del [(R)-1-(4-[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-amino)-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo se obtiene el compuesto 205 en un rendimiento del 64,4% en forma de sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 -7,66 (m, 2H), 7,53 (ancha s, 2H), 7,42 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 -3,10 (m, 7H), 1,99 -1,78 (m, 3H), 1,73 -1,55 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 480,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 206 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida 206

Paso 1: obtención del (R)-1-(4-(5-amino-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo



Con arreglo al proceso descrito en el ejemplo 205, paso 1, y empleando el 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-trifluorometilfenil)-1,3,2-dioxaborolano en lugar del 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,2-dioxaborolano se obtiene el (R)-1-(4-(5-amino-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en un rendimiento del 67,0%. EM (ESI) m/z: 614,3 [M+H]⁺.

Paso 2: obtención del compuesto epigrafiado (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida

Con arreglo al proceso descrito en el ejemplo 200, paso 2, y empleando el (R)-1-(4-(5-amino-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en lugar del [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2,4-difluorfenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidroazepin-4-il]-carbamato de bencilo se obtiene el compuesto 206 en un rendimiento del 25,2%. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (ancha s, 2H), 7,42 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60-3,05 (m, 7H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 480,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 208 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(N-metilacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 208

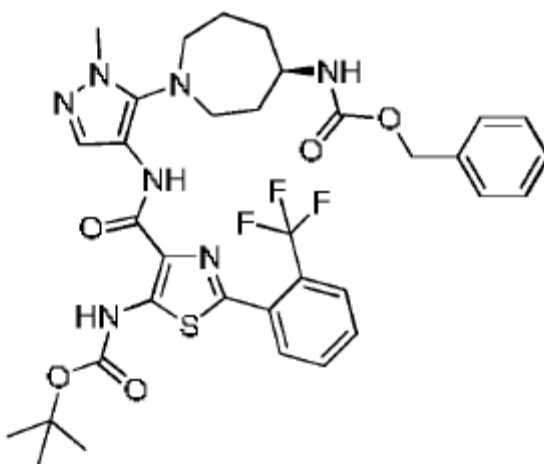
Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 208: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,70 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 2H), 3,66-3,67 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,90-1,96 (m, 3H), 1,73-1,86 (m, 5 H); EM (ESI) m/z: 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 209 5-amino-N-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 209

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoyl)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 209: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H); EM (ESI) m/z: 365 [M+H]⁺.

Ejemplo 210 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida 210

Paso 1: obtención del [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2-trifluorometilfenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidroazepin-4-il]-carbamato de bencilo



En un vial de microondas se introducen el ((R)-1-(4-[[2-bromo-5-tert-butoxicarbonilamino-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidroazepin-4-il)-carbamato de bencilo (132,7 mg, 0,205 mmoles), el 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-trifluorometilfenil)-1,3,2-dioxaborolano (278,3 mg, 1,02 mmoles, 5,0 eq.), el carbonato sódico (65,0 mg, 0,61 mmoles, 3,0 eq.), el acetato potásico (60,2 mg, 0,61 mmoles, 3,0 eq.), el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II), formando complejo con diclorometano (1:1) (33,4 mg, 0,041 mmoles, 0,20 eq.), el ACN (10 ml) y agua (2,5 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante con N₂ durante 10 minutos y se somete a la irradiación en el microondas a 100 °C durante 40 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml) y se filtra a través de un lecho de Celite. Se lava el líquido filtrado con salmuera al 50% en agua, agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo del 50 al 100% en heptano, obteniéndose 83,9 mg (57,4%) del producto deseado en forma de espuma. EM (ESI) m/z: 714,4 [M+H]⁺.

Paso 2: obtención del compuesto epigrafiado (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida

En atmósfera de N₂ se agita a 120 °C durante 16 horas una mezcla heterogénea del [(R)-1-(4-[[5-tert-butoxicarbonilamino-2-(2-trifluormetilfenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il]-carbamato de bencilo (83,9 mg, 0,117 mmoles), el 1,4-dioxano (1,0 ml) y HCl acuoso 2M (10 ml). A la mezcla reaccionante homogénea resultante se le añade lentamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 210 (33,4 mg, 59,2%) en forma de sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 8,1 Hz, 3,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (ancha s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,02 -2,90 (m, 1H), 1,89 -1,73 (m, 3H), 1,64 -1,44 (m, 3H); 2 protones ocultos ("sepultados") en el pico del agua; EM (ESI) m/z: 480,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 211 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-4-metilfenil)tiazol-4-carboxamida 211

Con arreglo a los procesos del ejemplo 210 y representados en el esquema 3, empleando el ((R)-1-{4-[(2-bromo-5-tert-butoxicarbonilamino-tiazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il)-perhidro-azepin-4-il}-carbamato de bencilo y el ácido 2-fluor-4-metil-fenilborónico como materiales de partida se obtiene el compuesto 211 en un rendimiento del 20,5% en dos pasos: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,14 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (ancha s, 2H), 7,22 -7,14 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,45 -3,05 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,98 -1,78 (m, 3H), 1,72 -1,54 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 444,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 212 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-(2-fluorfenil)picolinamida 212

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 212. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 -7,55 (m, 2H), 7,50 -7,34 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,18 -2,99 (m, 5H), 2,91 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,85 -1,62 (m, 3H), 1,61 -1,34 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 427,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 214 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 214

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 214: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 9,71 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 -7,52 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 14,1, 7,4 Hz, 2H), 2,41 -2,31 (m, 4H), 1,52 -1,43 (m, 4H), 1,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H); EM (ESI) m/z: 433 [M+H]⁺.

Ejemplo 215 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 215

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 215: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 9,71 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 -7,52 (m, 1H), 7,51 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 -3,51 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,42 -2,35 (m, 4H); EM (ESI) m/z: 435 [M+H]⁺.

Ejemplo 216 (R)-5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 216

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 216: RMN H¹ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,73 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 4H), 7,27 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,93-3,08 (m, 3H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 1,64-1,82 (m, 3H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,25-1,36 (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 1H); EM (ESI) m/z: 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 217 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(2-(pirrolidin-2-il)etilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 217

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 217: RMN H¹ (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 3,75(s, 3H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,03-3,07 (m, 1H), 2,89-2,94 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,83-1,86 (d, 15Hz, 1H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,38-1,46 (m, 1H); EM (ESI) m/z: 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 218 5-amino-N-(5-(azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 218

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 se convierte el 4-(5-(azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 218: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, J = 27,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,33-7,20 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,12 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 1,66 (s, 8H); EM (ESI) m/z: 433,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 219 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 219

Con arreglo a los procesos del ejemplo 210 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 219: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 4H), 2,95-2,96 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 4H), 1,43-1,52 (m, 4H); EM (ESI) m/z: 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 220 (S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida 220

Con arreglo a los procesos del ejemplo 210 se convierte el ácido 6-(2-fluorfenil)-pirazina-2-carboxílico en el compuesto 220: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 4H), 2,95-2,96 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 4H), 1,43-1,52 (m, 4H); EM (ESI) m/z: 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 221 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(2-(pirrolidin-2-il)etilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 221

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 221: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,03-3,07 (m, 1H), 2,89-2,94 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,83-1,86 (d, 15Hz, 1H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,38-1,46 (m, 1H); EM (ESI) m/z: 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 222 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 222

Con arreglo a los procesos del ejemplo 210 y representados en el esquema 3, empleando el ((R)-1-{4-[(2-bromo-5-tert-butoxicarbonilamino-tiazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-2H-pirazol-3-il}-perhidro-azepin-4-il)-carbamato de bencilo y el 2-(4-ciclopropil-2-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como materiales de partida se obtiene el compuesto 222 en un rendimiento del 37,8% en dos pasos: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,10 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,06 (dd, J = 19,7, 10,7Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21-2,99 (m, 5H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,65-1,47 (m, 3H), 1,06-0,99 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H); EM (ESI) m/z: 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 223 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-5-metilfenil)tiazol-4-carboxamida 223

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 223: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,19-3,04 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,84 (m, 3H), 1,56 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 444,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 224 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 224

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 224: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 7,57 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 2,68 (s, 6H), 1,80-2,11 (m, 6H); EM (ESI) m/z: 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 225 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 225

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 225: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 7,57 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 3H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,11-1,80 (m, 6H); EM (ESI) m/z: 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 226 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 226

Con arreglo a los procesos del ejemplo 200 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,5-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 226: RMN H^1 (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,11-8,12 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,27-7,29 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,95-3,01 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 3H), 1,39-1,58 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 227 (R)-N-(5-(4-acetamidoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 227

En un vial de 40 ml se introducen el (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (220 mg, 0,32 mmoles, obtenido con arreglo al ejemplo 140, paso 1), el 1,4-ciclohexadieno (0,18 ml, 1,94 mmoles) y etanol (12 ml). Se sella el vial. Se añade Pd al 10 % sobre C (35,0 mg, 0,033 mmoles) y se purga el vial de reacción con nitrógeno y vacío, tres veces. En atmósfera de nitrógeno se agita la mezcla reaccionante a 95 °C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite y se enjuaga a fondo con metanol. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto, el (R)-4-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (180 mg, 84%).

En un matraz de 50 ml y fondo redondo se introducen el producto anterior (148 mg, 0,27 mmoles), ácido acético (0,02 ml, 0,35 mmoles) y el HATU (0,308 mg, 0,81 mmoles). Se añaden el cloruro de metileno (6 ml) y la diisopropil-etilamina (0,33 ml, 1,89 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se comprueba que la reacción ha finalizado según análisis por CL-EM. Se elimina el disolvente por destilación y se purifica el material en bruto por cromatografía flash, metanol (con un 1% de hidróxido amónico) del 0% al 10% en cloruro de metileno, obteniéndose el (R)-4-(5-(4-acetamidoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (17 mg, 11%).

Se agita a temperatura ambiente durante una noche el producto anterior (17 mg, 0,03 mmoles) con HCl 4,0M en dioxano. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente por destilación y se basifica el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo 3x. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 227 (5,9 mg, 42%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 19,7 Hz, 4H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,14 (m, 5H), 1,96 -1,79 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,72 -1,51 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 490,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 228 5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 228

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 228: RMN H^1 (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,73 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 4H), 7,27 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,93-3,08 (m, 3H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 1,64-1,82 (m, 3H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,28-1,42 (m, 2H), 0,96-1,08 (m, 1H); EM (ESI) m/z: 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 229 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-fenilpicolinamida 229

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el (R)-1-(4-(5-fluor-6-fenilpicolinamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo. En un vial sellado de 40 ml se introducen el (R)-1-(4-(5-fluor-6-fenilpicolinamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo (62 mg, 0,11 mmoles), el 1,4-ciclohexadieno (0,11 ml, 1,14 mmoles) y etanol (7 ml). Se añade el Pd al 10 % sobre C (18,2 mg, 0,017 mmoles) y se purga el vial de la reacción con nitrógeno y vacío, tres veces. En atmósfera de nitrógeno se agita la mezcla reaccionante a 95 °C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite y se enjuaga a fondo con metanol. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 229. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 -7,98 (m, 4H), 7,68 -7,48 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,25 -3,03 (m, 5H), 2,02 -1,75 (m, 3H), 1,74 -1,51 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 234 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-ciclopentil-5-fluorpicolinamida 234

Con arreglo a los procesos del ejemplo 229 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 234. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,54 (br, 1H), 8,00 (dd, J = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 7,88 -7,80 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,22 -3,09 (m, 4H), 3,05-2,095 (m, 1H), 2,12 1,45 (m, 14H). EM (ESI) m/z: 401,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 235 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(dimetilcarbamatoil)-2-fluorfenil)-5-fluorpicolinamida 235

Con arreglo a los procesos del ejemplo 229 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 235. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,2, 4,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,19-3,04 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 2,93-2,84 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 498,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 236 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-ciclopentenil-5-fluoropicolinamida 236

Con arreglo a los procesos del ejemplo 229 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 236. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,22-3,07 (m, 6H), 3,07-2,92 (m, 4H), 2,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,90-1,41 (m, 13H). EM (ESI) m/z: 399,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 237 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluormetil)picolinamida 237

Con arreglo a los procesos del ejemplo 229 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 237. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,21-2,94 (m, 6H), 1,89-1,68 (m, 3H), 1,63-1,44 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 383,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 238 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2,6-difluorfenil)-5-fluoropicolinamida

Con arreglo a los procesos del ejemplo 229 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 238. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 15,1, 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,17-2,99 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,59-1,33 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 445,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241 5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 241

Se deja en reposo a temperatura ambiente durante 40 horas una solución del 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (0,17 g, 0,26 mmoles) en HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se disuelve el residuo en MeOH acuoso del 50% (20 ml). Se añade el K_2CO_3 (1,22 g, 8,84 mmoles) y se calienta la mezcla a 60 °C durante 3 horas. Se deja enfriar la mezcla, se concentra hasta aproximadamente 5 ml y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se pasan por un cartucho de separación de fases y se elimina el disolvente a presión reducida. Por purificación del residuo mediante el paso a través de una columna de SCX, lavando con DCM y MeOH y eluyendo con amoníaco 1 N en MeOH se obtiene el compuesto 241 en forma de sólido de color crema (118 mg, 99%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,29-3,12 (m, 5H), 2,02-1,88 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H). RNH_2 no se observa. CL-EM (ES+) m/z 462,0 (M+1).

Ejemplo 252 5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 252

Se obtiene el 2-(1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)etilcarbamato de tert-butilo con arreglo al ejemplo 2. Empleando esta amina se obtiene el compuesto 252 con arreglo al ejemplo 140. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (br, 1H), 7,61-7,38 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,87 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 448,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 253 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-5-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida 253

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 253. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (br, 1H), 8,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,86-7,74 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,51 (br, 2H), 7,44 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23-3,04 (m, 4H), 3,00-2,93 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,67-1,42 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 498,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 254 N-(5-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 254

Se obtiene la 5-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-amina con arreglo al ejemplo 2. Empleando esta amina, se obtiene el compuesto 254 con arreglo al ejemplo 140. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,32-7,18 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H). EM (ESI) m/z: 432,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 266 (E)-5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohepteniltiazol-4-carboxamida 266

Con arreglo al proceso del ejemplo 337 y partiendo del 4-(5-(4-(butiloxicarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo y 1-cicloheptenilboronato de pinacol se obtiene el compuesto 266 en forma de sólido marrón pálido (25 mg, 28%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,38 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,08-2,94 (m, 4H), 2,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,56-1,49 (m, 4H), 1,33-1,11 (m, 3H). CL-EM (ES+) m/z 430 (M+1).

Ejemplo 277 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)tiazol-4-carboxamida 277

Con arreglo al proceso del ejemplo 337 y partiendo del 4-(5-(4-(butiloxicarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 2,5-diclorobencenoborónico se obtiene el compuesto 277 en forma de sólido blanco mate (19 mg, 19%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,39 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,24-3,11 (m, 4H), 2,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,36 (qd, J = 11,9, 4,4 Hz, 2H). CL-EM (ES+) m/z 464 (M+1).

Ejemplo 278 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida 278

Se desgasifica por burbujeo suave de nitrógeno durante 15 min a través de una mezcla de 4-(5-(4-(butiloxicarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (0,123 g, 0,20 mmoles), Na_2CO_3 (42 mg, 0,40 mmoles), ácido 4-hidroxi-2-(trifluormetil)bencenoborónico (66 mg, 0,32 mmoles), DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añade el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (16 mg, 0,02 mmoles) y se desgasifica la mezcla durante 10 min más, a continuación se calienta en el microondas a 130 °C durante 40 min. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano). Se disuelve el compuesto intermedio aislado en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 278 en forma de sólido marrón pálido (48 mg, 48%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 4H), 2,71 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 2H). CL-EM (ES+) m/z 496 (M+1).

Ejemplo 280 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida 280

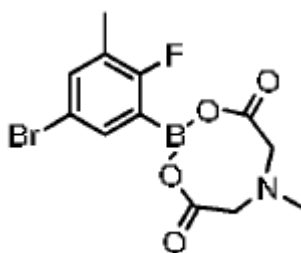
Con arreglo al proceso del ejemplo 337 y partiendo del 4-(5-(4-(butiloxicarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 4-metoxi-2-(trifluormetil)bencenoborónico se obtiene el compuesto 280 en forma de sólido marrón (56 mg, 54%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,19-3,06 (m, 4H), 2,62 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,37 (qd, J = 11,7, 4,9 Hz, 2H). CL-EM (ES+) m/z 510 (M+1).

Ejemplo 287 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 287

A una solución del 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (57 mg, 0,1 mmoles) en MeOH (2 ml) se le añade HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra a presión reducida. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto 287 en forma de sólido blanco (29 mg, 63%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,32 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H). CL-EM (ES+) m/z 455,0 (M+1).

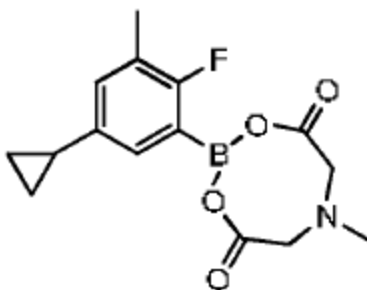
Ejemplo 291 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)tiazol-4-carboxamida 291

Paso 1: 2-(5-bromo-2-fluor-3-metilfenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona



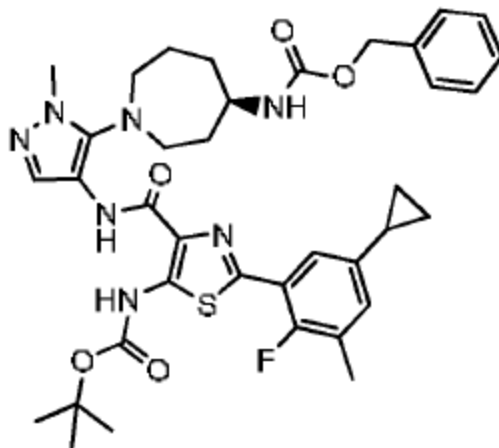
En un matraz de 50 ml y fondo redondo, equipado con una varilla agitadora, se introducen el ácido 5-bromo-2-fluor-3-metilfenilborónico (1,0 g, 4,3 mmoles), el ácido N-metiliminodiacético (0,76 g, 5,2 mmoles), tolueno (8 ml) y DMSO (2 ml). Se ensambla el matraz en una trampa Dean-Stark y sobre la trampa Dean-Stark se ajusta un condensador de reflujo. Se calienta la mezcla a reflujo con eliminación azeotrópica del agua durante 4,5 horas. Se concentra la solución con vacío. Se absorbe el residuo sobre Celite con vacío de una suspensión en acetona y se somete el polvo resultante a cromatografía flash Isco eluyendo con acetonitrilo del 0 al 70% en éter, obteniéndose la 2-(5-bromo-2-fluor-3-metilfenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (1,26 g, 86%).

Paso 2: 2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona



En un matraz de reacción de microondas equipado con una varilla agitadora se introducen la 2-(5-bromo-2-fluor-3-metilfenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (300 mg, 0,9 mmoles), el ácido ciclopropilborónico (220 mg, 2,6 mmoles), acetato de paladio (14 mg, 0,06 mmoles), S-Phos (50 mg, 0,12 mmoles) y fosfato potásico (560 mg, 2,6 mmoles). Se añade tolueno desgasificado (15 ml). Se calienta la mezcla reaccionante por microondas a 120 °C durante 15 min. El análisis CL-EM indica que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla con acetonitrilo, se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con una cantidad copiosa de acetonitrilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se absorbe el residuo sobre Celite de una solución en acetona. Se somete el polvo resultante a cromatografía flash Isco eluyendo con acetonitrilo del 0 al 70% en éter, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, la 2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (167 mg, 60%).

Paso 3: (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)-2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



En un matraz de reacción de microondas se disuelven el (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (130 mg, 0,2 mmoles), la 2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (167 mg, 0,55 mmoles), el S-Phos (13,2 mg, 0,032 mmoles) y el acetato de

paladio (3,6 mg, 0,016 mmoles) en 1,4-dioxano (4,0 ml). Se cierra el tapón y se purga el contenido del matraz de reacción con nitrógeno y vacío, tres veces. Se añade el fosfato potásico (acuoso 3,0M, 0,27 ml, 0,81 mmoles, desgasificado antes del uso), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min y después se calienta por microondas a 120 °C durante 20 min. Se diluye la mezcla con metanol, se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con una cantidad copiosa de cloruro de metileno. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica por cromatografía flash (Isco Co.), eluyendo con metanol del 0 al 5% en cloruro de metileno, obteniéndose el (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)-2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (82 mg, 57%).

Paso 4: en un matraz de 25 ml y fondo redondo se introducen el (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)-2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (82 mg, 0,11 mmoles), el cloruro de metileno (4 ml) y una solución 1M de tribromuro de boro en CH₂Cl₂ (0,46 ml, 0,46 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente por destilación y se basifica el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo 3x. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 291 (2,8 mg, 5%). EM (ESI) m/z: 484,2 [M+H⁺].

Ejemplo 292 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopicolinamida 292

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 292. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,20 -3,03 (m, 5H), 1,95 -1,76 (m, 3H), 1,73 -1,48 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 393,1/395,1 [M+H⁺].

Ejemplo 293 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida 293

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 293. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,21 -8,07 (m, 3H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 -7,51 (m, 1H), 7,47 -7,32 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,21 -3,04 (m, 5H), 2,96 (td, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,79 (ddd, J = 24,4, 13,7, 5,6 Hz, 4H), 1,66 -1,39 (m, 4H). EM (ESI) m/z: 409,2 [M+H⁺].

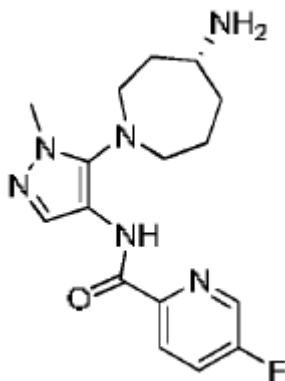
Ejemplo 297 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-fluor-2-hidroxifenil)tiazol-4-carboxamida 297

Con arreglo al proceso del ejemplo 278 y partiendo del 4-(5-(4-(butiloxicarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamatoil)-2-bromotiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido 5-fluor-2-hidroxifenilborónico se obtiene el compuesto 297 en forma de sólido blanco mate (18 mg, 20%). RMN H¹ (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,64 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,96 (td, J = 4,8, 3,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,27-3,12 (m, 4H), 2,66 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,69-1,42 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H). CL-EM (ES⁺) m/z 446 (M+1).

Ejemplo 302 (R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 302

Con arreglo a los procesos del ejemplo 229 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 302. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 9,74 (br, 1H), 7,84 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (br, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,20 -2,93 (m, 5H), 1,88 -1,75 (m, 3H), 1,70 -1,41 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 330,2 [M+H⁺].

Ejemplo 303 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluorpicolinamida 303



Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il-carbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 303. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 7,94 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,20 -2,96 (m, 6H), 1,92 -1,70 (m, 3H), 1,64 -1,42 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 333,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 308 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-bromo-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 308

Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il-carbamato de bencilo del ejemplo 16 y el producto del ejemplo 27, el ácido 2-(5-bromo-2-fluorfenil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico, en el compuesto 308. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 7,66 -7,55 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 11,2, 8,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,21 -2,93 (m, 7H), 1,84 (dd, J = 8,2, 3,6 Hz, 3H), 1,72 -1,39 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 508,1/510,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 309 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 309

Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-il-carbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 309. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,86 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 -7,97 (m, 2H), 7,71 -7,58 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,67 (s, 5H), 3,25 -2,98 (m, 8H), 2,04 -1,51 (m, 7H). EM (ESI) m/z: 315,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 311 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 311

Con arreglo al proceso del ejemplo 241 y partiendo del (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il-carbamatoil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo se obtiene el compuesto 311 en forma de sólido de color crema (90 mg, 90%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,62 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 4H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,09-1,89 (m, 3H), 1,90-1,64 (m, 3H), 1,18-1,03 (m, 4H). CL-EM (ES+) m/z 474,0 (M+1).

Ejemplo 312 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 312

Con arreglo al proceso del ejemplo 241 y partiendo del (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropilmetil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il-carbamatoil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo se obtiene el compuesto 312 en forma de sólido de color crema (90 mg, 91%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,76-7,70 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,33-3,21 (m, 4H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,86-1,61 (m, 3H), 1,38-1,24 (m, 1H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,49-0,39 (m, 2H). CL-EM (ES+) m/z 488,0 (M+1).

Ejemplo 313 (S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 313

Con arreglo al proceso del ejemplo 241 y partiendo del (S)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il-carbamatoil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo se obtiene el compuesto 313 en forma de sólido amarillo pálido (90 mg, 85%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,71 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,32-3,17 (m, 4H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,86-1,62 (m, 3H), 1,47-1,38 (t, J = 7 Hz, 3H). CL-EM (ES+) m/z 462,0 (M+1).

Ejemplo 314 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 314

Con arreglo al proceso del ejemplo 278 y partiendo del 4-(5-(4-(butiloxycarbonilaminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il-carbamatoil)-2-bromotiazol-5-il-carbamato de tert-butilo y el ácido 5-cloro-2-fluorfenilborónico se obtiene el compuesto 314 en forma de sólido gris (29,2 mg, 31%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,34 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,27-3,11 (m, 4H), 2,63 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,38 (qd, J = 11,9, 4,4 Hz, 2H). CL-EM (ES+) m/z 480 (M+1).

Ejemplo 317 3-amino-6-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 317

Se disuelve el 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (1,62 g, 12,7 mmoles) en metanol (250 ml) y se hidrogena en el H-Cube con una presión de 60 bares de hidrógeno y 70 °C, obteniéndose la 1-metil-1H-pirazol-4-amina (1,23 g, 99%).

En un matraz de 100 ml y fondo redondo, que contiene la 1-metil-1H-pirazol-4-amina (700 mg, 7,0 mmoles), el ácido 3-amino-6-bromopicolínico (1,86 g, 8,5 mmoles) y el PyBop (4,12 g, 8,0 mmoles), se introducen el cloruro de metileno (30 ml) y la diisopropiletilamina (3,8 ml, 21,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente por destilación y se purifica el material en bruto por cromatografía flash, acetato de etilo del 0%

al 100% en heptano, obteniéndose un sólido amarillo. Se purifica una fracción del mismo por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 317. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (br, 2H), 3,81 (s, 3H). EM (ESI) m/z: 296,0/298,0 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 318 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(piperidin-1-il)fenil)picolinamida 318

En un vial de reacción de microondas se introducen el compuesto del ejemplo 317 (150 mg, 0,51 mmoles), el ácido 3-(piperidin-1-il)fenilborónico (312 mg, 1,52 mmoles), el dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (41 mg, 0,051 mmoles), una solución 1M de Na_2CO_3 (0,76 ml), una solución 1M de acetato potásico (0,76 ml) y acetonitrilo (11 ml). Se irradia la mezcla a 120 °C en el microondas durante 30 min y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra a través de Celite y se lava a fondo con cloruro de metileno. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía flash, metanol del 0 al 7% en cloruro de metileno (que lleva un 1% de hidróxido amónico). Se sigue purificando el producto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 318. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 -7,43 (m, 2H), 7,34 -7,17 (m, 2H), 7,03 -6,84 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,26 -3,18 (m, 4H), 1,73 -1,48 (m, 7H). EM (ESI) m/z: 377,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 323 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida 323

Se desgasifica por ligero burbujeo de nitrógeno durante 15 min a través de una mezcla de (R)-1-(4-(5-tert-butoxicarbonil-amino-2-bromotiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo (130 mg, 0,20 mmoles), Na_2CO_3 (42 mg, 0,40 mmoles), ácido 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilborónico (70 mg, 0,32 mmoles), DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml). Después se añade el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (16 mg, 0,020 mmoles), se desgasifica la mezcla durante 10 min más y a continuación se calienta en el microondas a 130 °C durante 35 min. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano). Se disuelve el compuesto intermedio aislado en DCM (2 ml) y se le añade una solución 1M de tribromuro de boro en DCM (0,6 ml, 0,60 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 323 en forma de sólido marrón (23 mg, 22%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,13-3,04 (m, 4H), 3,01-2,91 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,64-1,46 (m, 3H). CL-EM (ES+) m/z 510 (M+1).

Ejemplo 324 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 324

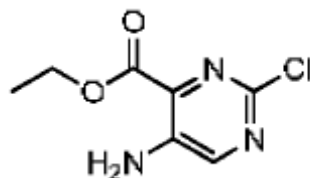
Con arreglo al proceso del ejemplo 323 y partiendo del (R)-1-(4-(5-tert-butoxicarbonil-amino-2-bromotiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo y el ácido 3-fluorfenilborónico se obtiene el compuesto 324 en forma de sólido marrón pálido (26 mg, 29%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 7,73 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 4H), 7,24 (td, J = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,24-3,02 (m, 5H), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,64-1,46 (m, 3H). CL-EM (ES+) m/z 430 (M+1).

Ejemplo 325 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-morfolinofenil)picolinamida 325

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 318 se obtiene el compuesto 325. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 7,35 -7,21 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,80 -3,69 (m, 4H), 3,25 -3,12 (m, 4H). EM (ESI) m/z: 379,2 $[M+H]^+$.

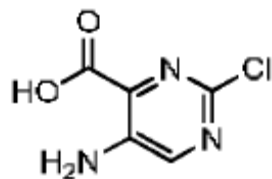
Ejemplo 326 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidina-4-carboxamida 326

Paso 1: 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo



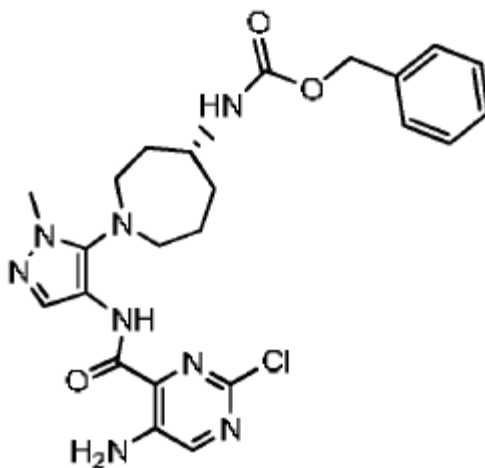
En un hidrogenador Parr se introducen el 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (2,16 g, 8,12 mmoles), Pd al 10 % sobre C (2,0 g, 0,94 mmoles), monóxido de magnesio (1,60 g, 39,7 mmoles) y 1,4-dioxano (100 ml). Se realiza la hidrogenación a temperatura ambiente con una presión de 50-60 psi durante 2 días, con seguimiento por CL-EM. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con metanol. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo del 50 al 100% en heptano, obteniéndose el 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,90 g, 55%).

Paso 2: ácido 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico



Se disuelve el 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,90 g, 4,0 mmoles) en THF (22 ml). Se le añaden agua (8 ml) y una solución 1M de hidróxido de litio (11 ml, 11 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se acidifica la mezcla reaccionante hasta pH 6 con HCl 6N (1,15 ml) y se concentra con vacío para eliminar el disolvente orgánico. Se recoge el sólido por filtración y se lava con agua, obteniéndose el ácido 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico en forma de sólido amarillo (434 mg, 60%).

Paso 3: (R)-1-(4-(5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo



Con arreglo al proceso del ejemplo 140 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 y el ácido 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico en el (R)-1-(4-(5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo.

Paso 4: en un vial sellado de 40 ml se introducen el (R)-1-(4-(5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo (140 mg, 0,28 mmoles), el 1,4-ciclohexadieno (0,16 ml, 1,68 mmoles) y etanol (12 ml). Se añade el Pd al 10 % sobre C (30 mg, 0,028 mmoles) y se purga el vial de la reacción con nitrógeno y vacío, tres veces. En atmósfera de nitrógeno se agita la mezcla reaccionante a 95 °C durante 2 horas. El análisis CL-EM indica que el producto principal es el compuesto desclorado. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite y se enjuaga a fondo con metanol. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 326. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,88 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,19 -2,89 (m, 9H), 1,93 -1,69 (m, 4H), 1,69 -1,41 (m, 4H). EM (ESI) m/z: 331,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 327 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(metilamino)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 327

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 327: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,26 (t, 8,5Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,10 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 3H), 1,57 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 328 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(metilamino)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 328

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el ácido 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico en el compuesto 328: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,27 (t, 8,5Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 3H), 1,60 (m, 3H); EM (ESI) m/z: 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 329 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)picolinamida 329

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 318 se obtiene el compuesto 329. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 -7,18 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 1,98 (t, J = 6,4 Hz, 4H). EM (ESI) m/z: 363,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 330 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)pirimidina-4-carboxamida 330

Con arreglo al proceso del ejemplo 326 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el (R)-1-(4-(5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo. Con arreglo al proceso del ejemplo 229 se convierte el (R)-1-(4-(5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en el compuesto 330. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,07 (td, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 -7,39 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 14,1, 7,3 Hz, 2H), 7,07 (br, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,20 -3,06 (m, 4H), 3,03 -2,89 (m, 1H), 1,89 -1,72 (m, 3H), 1,70 -1,42 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 425,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 331 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(piperazin-1-il)fenil)picolinamida 331

Se obtiene el 4-(3-(5-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato)piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 318 y se trata con HCl 4M en dioxano a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto 331, purificado por HPLC en fase inversa. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,34 -7,18 (m, 2H), 6,92 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,20 -3,06 (m, 4H), 2,93 -2,79 (m, 4H). EM (ESI) m/z: 378,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 336 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 336

Con arreglo al proceso del ejemplo 241 y partiendo del (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)-azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene, después de la HPLC preparativa, el compuesto 336 en forma de sólido de color crema (31 mg, 30%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,69 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,30-3,16 (m, 4H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,83-1,61 (m, 3H), 1,44-1,35 (m, 3H). CL-EM (ES+) m/z 462,0 (M+1).

Ejemplo 337 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopenteniltiazol-4-carboxamida 337

Con arreglo al proceso del ejemplo 350 y partiendo del (R)-2-bromo-4-(1-metil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)-azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido ciclopent-1-eno-1-borónico se obtiene el compuesto 337 en forma de sólido anaranjado (8 mg, 14%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,48 (s, 1H), 6,13 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 3H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,03-1,81 (m, 6H), 1,73-1,58 (m, 3H). CL-EM (ES+) m/z 402 (M+1).

Ejemplo 338 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexeniltiazol-4-carboxamida 338

Con arreglo al proceso del ejemplo 350 y partiendo del (R)-2-bromo-4-(1-metil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)-azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo y el ácido ciclohex-1-eno-1-borónico se obtiene el compuesto 338 en forma de sólido blanco (17,1 mg, 33%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,58 (s, 1H), 6,31 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,64-2,45 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 3H), 1,83-1,66 (m, 8H). CL-EM (ES+) m/z 416 (M+1).

Ejemplo 339 (R,E)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohepteniltiazol-4-carboxamida 339

Con arreglo al proceso del ejemplo 350 partiendo del (R)-2-bromo-4-(1-metil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)-azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo y 1-cicloheptenilboronato de pinacol se obtiene el compuesto 339 en forma de sólido anaranjado (7,0 mg, 14%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,57 (s, 1H), 6,46 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 4H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,05-1,56 (m, 12H). CL-EM (ES+) m/z 430 (M+1).

Ejemplo 340 5-amino-N-(5-((cis-4-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 340

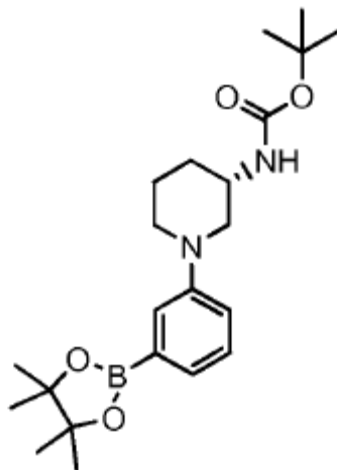
Con arreglo a los procesos del ejemplo 2 se obtiene el cis-4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de tert-butilo.

Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierte el cis-4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 340. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 7,59-7,38 (m, 4H), 7,26 (t,

J = 8,6 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,97 (br, 1H), 2,76 (br, 1H), 1,53 (dt, J = 17,3, 7,0 Hz, 9H). EM (ESI) m/z: 448,2 [M+H⁺].

Ejemplo 341 (S)-3-amino-6-(3-(3-aminopiperidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 341

Paso 1: (S)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo



Se calienta a 85 °C durante una noche una solución del N-[(3S)-3-piperidil]carbamato de tert-butilo (533 mg, 2,66 mmoles), el 1,3-dibromobenceno (878 mg, 3,72 mmoles), el (+/-)-BINAP (171 mg, 0,266 mmoles), el Pd₂(dba)₃ (122 mg, 0,133 mmoles) y el tert-butoxido sódico (277 mg, 2,79 mmoles) en tolueno (25 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava a fondo con acetato de etilo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100% en heptano, obteniéndose el (S)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo.

Paso 2: Con arreglo al proceso del ejemplo 331 se convierte la 3-amino-6-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida en el compuesto 341. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01-6,80 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,27-1,09 (m, 1H). EM (ESI) m/z: 392,2 [M+H⁺].

Ejemplo 342 (S)-3-amino-6-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 342

Con arreglo al proceso del ejemplo 341 se convierte la 3-amino-6-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida en el compuesto 342. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38-7,17 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,56-3,41 (m, 3H), 2,99 (dd, J = 9,3, 4,7 Hz, 1H), 2,11 (td, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,74 (td, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H). EM (ESI) m/z: 378,2 [M+H⁺].

Ejemplo 343 (R)-3-amino-6-(3-(3-aminopiperidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 343

Con arreglo al proceso del ejemplo 341 se convierte la 3-amino-6-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida en el compuesto 343. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60-7,44 (m, 2H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,00-6,80 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,93-2,59 (m, 3H), 1,95-1,69 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,31-1,07 (m, 1H). EM (ESI) m/z: 392,2 [M+H⁺].

Ejemplo 344 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida 344

Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto 344. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,18-2,96 (m, 7H), 2,44 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,68-1,42 (m, 4H). EM (ESI) m/z: 350,2 [M+H⁺].

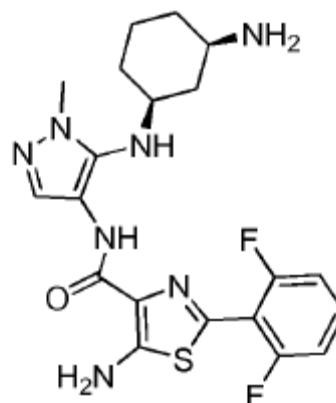
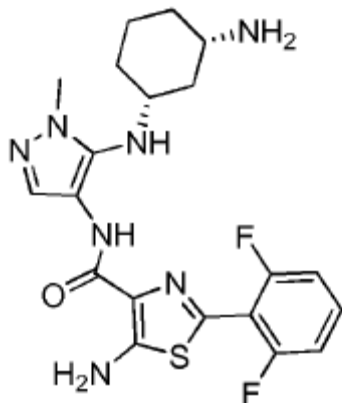
Ejemplo 345 (R)-3-amino-6-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida 345

Con arreglo al proceso del ejemplo 341 se convierte la 3-amino-6-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida en el compuesto del ejemplo 345. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38-7,15 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,54-

3,40 (m, 3H), 2,99 (dd, J = 9,3, 4,7 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 1,74 (td, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H). EM (ESI) m/z: 378,2 [M+H⁺].

Ejemplo 346 5-amino-N-(5-((cis-3-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 346

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 340 se obtiene el compuesto racémico 346. Se aíslan los diastereoisómeros cis por HPLC preparativa quiral. RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 7,61 -7,40 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,87 -2,73 (m, 1H), 1,96 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,65 (t, J = 15,1 Hz, 2H), 1,21 -0,78 (m, 4H). EM (ESI) m/z: 448,2 [M+H⁺].



Ejemplo 347 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)ciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 347

Con arreglo a los procesos del ejemplo 113 y representados en el esquema 5 se convierte el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)ciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en el compuesto 347: RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,70 (m, 5H), 3,51 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,14 -2,04 (m, 2H), 1,80 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 14,4 Hz, 2H); EM (ESI) m/z: 583 [M+H⁺].

Ejemplo 350 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)tiazol-4-carboxamida 350

Por burbujeo suave de nitrógeno a través de ella se desgasifica durante 15 min una mezcla de (R)-2-bromo-4-(1-metil-5-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)-azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (122 mg, 0,20 mmoles), Na₂CO₃ (42 mg, 0,40 mmoles), ácido 2,5-diclorobencenoborónico (38 mg, 0,20 mmoles), DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añade el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (16 mg, 0,020 mmoles), se sigue desgasificando la mezcla durante 10 min más, después se calienta en el microondas a 130 °C durante 35 min. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se pasan por un cartucho de separación de fases y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano). Se disuelve el compuesto intermedio aislado en una mezcla de DCM (1,5 ml) y TFA (0,5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Se eliminan los disolventes a presión reducida, se disuelve el residuo en una mezcla de MeOH/agua (3 ml, 1:1) y se le añade el K₂CO₃ (55 mg, 0,40 mmoles). Se calienta la mezcla a 60 °C durante 3 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 350 en forma de sólido amarillo (12 mg, 29%). RMN H¹ (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,76-1,67 (m, 3H). CL-EM (ES⁺) m/z 480 (M+1).

Ejemplo 351 5-amino-N-(5-(5-amino-4,4-difluorazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 351

Se añade HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml) a una solución del compuesto del ejemplo 55 (20 mg, 0,03 mmoles) en MeOH (0,5 ml). se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se disuelve de nuevo el producto en bruto en MeOH/agua (1:1, 5 ml). Se añade el K₂CO₃ (0,3 g, 7,2,2 mmoles), se calienta la mezcla y se agita a 60 °C durante 3 horas, después se enfría a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 351 en forma de sólido blanco (4 mg, 25%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,37-7,28 (m,

1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,39-3,13 (m, 6H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H). CL-EM (ES+) m/z 484,0 (M+1).

Ejemplo 352 5-amino-N-(5-((3-aminopropil)(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 352

Con arreglo al proceso del ejemplo 287 y partiendo del 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(tert-butil-(3-metilamino)propil-carbamoyl-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoyl)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene el compuesto 352 como sal monoformiato en forma de sólido marrón pálido (134 mg, 73%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,20 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 2H). CL-EM (ES+) m/z 422,0 (M+1).

Ejemplo 354 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluor-3-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida 354

Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una solución de PyBOP (211 mg, 0,406 mmoles) y ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluor-3-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (118 mg, 0,31 mmoles) en DCM (3 ml). Se añade una solución de (1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo (89 mg, 0,29 mmoles) y DIPEA (81 ml, 0,46 mmoles) en DCM (3 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluye la mezcla con DCM y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se pasa por un cartucho de separación de fases y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano). Se disuelve de nuevo el compuesto intermedio aislado en DCM (10 ml) y se le añade el TFA (2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 354 en forma de sólido blanco (31 mg, 42%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,58 (s, 1H), 7,37-6,99 (m, 1H), 7,06 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,29-3,04 (m, 4H), 2,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,70-1,42 (m, 1H), 1,48-1,21 (m, 2H). CL-EM (ES+) m/z 478 (M+1).

Ejemplo 355 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-cianofenil)tiazol-4-carboxamida 355

Por burbujeo suave de nitrógeno a través de ella se desgasifica durante 15 min una mezcla del (R)-2-bromo-4-(1-metil-5-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoyl)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (122 mg, 0,20 mmoles), fluoruro potásico dihidratado (62 mg, 0,66 mmoles), ácido 2-cianofenilborónico (88 mg, 0,60 mmoles) y THF (3 ml). Se añade una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio/tetrafluorborato de tri-tert-butil-fosfonio (relación molar: 1/1,2) (24 mg, 0,020 mmoles) y se desgasifica la mezcla durante 10 min más, después se calienta en el microondas a 80 °C durante 2 horas. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se pasan por un cartucho de separación de fases y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en isohexano). Se disuelve el compuesto intermedio aislado en una mezcla de DCM (1,5 ml) y TFA (0,5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se disuelve el residuo en MeOH/agua (3 ml, 3:1) y se le añade el K_2CO_3 (66 mg, 0,48 mmoles). Se calienta la mezcla a 80 °C durante 6 horas. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 355 en forma de sólido anaranjado (36 mg, 51%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40-3,26 (m, 4H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 3H), 1,87-1,67 (m, 3H). CL-EM (ES+) m/z 437 (M+1).

Ejemplo 358 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-ciano-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 358

Con arreglo al proceso del ejemplo 323 y partiendo del (R)-1-(4-(5-tert-butoxicarbonilamino-2-bromotiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo y el ácido 5-ciano-2-fluorfenilborónico se obtiene el compuesto 358 en forma de sólido amarillo (30 mg, 89%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 11,3, 8,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 4H), 3,14-2,86 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 3H). CL-EM (ES+) m/z 455 (M+1).

Ejemplo 359 (S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-(2-fluorfenil)picolinamida 359

Con arreglo a los procesos del ejemplo 141 se convierte el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en el compuesto 359. RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,50-7,34 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,18-2,99 (m, 5H), 2,91 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,85-1,62 (m, 3H), 1,61-1,34 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 427,2 [$M+H^+$].

Ejemplo 360 5-amino-N-(5-((trans-4-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 360

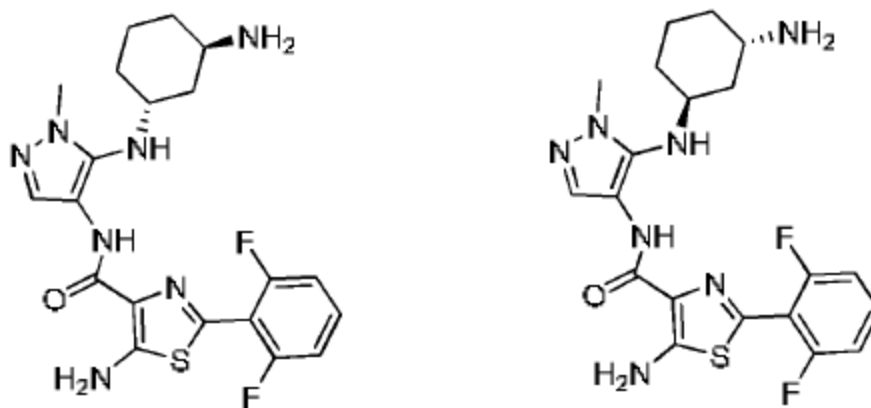
Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 340 se obtiene el compuesto 360. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 7,64 -7,38 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 1,80 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,19 (dd, J = 23,9, 10,8 Hz, 2H), 0,98 (q, J = 10,7 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: 448,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 361 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 361

Se disuelve la 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida (57 mg, 0,13 mmoles), sintetizada con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 347, en metanol (2 ml). Se añade el borhidruro sódico (15,1 mg, 0,40 mmoles). Se agita la mezcla a t. amb. durante 1 hora, se le añade una solución acuosa sat. de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo, tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran y se purifican por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 361. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 7,61 -7,48 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50 -3,34 (m, 1H), 3,02 (td, J = 6,6, 4,0 Hz, 1H), 2,84 2,60 (m, 1H), 1,91 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,84 -1,59 (m, 5H), 1,37 -1,17 (m, 2H). EM (ESI) m/z: 434,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 362 5-amino-N-(5-((trans-3-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 362

Con arreglo a los procesos descritos en los ejemplos 340 y 346 se obtiene el compuesto racémico 362. Se aíslan los diastereoisómeros trans por HPLC preparativa quiral. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 7,63 -7,38 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,05 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,68 -1,03 (m, 10H). EM (ESI) m/z: 448,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.



Ejemplo 364 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 364

Con arreglo al proceso del ejemplo 241 y partiendo del 2-(2-fluorfenil)-4-(1-etil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene, después de la HPLC preparativa, el compuesto 364 en forma de sólido marrón (25 mg, 9%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,42-7,30 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,22-2,99 (m, 7H), 1,93-1,77 (m, 3H), 1,64-1,47 (m, 3H), 1,34 (t, J = 7 Hz, 3H). CL-EM (ES+) m/z 444,0 (M+1).

Ejemplo 365 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 365

Con arreglo al proceso del ejemplo 241 y partiendo del 2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene, después de la HPLC preparativa, el compuesto 365 en forma de sólido marrón (147 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 1,93-1,83 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,10-1,00 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 2H). CL-EM (ES+) m/z 456,0 (M+1).

Ejemplo 366 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 366

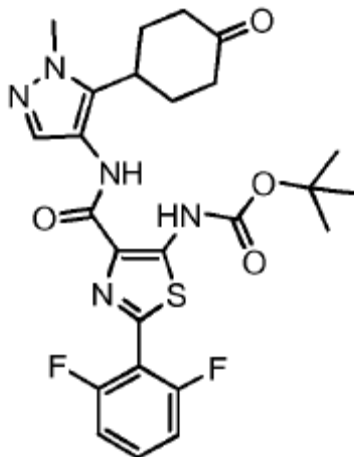
Con arreglo al proceso del ejemplo 241 y partiendo del (R)-2-(2-fluorfenil)-4-(1-ciclopropilmetil-5-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo se obtiene, después de la HPLC preparativa, el compuesto 366 como sal monoformiato en forma de sólido marrón (109 mg, 40%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,24-3,06 (m, 7H), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 1H), 0,56-0,48 (m, 2H), 0,43-0,33 (m, 2H). CL-EM (ES+) m/z 470,0 (M+1).

Ejemplo 368 (S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)pirimidina-4-carboxamida 368

Con arreglo a los procesos del ejemplo 330 se convierte el (S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo en el compuesto 368. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,38 (br, 1H), 8,12 (dd, J = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,07 (br, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 10H), 2,04 1,76 (m, 3H), 1,67 (t, J = 8,5 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: 425,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

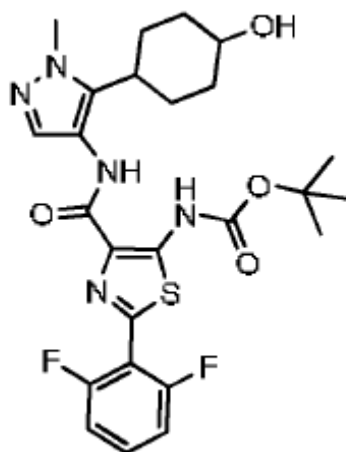
Ejemplo 369 5-amino-N-(5-(4-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 369

Paso 1: 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-metil-5-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



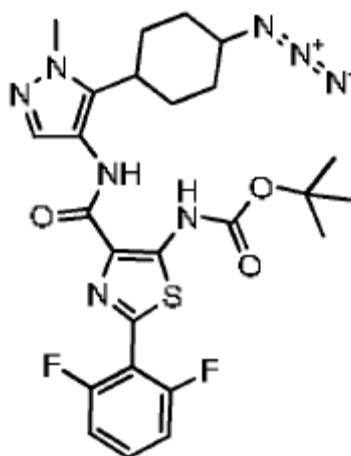
En un matraz de 50 ml y fondo redondo se disuelve la 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida (235 mg, 0,54 mmoles, sintetizada con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 347), en THF anhidro (10 ml). Se añaden el dicarbonato de di-tert-butilo (143 mg, 0,65 mmoles) y el DMAP (68 mg, 0,54 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo del 0 al 100% en heptano), obteniéndose el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-metil-5-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (68 mg, 23%).

Paso 2: 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



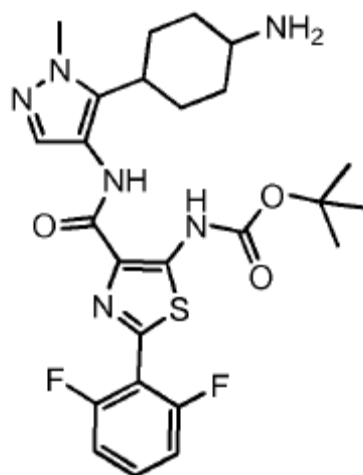
Se disuelve el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(1-metil-5-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (68 mg, 0,13 mmoles) en metanol (3 ml) y se le añade el borhidruro sódico (16 mg, 0,39 mmoles). Se agita la mezcla a t. amb. durante 30 min, después se le añade una solución sat. de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo, tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo en bruto (58 mg, 85%).

Paso 3: 4-(5-(4-azidociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



- 5 Se disuelve el 2-(2,6-difluorfenil)-4-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (58 mg, 0,11 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) y THF (1,5 ml). Se añaden la trietilamina (33 mg, 0,33 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (19 mg, 0,16 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml), se lava con una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera y se concentra con vacío (65 mg). Se disuelve el residuo en NMP (3,0 ml) y se le añade la azida sódica (21,4 mg, 0,33 mmoles). Se agita la mezcla a 85 °C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100% en heptano, obteniéndose el 4-(5-(4-azidociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (18 mg, 30%).

Paso 4: 4-(5-(4-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



- 20 Se disuelve el 4-(5-(4-azidociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo (18 mg, 0,032 mmoles) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml). Se añade la trifenilfosfina (21,5 mg, 0,083 mmoles) y se calienta la mezcla a 60 °C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade agua y se extrae con cloruro de metileno, tres veces, obteniéndose el producto en bruto, el 4-(5-(4-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo.

- 25 Paso 5: se agita durante 2 h el 4-(5-(4-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo con HCl 4,0M en dioxano (5 ml). Se elimina el disolvente con vacío, se basifica el residuo con una solución sat. de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo 3x. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran y se purifican por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 369. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 -7,36 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,13 -1,94 (m, 2H), 1,67 (dt, J = 29,6, 13,3 Hz, 5H). EM (ESI) m/z: 433,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 372 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 372

Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierte el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 en el compuesto intermedio protegido con Boc y Cbz. Se calienta este compuesto intermedio con HCl acuoso 3N (12 ml) durante 4 horas y se concentra a presión reducida. Se basifica el residuo con una solución sat. de bicarbonato sódico, se extrae con acetato de etilo y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 372. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,53 -7,35 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,22 -2,91 (m, 6H), 1,83 (d, J = 10,6 Hz, 4H), 1,69 -1,40 (m, 5H). EM (ESI) m/z: 464,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 373 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-bromo-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 373

Con arreglo a los procesos del ejemplo 372 se obtiene el compuesto 373. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,25 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 34,5, 22,1 Hz, 6H), 1,94 -1,74 (m, 3H), 1,70 -1,39 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 508,1/510,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 374 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 374 y Ejemplo 375 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 375

Se resuelve (se separa) el compuesto racémico 189 del ejemplo 189 por HPLC preparativa quiral que permite separar el enantiómero (S) 374 del enantiómero (R) 375. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 7,58 -7,39 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,91 -3,74 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,24 -3,09 (m, 2H), 3,09 -2,93 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,87 (dd, J = 18,2, 10,9 Hz, 3H), 1,75 -1,46 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 449,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 376 5-amino-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-2-il)tiazol-4-carboxamida 376

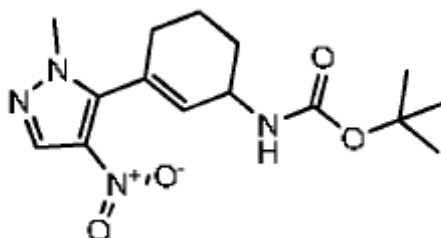
Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierten el 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ol, sintetizado con arreglo a los procesos del ejemplo 189 y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(piridina-2-il)tiazol-4-carboxílico del ejemplo 31 en el compuesto 376. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,43 -7,34 (m, 1H), 4,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,24 -2,99 (m, 4H), 2,00-1,55 (m, 6H). EM (ESI) m/z: 414,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 377 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 377

Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,3-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico del ejemplo 42 en el compuesto 377. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (br, 1H), 8,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 -7,39 (m, 4H), 7,34 (dd, J = 13,1, 7,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,20-3,01 (m, 5H), 1,92-1,76 (m, 3H), 1,71 -1,47 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 448,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 378 5-amino-N-(5-(trans-3-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 378

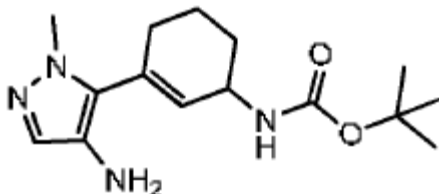
Paso 1: N-[3-(2-metil-4-nitropirazol-3-il)ciclohex-2-en-1-il]carbamato de tert-butilo



En un vial de reacción de microondas se introducen el 5-cloro-1-metil-4-nitropirazol (100 mg, 0,62 mmoles), el N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-il]carbamato de tert-butilo (240 mg, 0,74 mmoles), el dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (45 mg, 0,061 mmoles), una solución 1M de Na_2CO_3 (0,93 ml), una solución 1M de acetato potásico (0,93 ml) y acetonitrilo (6 ml), se irradia la mezcla en el microondas a 140 °C durante 30 min y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra a través de Celite y se lava a fondo con metanol. Se concen-

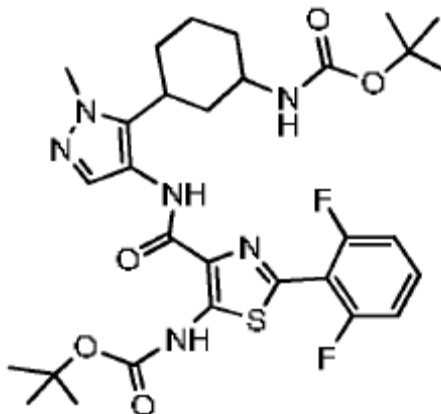
tra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía flash, acetato de etilo del 0 al 100% en heptano, obteniéndose el N-[3-(2-metil-4-nitro-pirazol-3-il)ciclohex-2-en-1-il]carbamato de tert-butilo (98 mg, 49%).

Paso 2: N-[3-(4-amino-2-metil-pirazol-3-il)ciclohexil]carbamato de tert-butilo



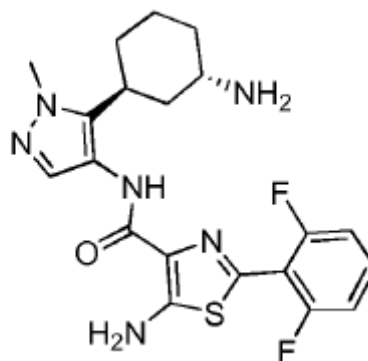
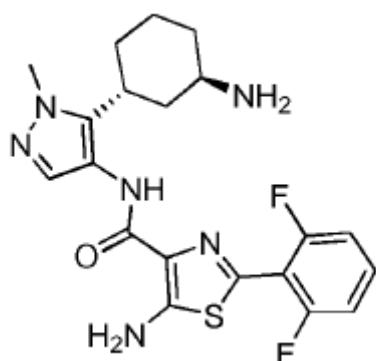
Se disuelve el N-[3-(2-metil-4-nitro-pirazol-3-il)ciclohex-2-en-1-il]carbamato de tert-butilo en metanol (100 ml) y se hidrogena en el H-Cube a 60 °C y una presión de hidrógeno de 60 bares, obteniéndose el N-[3-(4-amino-2-metilpirazol-3-il)ciclohexil]carbamato de tert-butilo.

Paso 3: 3-(4-(5-Boc-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilcarbamato de tert-butilo



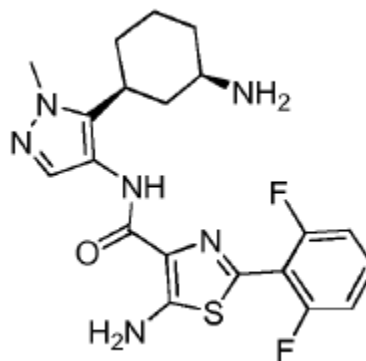
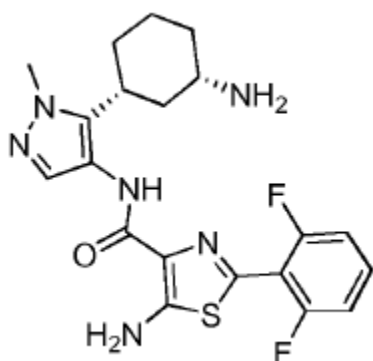
Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierten el N-[3-(4-amino-2-metil-pirazol-3-il)ciclohexil]carbamato de tert-butilo y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico del ejemplo 25 en el 3-(4-(5-Boc-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilcarbamato de tert-butilo. Se separan los diastereoisómeros trans y cis por cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100% en heptano. El valor R_f de los isómeros trans y cis se sitúa en 0,64 y 0,53, respectivamente.

Paso 4: se agita el anterior isómero trans con HCl 4,0M en dioxano (4 ml) durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante, se basicifica el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo 3x. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 378. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,60 -7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,04 -1,44 (m, 8H). EM (ESI) m/z: 433,2 [M+H⁺].



Ejemplo 379 5-amino-N-(5-(cis-3-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 379

- 5 Se agita durante 3 horas el isómero cis de la obtención del compuesto del ejemplo 378 con HCl 4,0M en dioxano (4 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se basifica el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo 3x. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 379.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 7,62-7,37 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,84 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 1H). EM (ESI) m/z: 433,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.



15 **Ejemplo 380** (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-2-il)tiazol-4-carboxamida 380

- Con arreglo a los procesos del ejemplo 140 se convierten el (R)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo del ejemplo 16 y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico del ejemplo 25 en el compuesto 380. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62-7,43 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 6,9, 5,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,22-2,98 (m, 5H), 1,99-1,74 (m, 3H), 1,72-1,49 (m, 3H). EM (ESI) m/z: 413,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
- 20

Ejemplo 381 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-3-metilfenil)tiazol-4-carboxamida 381

- 25 Se somete el compuesto intermedio de 373 del ejemplo 373 protegido con Boc y Cbz, a las condiciones estándar de la reacción de Suzuki, con arreglo a los procesos del ejemplo 141 con ácido metilborónico, obteniéndose el compuesto intermedio metilado. Por desprotección con arreglo a los procesos del ejemplo 373 se obtiene el compuesto 381. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,23-2,95 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,95-1,72 (m, 4H), 1,72-1,44 (m, 4H). EM (ESI) m/z: 444,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
- 30

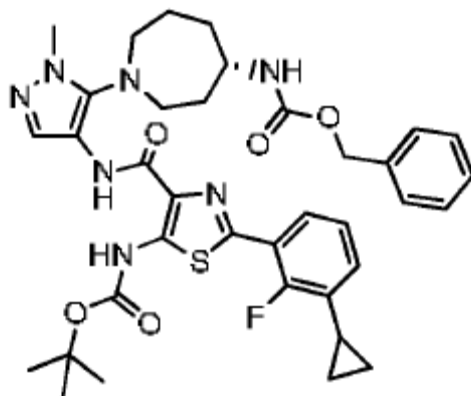
Ejemplo 382 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 382

- 35 Paso 1: triclopropilbismutano

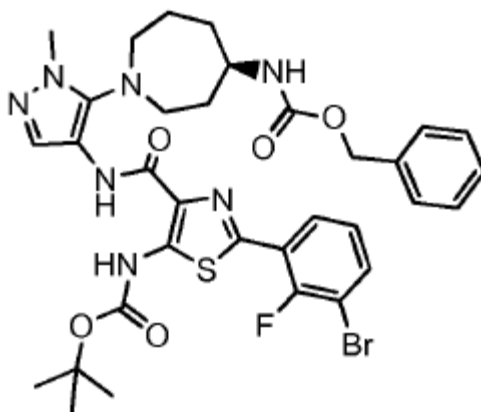
Se disuelve el triclorobismutano (1,25 g; 3,96 mmoles) en THF anhidro (50 ml) y se enfría a -10 °C. Con un embudo de goteo se añade durante 30 min el bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5M en THF, 15 mmoles; 30 ml), manteniendo

do la temperatura a -10 °C. Se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante 1 hora y después se calienta a 70 °C durante 30 min, en este momento se observa la formación de un precipitado negro. Se enfría la solución a t. amb. y en atmósfera de nitrógeno se vierte con una cánula sobre una solución bifásica desgasificada de salmuera (100 ml) y éter (100 ml). Se agita la solución heterogénea durante 5 min, se trasvasa a un embudo de decantación y se diluye con éter (50 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un sólido aceitoso amarillo. Se añade éter (25 ml) y después hexano (25 ml). Se somete la mezcla a ultrasonidos, se enfría a 0 °C y se filtra para recoger el sólido ligeramente amarillo, el triciclopropilbismutano (770 mg, 58%).

- 10 Paso 2: (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoyl)-2-(3-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo



- 15 En un vial de reacción de 40 ml reacción vial se mezclan el compuesto intermedio del compuesto 373 protegido con Boc y Cbz, el N-[4-[[[5-[(4R)-4-(benziloiloxycarbonylamino)azepan-1-il]-1-metil-pirazol-4-il]carbamoyl]-2-(3-bromo-2-fluorfenil)tiazol-5-il]carbamato de tert-butilo (200 mg; 0,2693 mmoles),

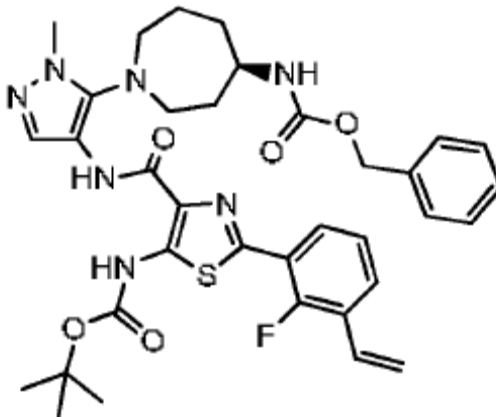


- 20 el triciclopropilbismutano (134 mg, 0,4039 mmoles), el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (31 mg, 0,027 mmoles), el carbonato potásico (75 mg, 0,54 mmoles) y la DMF (3 ml). Se purga el vial de reacción por acción del vacío y rellenando con nitrógeno. Se sella el vial y se calienta a 90 °C durante una noche. Se enfría la mezcla a t. amb., se diluye con una solución sat. de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (2x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan de nuevo con una solución sat. bicarbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash, eluyendo con metanol del 0 al 7% en DCM, obteniéndose el (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoyl)-2-(3-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo (104 mg, 55%).

- 30 Paso 3: se calienta durante una noche el (R)-4-(5-(4-Cbz-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoyl)-2-(3-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-5-il-carbamato de tert-butilo con HCl acuoso 3N (6 ml). Se observa solo la desprotección del Boc. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se disuelve de nuevo el residuo en metanol (100 ml). Se hidrogena la solución de metanol en el H-Cube a 40 °C y con una presión de hidrógeno de 30 bares. Se concentra la solución y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 382. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (br, 1H), 8,03 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (br, 2H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,22-2,95 (m, 5H), 2,12 (ddd, J = 13,7, 8,5, 5,2 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 9,5 Hz, 3H), 1,70-1,42 (m, 3H), 1,05-0,93 (m, 2H), 0,82-0,68 (m, 2H). EM (ESI) m/z: 470,2 [M+H⁺].

Ejemplo 383 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-etil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida 383

Paso 1: N-[4-[[5-[(4R)-4-(benciloxicarbonilamino)azepan-1-il]-1-metil-pirazol-4-il]carbamoil]-2-(2-fluor-3-vinil-fenil)-tiazol-5-il]carbamato de tert-butilo

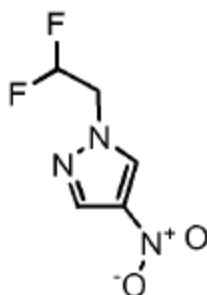


En un vial de reacción de microondas se introducen el compuesto intermedio del compuesto 373 del ejemplo 373 protegido con Boc y Cbz, el N-[4-[[5-[(4R)-4-(benciloxicarbonilamino)azepan-1-il]-1-metil-pirazol-4-il]carbamoil]-2-(3-bromo-2-fluor-fenil)tiazol-5-il]carbamato de tert-butilo (158 mg; 0,213 mmoles), el 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (98 mg, 0,11 mmoles), el dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (16 mg, 0,021 mmoles), 1M de Na_2CO_3 (0,32 ml), una solución 1M de acetato potásico (0,32 ml) y acetonitrilo (3,5 ml). Se irradia la mezcla a 130 °C en el microondas durante 30 min y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra a través de Celite y se lava a fondo con metanol. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía flash, acetato de etilo del 0 al 100% en heptano, obteniéndose el N-[4-[[5-[(4R)-4-(benciloxicarbonilamino)azepan-1-il]-1-metil-pirazol-4-il]carbamoil]-2-(2-fluor-3-vinil-fenil)tiazol-5-il]carbamato de tert-butilo.

Paso 2: se disuelve el N-[4-[[5-[(4R)-4-(benciloxicarbonilamino)azepan-1-il]-1-metil-pirazol-4-il]carbamoil]-2-(2-fluor-3-vinil-fenil)tiazol-5-il]carbamato de tert-butilo (51 mg, 0,086 mmoles) en metanol (50 ml) y se hidrogena en el H-Cube a 60 °C y con una presión de hidrógeno de 50 bares para reducir el doble enlace. Se concentra la solución y se disuelve el residuo en DCM (5 ml). Se añade una solución 1,0M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (0,35 ml, 0,35 mmoles) y se agita la mezcla durante 2 horas. Se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 383. EM (ESI) m/z: 458,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

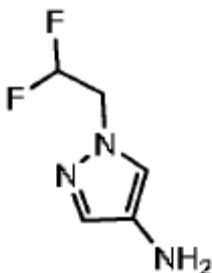
Ejemplo 384 5-amino-N-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida 384

Paso 1: 1-(2,2-difluoretil)-4-nitro-pirazol



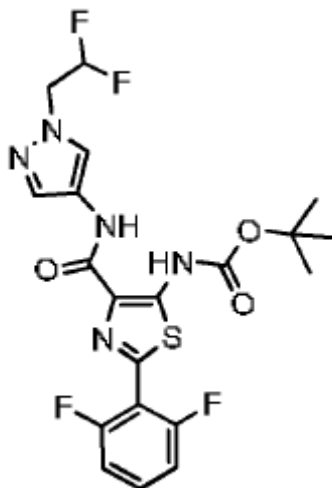
Se disuelven el 4-nitro-1H-pirazol (150 mg, 1,33 mmoles) y el 1,1-difluor-2-yodo-etano (509 mg, 2,65 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). Se añade el carbonato de cesio (917 mg, 2,79 ml) y se calienta la mezcla a 100 °C durante 40 min. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con una solución sat. de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 1-(2,2-difluoretil)-4-nitro-pirazol (237 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo.

Paso 2: 1-(2,2-difluoretil)pirazol-4-amina



Se disuelve el 1-(2,2-difluoretil)-4-nitro-pirazol (235 mg, 1,33 mmoles) en metanol (50 ml) y se hidrogena en el H-Cube a 50 °C y con una presión de 40 bares, obteniéndose la 1-(2,2-difluoretil)pirazol-4-amina (183 mg, 93%).

Paso 3: 4-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo



Se convierten la 1-(2,2-difluoretil)pirazol-4-amina (183 mg, 1,24 mmoles) y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico del ejemplo 25 en el 4-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo con arreglo al proceso descrito en el ejemplo 140.

Paso 4: se agita durante una noche el 4-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-5-ilcarbamato de tert-butilo con HCl 4,0M en dioxano. Se concentra la mezcla reaccionante y se basifica el residuo con una solución sat. de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3x), se concentra y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto epigrafiado 384. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 -7,39 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 14,3, 5,9 Hz, 2H), 6,32 (tt, J = 54,9, 3,7 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 15,1, 3,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: 386,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 385 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-propil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 385

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 384 se convierten la 1-propil-1H-pirazol-4-amina y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico del ejemplo 25 en el compuesto 385. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 -7,42 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 14,2, 5,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,76 (dd, J = 14,4, 7,2 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: 364,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 386 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida 386

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 384 se convierten el 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etanol y el ácido 5-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxílico del ejemplo 25 en el compuesto 386. EM (ESI) m/z: 366,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 387 N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-amino-6-(2-fluorfenil)picolinamida 387

Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 23 y partiendo del 1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el compuesto 387 en forma de sólido blanco (22 mg, 23%) en dos pasos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,97

(s, 1H), 8,07 (dd, J = 11,2, 4,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 7,50 -7,27 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 6,50 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 18,7 Hz, 3H), 3,42 -3,35 (m, 2H), 3,25 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,19 -3,03 (m, 4H), 1,93 (dd, J = 10,8, 5,8 Hz, 2H). EM-ESI m/z = 410,1 (M+1).

5 **Ejemplo 388** 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(1H-pirrol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida 388

10 Con arreglo a los procesos descritos en el ejemplo 23 y partiendo del hexahidro-1H-pirrol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida 388 en forma de sólido blanco (21 mg, 25%) en dos pasos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 7,56 -7,42 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,39 -3,33 (m, 2H), 3,23 -3,17 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 2,90 -2,68 (m, 4H), 2,30 (s, 2H), 1,59 (d, J = 5,3 Hz, 2H). EM-ESI m/z = 436,1 (M+1).

Ejemplo 901 Actividad de unión de las quinasas Pim

15 Se generan las enzimas PIM-1, -2 y -3 como proteínas de fusión expresadas en bacterias y se purifican por cromatografía en columna IMAC (Sun, X., Chiu, J.F. y He, Q.Y., Expert Rev. Proteomics 2, 649-657, 2005). Se sintetiza un sustrato peptídico específico de las Pim y provisto de un marcador fluorescente en la empresa American Peptide Company (Sunnyvale, CA). El tampón de reacción contiene HEPES 10 mM, de pH 7,2, MgCl_2 10 mM, un 0,01% de Tween 20, DTT 2 mM. El tampón de terminación contiene HEPES 190 mM, de pH 7,2, un 0,015% de Brij-35, un 0,2% del Coating Reagent 3 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), EDTA 20 mM. El tampón de separación contiene HEPES 100 mM, de pH 7,2, un 0,015% de Brij-35, un 0,1% de Coating Reagent 3, 1:200 de Coating Reagent 8 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), EDTA 10 mM y un 5% de DMSO.

25 Las reacciones PIM se llevan a cabo en un volumen final de 10 μl por hoyo en una placa de 384 hoyos. Una reacción enzimática estándar, iniciada por la adición de 5 μl de 2X ATP y el compuesto de ensayo a 5 μl de enzima 2X y el péptido FAM, contiene 20 pM de PIM1, 50 pM de PIM2 o 55 pM de PIM3, péptido FAM 1 μM y ATP 10 μM , en el tampón de reacción. Después de 90 minutos de incubación a temperatura ambiente se interrumpe la reacción de fosforilación con la adición de 10 μl de tampón de terminación. Se separan el producto y sustrato de cada reacción independiente en un chip microfluído de 12 laminillas (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) colocado en un aparato Caliper[®] LC3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Se optimiza la separación de producto y sustrato con la elección de los voltajes y presiones empleando el programa informático Caliper's Optimizer (Hopkinton, MA). Las condiciones de separación suelen emplear un voltaje posterior de -500V, un voltaje anterior de -2150V y una presión de exploración (barrido) de -1,2 psi. Se excitan el producto y el sustrato fluoróforo a 488 nm y se detectan a 530 nm.

35 Se calcula la conversión del sustrato a partir del electroferograma empleando un programa informático llamado HTS Well Analyzer (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Se calculan los valores K_i del compuesto ensayado.

nº	PIM1 LC3K (KI) μM	PIM2 LC3K (KI) μM	PIM3 LC3K (KI) μM
102	0,016	0,110	0,0088
103	0,0065	0,0551	0,00489
105	0,00454	0,148	0,00577
107	0,00122	0,0201	0,000575
109	0,000762	0,0411	0,00263
112	0,000246	0,00249	0,00034
113	2,70E-05	0,000316	2,20E-05
114	0,000115	0,00165	0,000159
115	0,00114	0,0461	0,00108
116	0,00436	0,0262	0,00497
119	0,000274	0,00213	0,000305
120	0,00197	0,0283	0,0011
121	0,0388	0,154	0,0681
122	0,000281	0,0147	0,000962
123	0,137	0,587	0,215
124	0,00192	0,0285	0,00379
129	0,000343	0,0102	0,00133
135	0,000506	0,0106	0,000344
140	2,40E-05	0,000167	1,00E-05
141		0,00352	0,000295
142	0,000368	0,00313	0,000245
220	0,022	0,581	0,0342
231	0,00765	0,201	0,00526
238	0,000897	0,0173	0,00248
263	0,0104	0,185+	0,00612
328	0,000096	0,00437	0,000176

n°	PIM1 LC3K (KI) μ M	PIM2 LC3K (KI) μ M	PIM3 LC3K (KI) μ M
353	0,0119	0,038	0,019
364	0,020	0,124	0,024
369	0,000462	0,0125	0,000735

Ejemplo 902 Ensayos "in vitro" de potencia de proliferación celular

- 5 Se obtiene la línea parental de BaF3 del depósito de la DSMZ. Se generan líneas de BaF3 transfectadas con PIM1 o PIM2. Se adquiere la IL-3 de ratón de la empresa R&D Systems. Se adquiere el G418 de la empresa Clontech. Los medios para la línea parental de BaF3 contienen RPMI, 10% de FBS, 2 mM L-glutamina, 2 ng/ml de mIL-3. Los medios para las líneas BaF3 PIM1 & 2 contienen RPMI, 10% de FBS, 2 mM L-glutamina, 250 μ g/mL. Los medios para la línea MM1.S (células de mieloma múltiple) contienen RPMI, 10% de FBS, 2 mM L-glutamina.
- 10 Las células parentales de BaF3, una línea celular pro-B dependiente de la interleucina-3 murina, las células BaF3 PIM1, las células BaF3 PIM2 y las células MM1.S (mieloma múltiple) se siembran a razón de 2 k/hoy, 5 k/hoy, 5 k/hoy y 10 k/hoy, respectivamente, en una placa de 384 hoyos, a 45 μ l/hoyo. Se añade el compuesto a ensayar a razón de 5 μ l/hoyo. Se incuban las células BaF3 (parentales y transfectadas) durante una noche, mientras que las células MM1.S se incuban durante 72 horas a 37 °C, con un 5% de CO₂. Se añade el reactivo llamado Cell Titer Glo
- 15 Reagent (Promega) a razón de 50 μ l/hoyo, se incuban las placas durante 30 minutos y se lee su luminiscencia en un aparato de tipo HT Analyst. Se calculan los valores IC₅₀/EC₅₀ del compuesto ensayado.

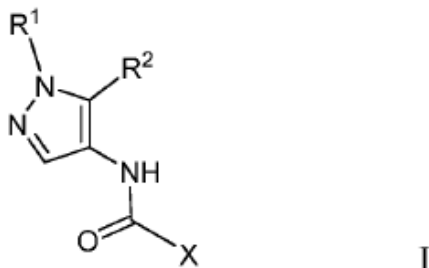
Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan del modo recién descrito y en los ensayos arrojan los valores Ki/IC₅₀/EC₅₀ que se indican a continuación.

20

n°	Prolif BaF3 IL3 (IC50) mM	Prolif BaF3 PIM1 (IC50) μ M	Prolif MM1S ATP (EC50) μ M
103	10,6	7,3	9,1
106	6,6	3,8	4,2
108	4,3	0,615	8,2
110	12	1,5	16,1
111	13,2	4,2	7,1
113	11,3	0,123	10
114	5,5	2,3	
115	6,2	4,5	
117	>25	4,9	
119	5,2	1,3	
120	25	7,8	
122	11,9	1,1	
129	21,5	5,1	
133	25	0,258	
134	7,8	1,4	
135	9,3	0,66	
136	5,9	0,634	
140	7,4	0,0147	
141	1,1	0,219	
143	1,1	0,377	
145	3,8	1	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido de la fórmula I:

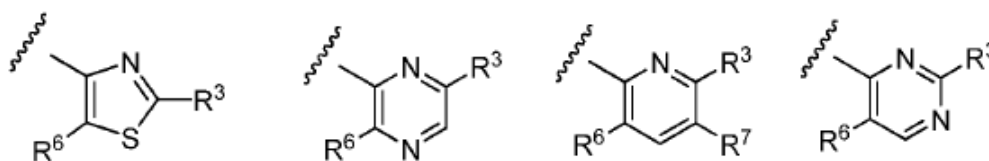


y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R¹ es H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

R² es H, heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo, heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo, -(heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₁₂, NR⁴R⁵ u OR⁴; o R¹ y R² juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

X se elige entre las estructuras:



en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión;

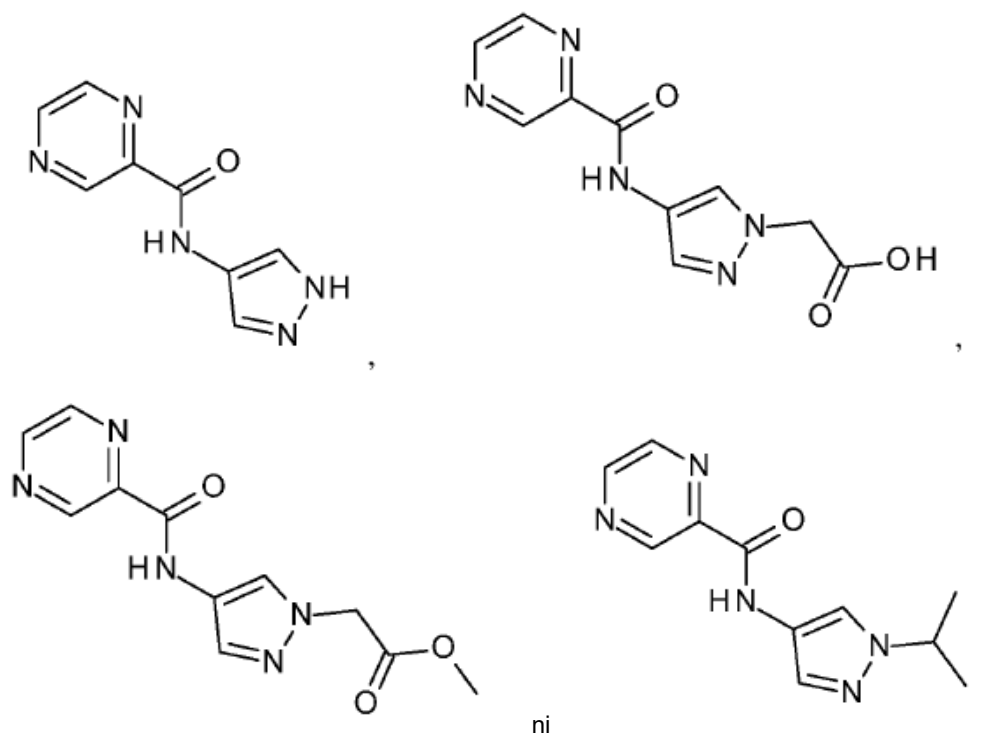
R³ es H, Cl, Br, alquilo C₁-C₁₂, -(alqueno C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alqueno C₁-C₁₂)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), -(alqueno C₂-C₈)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alqueno C₂-C₈)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), arilo C₆-C₂₀, -(arilo C₆-C₂₀)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), -(arilo C₆-C₂₀)-(alqueno C₁-C₁₂)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre H, alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo, heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo, -(alqueno C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -(alqueno C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alqueno C₁-C₁₂)-(heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo), -(alqueno C₁-C₁₂)-(heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo); o R⁴ y R⁵ juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo;

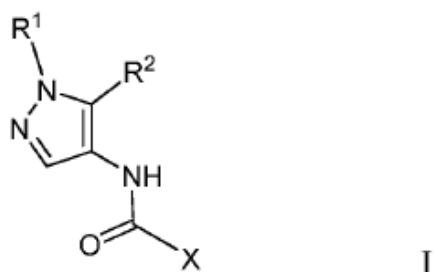
R⁶ es H o -NH₂;

R⁷ es H, F, CH₂F, CHF₂ y CF₃; y

dichos alquilo, alqueno, alquino, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidino, azepanilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, (piperidin-4-il)etilo, piranilo, (piperidin-4-il)metilo, morfolinometilo y morfolino, con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) no sea

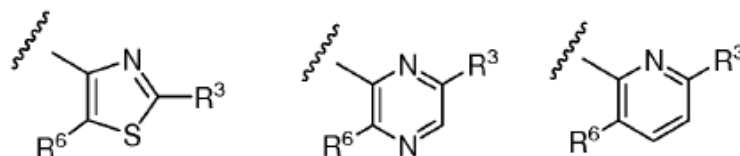


5 2. Un compuesto según la reivindicación 1 elegido de la fórmula I:



10 y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es H, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} ;
 R^2 es H, alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{20} , NR^4R^5 u OR^4 ;
 o R^1 y R^2 juntos forman un heterociclilo C_2-C_{20} o un heteroarilo C_1-C_{20} ;
 15 X se elige entre las estructuras:



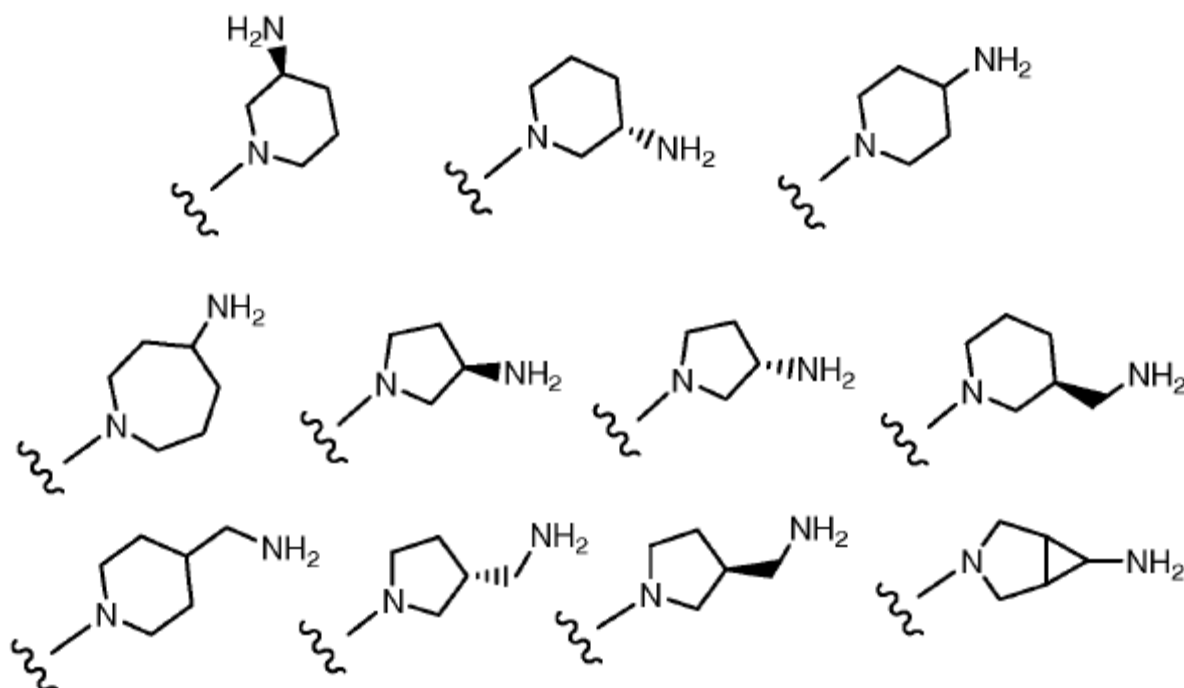
20 en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión;
 R^3 es H, Cl, Br, arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} ;
 R^4 y R^5 se eligen con independencia entre H, alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} ,
 heteroarilo C_1-C_{20} , -(alqueno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), -(alqueno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), -(alqueno C_1-C_{12})-
 (heterociclilo C_2-C_{20}), -(alqueno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}); o R^4 y R^5 juntos forman un heterociclilo C_2-C_{20} o un
 heteroarilo C_1-C_{20} ;
 25 R^6 es H o $-NH_2$; y

dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquileo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo y morfolino.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁-C₁₂.

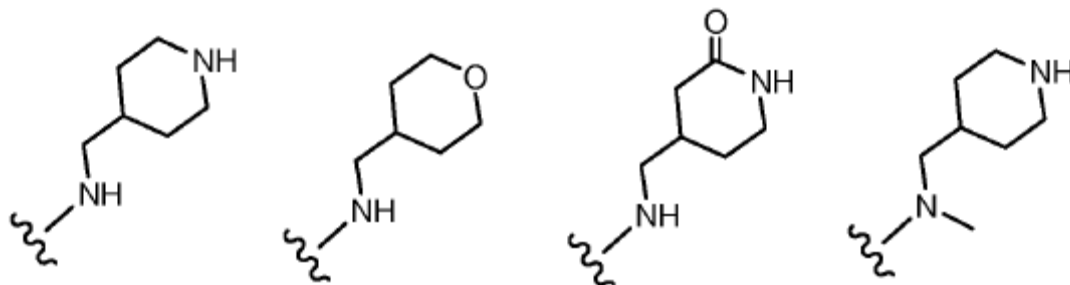
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es NR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵ juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R² se elige entre las estructuras:



en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

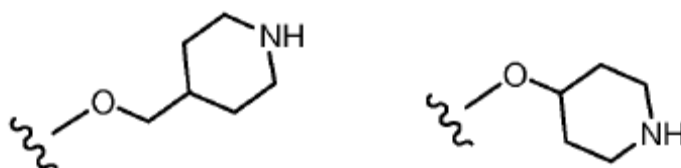
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² se elige entre las estructuras:



en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

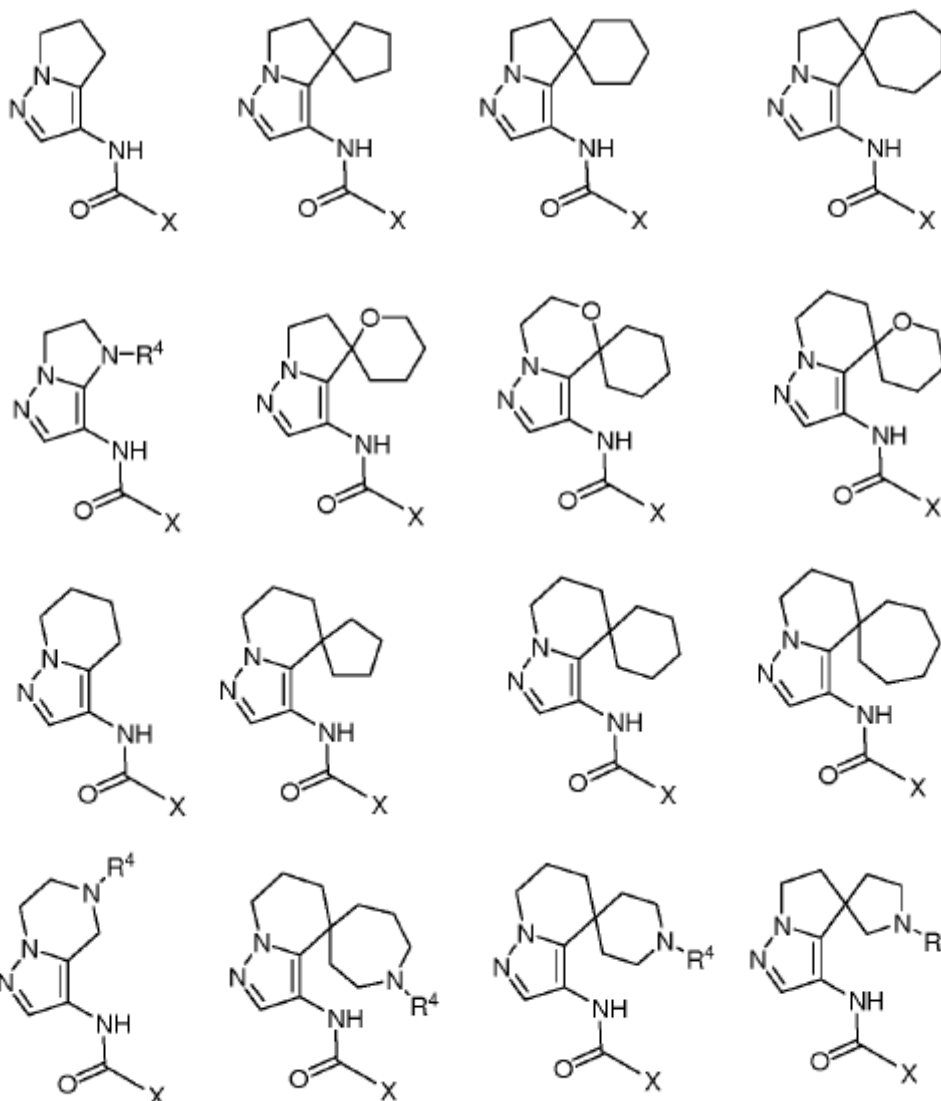
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es OR⁴.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R² se elige entre las estructuras:



5 en las que la línea de trazo ondulado indica el sitio de la unión.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ y R² juntos forman un heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o un heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo, elegido entre las estructuras:

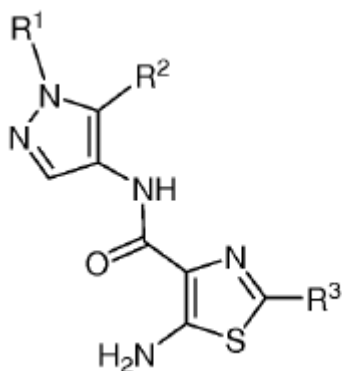


dichos heterociclilo de 3 a 20 átomos en el anillo o heteroarilo de 5 a 20 átomos en el anillo formados por R¹ y R² están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CHCH₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidini-
lo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, (piperidin-4-il)etilo, piranilo, (piperidin-4-il)metilo, morfo-
linometilo y morfolino.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es arilo C_6-C_{20} .

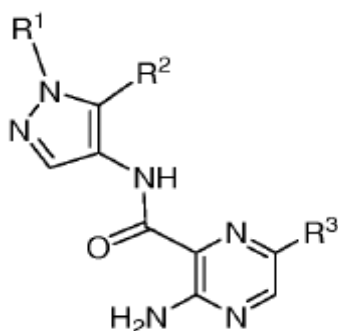
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^3 es fenilo sustituido por uno o más F.

5 12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de la fórmula Ia:



Ia

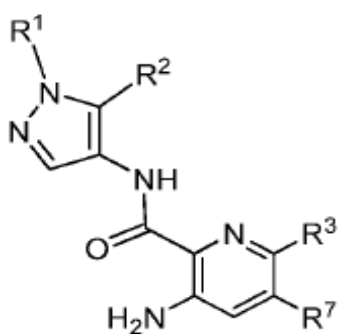
de la fórmula Ib:



Ib

10

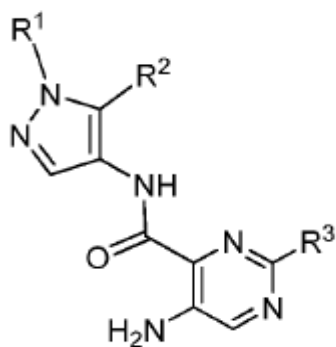
de la fórmula Ic:



Ic

15

o de la fórmula Id:



Id

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, elegido entre el grupo formado por:

- 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 10 5-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpicolinamida,
 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (R)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 15 5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 20 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopirazina-2-carboxamida,
 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopirazina-2-carboxamida,
 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 25 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-cloropirazina-2-carboxamida,
 (R)-3-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (S)-3-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 30 (S)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (R)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 3-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 35 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-3-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 40 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 (S)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 45 (S)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (R)-N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-1-(4-(5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)azepan-4-ilcarbamato de bencilo
 50 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 3-amino-N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-cloropirazina-2-carboxamida,
 55 N-(3-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridina-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-o-tolil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 3-amino-N-(5-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida y
 5-amino-N-(5-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 elegido entre el grupo formado por:

- (S)-3-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 65 (R)-3-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,

- 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5 N-(3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida,
 N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1H-pirrololo[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 10 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 N-(3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 15 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2-fluorfenil)-N-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 20 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 N-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 25 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)tiazol-4-carboxamida,
 N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-amino-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiasepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 30 (S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 N-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 (R)-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 35 (S)-N-(5-(3-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-fluorfenil)nicotinamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,4-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 40 5-amino-N-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluor-4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(N-metilacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 45 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 N-(1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida,
 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(N-metilacetamido)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 50 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-4-metilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 55 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(2-(pirrolidin-2-il)etilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 (S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)pirazina-2-carboxamida,
 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(2-(pirrolidin-2-il)etilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 60 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-5-metilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(dimetilamino)azepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 65 (R)-N-(5-(4-acetamidazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,

- (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-fenilpicolinamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-ciclopentil-5-fluorpicolinamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorfenil)-5-fluorpicolinamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-ciclopentenil-5-fluorpicolinamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluormetil)picolinamida,
 10 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2,6-difluorfenil)-5-fluorpicolinamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-morfolino-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 15 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-morfolinofenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-fluorpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 20 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-fluorpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-cianofenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(3-(2-aminoetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 25 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-5-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 N-(5-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopentenil-5-fluorpicolinamida,
 30 (E)-5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-ciclohexilvinil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 35 5-amino-N-(5-(ciclohexiloxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexenil-5-fluorpicolinamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-cicloheptenil-5-fluorpicolinamida,
 40 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-etilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-isopropil-1-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 45 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-3-iloxi)-1-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-2-(3-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(piperazin-1-il)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-carbamoilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(dimetilamino)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 50 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-fluor-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 55 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-ciclohexiletil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexil-5-fluorpicolinamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 60 5-amino-2-(3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4,4-difluorazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(3-oxopiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopentil-5-fluorpicolinamida,
 65 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)tiazol-4-carboxamida,

- (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-ciclopropil-2-fluor-3-metilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-bromopicolinamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 5 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(3-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-fluor-2-hidroxifenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-ciano-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 10 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-cicloheptiltiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-cianopiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-isopropilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-3-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluorpicolinamida,
 15 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopropiltiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclobutiltiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(piperidin-4-ilamino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-bromo-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 20 (R)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 25 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(3-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-6-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(piperidin-1-il)fenil)picolinamida,
 30 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 35 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-morfolinofenil)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidina-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(metilamino)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(4-(metilamino)azepan-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 40 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)pirimidina-4-carboxamida,
 3-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(piperazin-1-il)fenil)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(azepan-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-(piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il)tiazol-4-carboxamida,
 45 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-metil-5-(metil(piperidin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclopenteniltiazol-4-carboxamida,
 50 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexeniltiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohepteniltiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-3-amino-6-(3-(3-aminopiperidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 (S)-3-amino-6-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 55 (R)-3-amino-6-(3-(3-aminopiperidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida,
 (R)-3-amino-6-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida,
 5-amino-N-(5-((cis-3-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)ciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 60 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(3-aminopropilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(5-amino-4,4-difluorazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-((3-aminopropil)(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 65 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-fluoretil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluor-3-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida,

(R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-cianofenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(morfolinometil)fenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-fluor-2-hidroxifenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-ciano-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5 (S)-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluor-6-(2-fluorfenil)picolinamida,
 5-amino-N-(5-((1r,4r)-4-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-((trans-3-aminociclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 10 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(1-(3-aminopropil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluorfenil)pirimidina-4-carboxamida,
 15 5-amino-N-(5-(4-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (S)-5-amino-N-(5-(azepan-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(2-(aminometil)morfolino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-bromo-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 20 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(4-hidroxiazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-2-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-N-(5-(trans-3-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 25 5-amino-N-(5-(cis-3-aminociclohexil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-2-il)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fluor-3-metilfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-ciclopropil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 (R)-5-amino-N-(5-(4-aminoazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-etil-2-fluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 30 5-amino-N-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluorfenil)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-propil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 5-amino-2-(2,6-difluorfenil)-N-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,
 N-(5-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-amino-6-(2-fluorfenil)picolinamida y
 3-amino-6-(2-fluorfenil)-N-(1-metil-5-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-1H-pirazol-4-
 35 il)picolinamida.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el cáncer, los trastornos inmunes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones virales, la inflamación, los trastornos del metabolismo o de la función endocrina, los trastornos neurológicos y los mediados por las quinasas Pim.

16. El compuesto para el uso según reivindicación 15, en el que la enfermedad o trastorno es el cáncer.

17. El compuesto para el uso según reivindicación 16, en el que el cáncer se elige entre el mieloma múltiple, el
 45 cáncer de mama, de ovarios, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el
 glioblastoma, el neuroblastoma, el cáncer de estómago, de piel el queratoacantoma, el cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide, el carcinoma de células grandes, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el
 carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de huesos, de colon, el adenoma, el
 50 cáncer de páncreas, el adenocarcinoma, el cáncer de tiroides, el carcinoma folicular, el carcinoma indiferenciado, el
 carcinoma papilar, el seminoma, el melanoma, el sarcoma, el carcinoma de vejiga, el carcinoma de hígado y de
 conductos biliares, el carcinoma de riñón, el cáncer de páncreas, los trastornos mieloides, el linfoma, el cáncer de
 células pilosas, de la cavidad bucal, el naso-faríngeo, de faringe, de labios, de lengua, de boca, del intestino delgado,
 del colon - recto, del intestino grueso, del recto, de cerebro y del sistema nervioso central, la leucemia de Hodgkin,
 55 de bronquios, de tiroides, de hígado y del conducto biliar intrahepático, el cáncer hepatocelular, el gástrico, el
 glioma/glioblastoma, el cáncer de endometrio, el melanoma, el cáncer de riñón y de pelvis renal, de la vejiga urinaria,
 del cuerpo uterino, del cérvix uterino, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la leucemia
 linfocítica, la leucemia mielode, el cáncer de la cavidad oral y faringe, el linfoma no de Hodgkin, el melanoma y el
 adenoma vellosa de colon.