



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027972

(51)⁷ C07D 513/04; A61P 11/06; A61P 13/12; (13) B
A61P 17/00; A61P 17/14; A61P 35/00;
A61P 37/06; A61P 37/08; A61P 43/00;
A61K 31/506; A61P 29/00

(21) 1-2017-01164

(22) 02/09/2015

(86) PCT/JP2015/074935 02/09/2015

(87) WO 2016/035814 A1 10/03/2016

(30) 2014-177969 02/09/2014 JP

(45) 25/04/2021 397

(43) 25/05/2017 350A

(73) NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (JP)

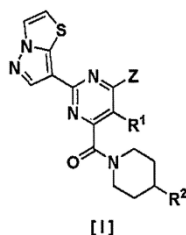
14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8550
Japan

(72) SHIBA, Yoshinobu (JP); AKIYAMA, Satoshi (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLOTHIAZOL, CHẾ PHẨM ỨC CHẾ JAK1, DƯỢC PHẨM
VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolothiazol có công thức [I], hoặc muối dược dụng của nó:



[I]

Hợp chất của sáng chế có hoạt tính ức chế JAK1, và do đó, có hiệu quả ức chế miễn dịch, hiệu quả chống viêm và hiệu quả chống tăng sinh, và là hữu ích trong điều trị các bệnh như viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến và viêm mạch, hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính và viêm xoang ái toan, polyp mũi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolothiazol và dược phẩm chứa hợp chất pyrazolothiazol, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó làm hoạt chất. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm ức chế JAK1 và thuốc chứa hợp chất pyrazolothiazol này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tyrosin kinaza là nhóm các enzym mà phosphoryl hóa đặc hiệu gốc tyrosin trong các protein. Các enzym này có vai trò đáng kể trong các đường truyền dẫn tín hiệu nội bào và liên quan đến các chức năng sinh học khác nhau bao gồm sự sống, biệt hóa, tăng sinh, và tiết của tế bào. Họ Janus Kinaza (cũng được gọi là JAK) đã được biết là họ của các tyrosin kinaza liên quan đến phát tín hiệu cho xytokin. Họ JAK bao gồm bốn loại enzym: JAK1, JAK2, JAK3 và Tyrosin kinaza 2 (cũng được gọi là Tyk2). Khi xytokin liên hợp với thụ thể xytokin tương ứng của nó, JAK được phosphoryl hóa, và gốc tyrosin của thụ thể sau đó được phosphoryl hóa. Sau đó, chất truyền dẫn tín hiệu và hoạt hóa phiên mã (cũng được gọi là "STAT"), mà có trong các tế bào, sẽ trở nên liên hợp với gốc tyrosin được phosphoryl hóa của thụ thể, và gốc tyrosin của STAT được phosphoryl hóa bởi JAK. Các STAT được phosphoryl hóa tạo ra dime, và dime chuyển dịch vào nhân và hoạt hóa sự phiên mã của gen đích, mà dẫn đến sự hoạt hóa của các tế bào. Các đường JAK/STAT là các đường truyền dẫn tín hiệu nội bào quan trọng của các xytokin trong các tế bào khả biến miễn dịch (tài liệu phi sáng chế 1). Khoảng 40 loại truyền dẫn tín hiệu xytokin được trung gian bởi sự kết hợp của bốn JAK và bảy STAT, và những bất thường về sự sản sinh xytokin và phát tín hiệu cho xytokin được tin rằng có liên quan mật thiết đến không chỉ các bệnh miễn dịch và viêm khác nhau, như là các bệnh tự miễn dịch và các bệnh dị ứng, mà còn cả các bệnh có các bệnh lý học khác như là các bệnh ung thư. Các hợp chất ngăn chặn sự hoạt hóa của các đường JAK/STAT này thu hút sự chú ý như là các liệu pháp mới dùng cho các

bệnh này, và, thực tế, các chất ức chế JAK đã được chấp thuận ở Mỹ và Nhật Bản là liệu pháp dùng cho xơ hóa tủy xương, tăng hồng cầu vô căn và viêm khớp dạng thấp. Thêm nữa, các hiệu quả của các hợp chất như vậy được mong đợi trong điều trị các bệnh tự miễn dịch khác (như là viêm khớp vảy nến, viêm khớp độ tuổi thiếu niên, bệnh Castleman, bệnh luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột, bệnh Behçet, bệnh nhược cơ năng, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh thận immunoglobulin, các bệnh tuyến giáp tự miễn dịch, bệnh vảy nến, bệnh cứng bì, bệnh viêm thận luput, hội chứng khô mắt, viêm mạch (như là viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa vi mạch, bệnh u hạt với viêm đa mạch và bệnh u hạt ái toan với viêm đa mạch), viêm da cơ, viêm đa cơ và viêm tủy sống-thần kinh thị giác), các bệnh viêm (như là viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, eczema, chứng ngứa, dị ứng thực phẩm, hen phế quản, viêm phổi ái toan, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, viêm mũi dị ứng, viêm xoang mãn tính, viêm xoang ái toan, polyp mũi, viêm kết mạc dị ứng, viêm xương khớp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh Kawasaki, bệnh Buerger, viêm đa động mạch nút và viêm mạch IgA), các bệnh tăng sinh (như là các loại ung thư u cứng, các loại ung thư máu, u ác tính bạch huyết, các bệnh tăng sinh tủy xương, đa u tủy, xơ hóa phổi và tăng bạch cầu ái toan), giảm thính lực đột ngột, bệnh thận tiểu đường, rụng tóc từng vùng, đào thải cấy ghép tủy xương hoặc đào thải cấy ghép cơ quan. Hiện nay, các thử nghiệm lâm sàng đang trong tiến trình thực hiện đối với một số bệnh như được liệt kê bên trên ở Nhật Bản, Mỹ và Châu Âu.

Cụ thể là, các nghiên cứu của sinh học khác nhau đã chứng minh vai trò quan trọng của JAK1 trong các truyền dẫn tín hiệu của các xytokin (xem các tài liệu phi sáng chế 2, 3 và 4), chỉ ra rằng các chất ức chế JAK1 là hữu ích trong điều trị các bệnh, như là các bệnh tự miễn dịch: viêm khớp vảy nến (xem tài liệu phi sáng chế 5), viêm khớp độ tuổi thiếu niên (xem tài liệu phi sáng chế 6), bệnh Castleman (xem tài liệu phi sáng chế 6), bệnh luput ban đỏ toàn thân (xem tài liệu phi sáng chế 7), hội chứng Sjögren (xem tài liệu phi sáng chế 8), bệnh xơ cứng rải rác (xem tài liệu phi sáng chế 9), bệnh viêm ruột (xem tài liệu phi sáng chế 10), bệnh Behçet (xem tài liệu phi sáng chế 11), bệnh

nhược cơ năng (xem tài liệu phi sáng chế 12), bệnh tiểu đường typ 1 (xem tài liệu phi sáng chế 9), bệnh thận immunoglobulin (xem tài liệu phi sáng chế 13), các bệnh tuyến giáp tự miễn dịch (xem tài liệu phi sáng chế 14), bệnh vẩy nến (xem tài liệu phi sáng chế 15), bệnh cứng bì (xem tài liệu phi sáng chế 16), bệnh viêm thận luput (xem tài liệu phi sáng chế 17), hội chứng khô mắt (xem tài liệu phi sáng chế 18), viêm mạch (xem các tài liệu phi sáng chế 19, 20, 21, 22 và 23), viêm da cơ (xem tài liệu phi sáng chế 24), viêm đa cơ (xem tài liệu phi sáng chế 24), viêm tủy sống-thần kinh thị giác (xem tài liệu phi sáng chế 25), các bệnh viêm: viêm da dị ứng (xem tài liệu phi sáng chế 26), viêm da tiếp xúc (xem tài liệu phi sáng chế 27), eczema (xem tài liệu phi sáng chế 28), chứng ngứa (xem tài liệu phi sáng chế 29), dị ứng thực phẩm (xem tài liệu phi sáng chế 30), hen phế quản (xem tài liệu phi sáng chế 31), viêm phổi ái toan (xem tài liệu phi sáng chế 32), bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (xem tài liệu phi sáng chế 33), viêm mũi dị ứng (xem tài liệu phi sáng chế 31), viêm xoang mãn tính (xem tài liệu phi sáng chế 34), viêm xoang ái toan, polyp mũi (xem tài liệu phi sáng chế 35), viêm kết mạc dị ứng (xem tài liệu phi sáng chế 36), viêm xương khớp (xem tài liệu phi sáng chế 37), viêm đốt sống dạng thấp (xem tài liệu phi sáng chế 6), bệnh Kawasaki (xem tài liệu phi sáng chế 38), bệnh Buerger (xem tài liệu phi sáng chế 39), viêm đa động mạch nút (xem tài liệu phi sáng chế 40), viêm mạch IgA (xem tài liệu phi sáng chế 41), các bệnh tăng sinh: các loại ung thư u cứng, các loại ung thư máu, u ác tính bạch huyết, các bệnh tăng sinh tủy xương, đa u tủy (xem các tài liệu phi sáng chế 42, 43 và 44), giảm thính lực đột ngột (xem tài liệu phi sáng chế 45), bệnh thận tiểu đường (xem tài liệu phi sáng chế 46), rụng tóc từng vùng (xem tài liệu phi sáng chế 47), đào thải cấy ghép tủy xương hoặc đào thải cấy ghép cơ quan, v.v.. Chẳng hạn, dưới đây các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện. Viêm khớp dạng thấp (<https://clinicaltrials.gov/NCT01888874> và [NCT02049138](https://clinicaltrials.gov/NCT02049138)), bệnh Crohn (<https://clinicaltrials.gov/NCT02365649>), ung thư phổi tế bào không nhỏ (<https://clinicaltrials.gov/NCT02257619>), ung thư tuyến tụy (<https://clinicaltrials.gov/NCT01858883>), xơ hóa tủy xương (<https://clinicaltrials.gov/NCT01633372>) và bệnh vẩy nến

(<https://clinicaltrials.gov/NCT02201524>).

Thêm nữa, trong số các phát tín hiệu cho xytokin được liên hợp với JAK1, các chất ức chế đối với các xytokin dưới đây đã được đề cập.

(1) IL-6 (cũng được gọi là interleukin-6): các chất điều trị dùng cho viêm khớp dạng thấp, viêm khớp độ tuổi thiếu niên và bệnh Castleman (xem các tài liệu phi sáng chế 48, 49 và 50).

(2) IL-2: chất điều trị dùng cho sự đào thải cấp tính sau cấy ghép thận (xem tài liệu phi sáng chế 51).

Ngoài ra, các thử nghiệm lâm sàng đối với các chất ức chế xytokin dưới đây đang được thực hiện.

(3) IL-4 và IL-13: chất điều trị dùng cho hen phế quản, viêm da dị ứng, viêm xoang ái toan, polyp mũi và viêm thực quản ái toan (xem tài liệu phi sáng chế 31).

(4) IL-13: chất điều trị dùng cho xơ hóa phổi (xem <https://clinicaltrials.gov/NCT02036580>).

(5) IL-5: chất điều trị dùng cho hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, tăng bạch cầu ái toan, bệnh u hạt ái toan với viêm đa mạch, viêm thực quản ái toan, viêm xoang ái toan/polyp mũi và viêm da dị ứng (xem tài liệu phi sáng chế 31 và tài liệu phi sáng chế 52).

(6) IFN α (cũng được gọi là interferon- α): chất điều trị dùng cho bệnh luput ban đỏ toàn thân (xem tài liệu phi sáng chế 7).

(7) IL-31: chất điều trị dùng cho viêm da dị ứng (<https://clinicaltrials.gov/NCT01986933>).

(8) TSLP (cũng được gọi là lymphopoietin mô đệm tuyến ức (thymic stromal lymphopoietin)): các chất điều trị dùng cho hen phế quản (<https://clinicaltrials.gov/NCT02054130>) và viêm da dị ứng (<https://clinicaltrials.gov/NCT00757042>).

Như vậy, sự ức chế tín hiệu JAK1 là biện pháp ưu tiên để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh gây ra bởi sự bất thường của JAK1, như là các bệnh tự miễn dịch, các bệnh viêm và các bệnh tăng sinh.

Đối với chất ức chế JAK1, các [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (xem các tài liệu sáng chế 1 và 2), các pyrazinon ba vòng (xem tài liệu sáng chế 3), các pyrolopyrimidin (xem các tài liệu sáng chế 4 đến 7), các phthalazin (xem tài liệu sáng chế 8), các imidazopyrolopyridin (xem tài liệu sáng chế 9 và tài liệu phi sáng chế 53), các diamino-1,2,4-triazol (xem tài liệu phi sáng chế 54), các pyrazolo[1,5-a]pyridin (xem tài liệu sáng chế 10), các imidazo[1,2-a]pyridin (xem các tài liệu sáng chế 11 và 12), các benzimidazol (xem tài liệu sáng chế 13), các 7-azaindol (xem tài liệu sáng chế 14) đã được báo cáo. Tuy nhiên, không tài liệu nào trong số các tài liệu được nêu lên này bộc lộ các hợp chất pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: O'Shea et al., *Immunity*, 2012, 36, 542-550.

Tài liệu phi sáng chế 2: O'Sullivan et al., *Mol. Immunol.*, 2007, 44, 2497-2506.

Tài liệu phi sáng chế 3: Quintás-Cardama et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2011, 10, 127-140.

Tài liệu phi sáng chế 4: Haan et al., *Chem. Biol.*, 2011, 18, 314-323.

Tài liệu phi sáng chế 5: Gan et al., *BioDrugs*, 2013, 27, 359-373.

Tài liệu phi sáng chế 6: Mihara et al., *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012, 122, 143-159.

Tài liệu phi sáng chế 7: Wallace et al., 71st Ann. Meet. Am. Coll. Rheumatol., 2007, Abs. 1315.

Tài liệu phi sáng chế 8: Gliozzi et al., *J. Autoimmun.*, 2013, 40, 122-133.

Tài liệu phi sáng chế 9: Neurath et al., *Xytokin Growth Factor Rev.*, 2011, 22, 83-89.

Tài liệu phi sáng chế 10: Vuitton et al., *Curr. Drug Targets*, 2013, 14, 1385-1391.

Tài liệu phi sáng chế 11: Akdeniz et al., *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2004, 33, 596-599.

Tài liệu phi sáng chế 12: Dalakas, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2012, 1274, 1-8.

- Tài liệu phi sáng chế 13: Goto et al., Clin. Immunol., 2008, 126, 260-269.
- Tài liệu phi sáng chế 14: Nanba et al., thyroid, 2009, 19, 495-501.
- Tài liệu phi sáng chế 15: Strober et al., Br. J. Dermatol., 2013, 169, 992-999.
- Tài liệu phi sáng chế 16: Christner et al., Curr. Opin. Rheumatol., 2004, 16, 746-752.
- Tài liệu phi sáng chế 17: Dong et al., Lupus, 2007, 16, 101-109.
- Tài liệu phi sáng chế 18: Lim et al., Cornea, 2015, 34, 248-252.
- Tài liệu phi sáng chế 19: Saadoun et al., Arthritis Rheumatol., 2015, 67, 1353-1360.
- Tài liệu phi sáng chế 20: Kieffer et al., Rev. Med. Interne., 2014, 35, 56-59.
- Tài liệu phi sáng chế 21: Takenaka et al., Clin. Rheumatol., 2014, 33, 287-289.
- Tài liệu phi sáng chế 22: Kobold et al., Clin. Exp. Rheumatol., 1999, 17, 433-440.
- Tài liệu phi sáng chế 23: Vaglio et al., Allergy, 2013, 68, 261-273.
- Tài liệu phi sáng chế 24: Gono et al., Rheumatology, 2014, 53, 2196-2203.
- Tài liệu phi sáng chế 25: Araki et al., Neurology, 2014, 82, 1302-1306.
- Tài liệu phi sáng chế 26: Bao et al., JAKSTAT, 2013, 2, e24137.
- Tài liệu phi sáng chế 27: Takanami-Ohnishi et al., J. Biol. Chem., 2002, 277, 37896-37903.
- Tài liệu phi sáng chế 28: Antoniu, Curr. Opin. Investig. Drugs, 2010, 11, 1286-1294.
- Tài liệu phi sáng chế 29: Sokołowska-Wojdyło et al., J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2013, 27, 662-664.
- Tài liệu phi sáng chế 30: Brown et al., Eur. Food Res. Technol., 2012, 235, 971-980.
- Tài liệu phi sáng chế 31: Legrand et al., J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2015, 3, 167-174.
- Tài liệu phi sáng chế 32: Kita et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 153,

1437-1441.

Tài liệu phi sáng chế 33: Southworth et al., Br. J. Pharmacol., 2012, 166, 2070-2083.

Tài liệu phi sáng chế 34: Van Zele et al., Allergy, 2006, 61, 1280-1289.

Tài liệu phi sáng chế 35: Nabavi et al., Allergol. Immunopathol. (Madr.), 2014, 42, 465-471.

Tài liệu phi sáng chế 36: Sakai et al., Curr. Eye Res., 2013, 38, 825-834.

Tài liệu phi sáng chế 37: Beekhuizen et al., Eur. Cell Mater., 2013, 26, 80-90.

Tài liệu phi sáng chế 38: Abe, Nihon Rinsho, 2014, 72, 1548-1553.

Tài liệu phi sáng chế 39: Slavov et al., Clin. Exp. Rheumatol., 2005, 23, 219-226.

Tài liệu phi sáng chế 40: Kawakami et al., Acta. Derm. Venereol. 2012, 92, 322-323.

Tài liệu phi sáng chế 41: Gülhan et al., Pediatr. Nephrol., 2015, 30, 1269-1277.

Tài liệu phi sáng chế 42: Costa-Pereira et al., Am. J. Cancer Res., 2011, 1, 806-816.

Tài liệu phi sáng chế 43: Vainchenker et al., Semin. Cell Dev. Biol., 2008, 19, 385-393.

Tài liệu phi sáng chế 44: Li et al., Neoplasia, 2010, 12, 28-38.

Tài liệu phi sáng chế 45: Masuda et al., Otol. Neurotol., 2012, 33, 1142-1150.

Tài liệu phi sáng chế 46: Donate-Correa et al., J. Diabetes Res., 2015, 948417.

Tài liệu phi sáng chế 47: Zhang et al., Arch. Dermatol. Res., 2015, 307, 319-331.

Tài liệu phi sáng chế 48: Nishimoto et al., J. Rheumatol., 2003, 30, 1426-1435.

Tài liệu phi sáng chế 49: Yokota et al., LANCET, 2008, 371, 998-1006.

Tài liệu phi sáng chế 50: Nishimoto et al., Blood, 2000, 95, 56-61.

Tài liệu phi sáng chế 51: Nashan et al., LANCET, 1997, 350, 1193-1198.

Tài liệu phi sáng chế 52: Kouro et al., Int. Immunol., 2009, 21, 1303-1309.

Tài liệu phi sáng chế 53: Kulagowski et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55, 5901-5921.

Tài liệu phi sáng chế 54: Malerich et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 7454-7457.

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2010/149769

Tài liệu sáng chế 2: WO 2010/010190

Tài liệu sáng chế 3: WO 2012/085176

Tài liệu sáng chế 4: WO 2009/114512

Tài liệu sáng chế 5: WO 2011/075334

Tài liệu sáng chế 6: WO 2012/022045

Tài liệu sáng chế 7: WO 2012/054364

Tài liệu sáng chế 8: WO 2012/037132

Tài liệu sáng chế 9: WO 2011/086053

Tài liệu sáng chế 10: WO 2011/101161

Tài liệu sáng chế 11: WO 2011/076419

Tài liệu sáng chế 12: JP 2011/136925

Tài liệu sáng chế 13: WO 2005/066156

Tài liệu sáng chế 14: WO 2007/084557

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế JAK1 tốt, chế phẩm ức chế JAK1, dược phẩm và thuốc chứa hợp chất này.

Cách thức giải quyết vấn đề

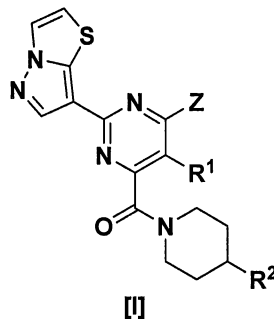
Sáng chế được dựa trên phát hiện của tác giả sáng chế rằng hợp chất có công thức chung [I] dưới đây hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó (dưới đây được gọi là "hợp chất của sáng chế") có hoạt tính ức chế JAK1 tuyệt vời.

Do đó, sáng chế đề xuất các đối tượng nêu trong các mục từ (I) đến (XVII) dưới

đây.

(I) Hợp chất pyrazolothiazol có công thức [I]:

[công thức 1]



trong đó:

R^1 là hydro, alkyl hoặc alkoxy;

Z là $-OR^3$ hoặc $-NR^4R^5$;

trong đó:

R^3 là alkyl, alkyl được thế bởi xycloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl,

R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 là alkyl, xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng bão hòa,

alkyl và xycloalkyl trong R^5 tùy ý được thế bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (6) dưới đây:

(1) hydroxy,

(2) alkoxy, và difloalkoxy,

(3) xycloalkyl, xycloalkyl được thế bởi (difloalkoxy)alkyl, và xycloalkyl được thế bởi alkoxyalkyl,

(4) nhóm dị vòng bão hòa tùy ý được thế bởi (difloalkoxy)alkyl,

(5) aryl, aryl được thế bởi halogen, và aryl được thế bởi alkoxy, và

(6) nitril, và

nhóm dị vòng bão hòa trong R^5 tùy ý được thế bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ

(1) đến (3) dưới đây:

(1) alkyl,

(2) alkylcarbonyl, và

(3) alkoxycarbonyl;

R^2 là hydroxy hoặc $-NHR^8$,

trong đó:

R^8 là heteroaryl, heteroaryl được thế bởi halogen, heteroaryl được thế bởi alkyl, $-COL^1$, $-COOL^2$ hoặc $-SO_2L^3$,

L^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (5) dưới đây:

(1) alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, và alkyl được thế bởi alkoxy

(2) xycloalkyl,

(3) aryl,

(4) heteroaryl, và

(5) dialkylamino, và xycloalkylamino,

L^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (3) dưới đây:

(1) alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, và alkyl được thế bởi alkoxy,

(2) xycloalkyl, và

(3) dialkylaminoalkyl, và

L^3 là alkyl hoặc xycloalkyl,

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

(II) Hợp chất pyrazolothiazol như được mô tả trong mục (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là hydro.

(III) Hợp chất pyrazolothiazol như được mô tả trong mục (II) hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó:

Z là $-NR^4R^5$;

trong đó:

R^4 là hydro,

R^5 là alkyl hoặc xycloalkyl,

alkyl và xycloalkyl trong R^5 tùy ý được thế bởi nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (3) dưới đây:

(1) hydroxy,

(2) alkoxy, và

(3) xycloalkyl,

R^2 là hydroxy hoặc $-NHR^8$,

R^8 là heteroaryl, heteroaryl được thế bởi halogen, heteroaryl được thế bởi alkyl, $-COL^1$ hoặc $-COOL^2$,

L^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (4) dưới đây:

(1) alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, và alkyl được thế bởi alkoxy,

(2) xycloalkyl,

(3) aryl, và

(4) heteroaryl, và

L^2 là alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, alkyl được thế bởi alkoxy hoặc xycloalkyl.

(IV) Hợp chất pyrazolothiazol như được mô tả trong mục (III) hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^5 là alkyl, alkyl được thế bởi hydroxy, alkyl được thế bởi xyclopropyl hoặc alkyl được thế bởi alkoxy, và

R^2 là $-NHR^8$.

(V) Hợp chất pyrazolothiazol như được mô tả trong mục (III) hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^5 là alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc alkyl được thế bởi xyclopropyl,

R^2 là $-NHR^8$,

R^8 là $-COL^1$ hoặc $-COOL^2$,

L^1 là alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc xyclopropyl, và

L^2 là alkyl hoặc xyclopropyl.

(VI) Hợp chất pyrazolothiazol như được mô tả trong mục (I), trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số (1) đến (135) dưới đây:

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,

- (2) N-(1-{{6-{{(1S)-1-xylopropylethyl}amino}}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)acetamid,
- (3) N-(1-{{6-{{(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl}amino}}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (4) N-(1-{{6-{{(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl}amino}}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)acetamid,
- (5) N-(1-{{6-{{(1S,2S)-2-(difluoromethoxy)xylopentyl}(methyl)amino}}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (6) N-(1-{{6-{{(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl}amino}}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)acetamid,
- (7) N-(1-{{6-{{(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl}amino}}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (8) N-[1-({6-({1-((difluoromethoxy)methyl)xylopropyl}methyl)amino})-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (9) N-[1-({6-({1-((difluoromethoxy)methyl)xylobutyl}methyl)amino})-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (10) N-[1-({6-({1-((difluoromethoxy)methyl)xylopentyl}methyl)amino})-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (11) N-[1-({6-({4-((difluoromethoxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methyl)amino})-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (12) N-(1-{{6-{{(1S)-1-xylopropylethyl}amino}}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (13) N-(1-{{6-{{(1S)-1-xylopropylethyl}amino}}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)acetamid,
- (14) N-(1-{{6-{{(1S,2S)-2-(difluoromethoxy)xylopentyl}amino}}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (15) N-[1-({6-((2,2-dimethylpropyl)amino))-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,

(16) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,

(17) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,

(18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamit,

(19) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-metoxyxyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,

(20) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,

(21) 1-flo-2-metylpropan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(22) metyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(23) [6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,

(24) metyl (1-{[6-{[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(25) metyl (1-{[6-{[(2S)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(26) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(27) etyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(28) propan-2-yl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(29) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

- yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamid,
- (30) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)pyridin-3-carboxamid,
- (31) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamid,
- (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropan-carboxamid,
- (33) 1-xyclopropyl-3-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)ure,
- (34) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (35) N-(1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropan-carboxamid,
- (36) N-[1-({6-[(1-metyl-xyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropan-carboxamid,
- (37) N-[1-({6-[(1-metoxi-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropan-carboxamid,
- (38) metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbam,
- (39) etyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbam,
- (40) propan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbam,
- (41) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamid,
- (42) N-(1-{[6-(xyclopropylmetoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropan-carboxamid,
- (43) N-[1-({6-[(3,3-dimetylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

- yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (44) N-(1-{[6-(xyclobutyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (45) N-(1-{[6-(xyclopentyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (46) N-(1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (47) N-[1-({6-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (48) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,2-oxazol-3-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (49) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (50) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon,
- (51) N-(1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (52) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
- (53) metyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (54) propan-2-yl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (55) metyl [1-({6-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (56) [6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
- (57) metyl (1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-

- b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (58) metyl [1-(6-[(3,3-dimetylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl]carbamat,
- (59) metyl (1-{[6-(xyclobutyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (60) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)metansulfonamit,
- (61) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropansulfonamit,
- (62) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)etansulfonamit,
- (63) N-(1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metylpropanamit,
- (64) N-(1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamit,
- (65) etyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (66) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (67) etyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (68) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (69) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (70) metyl [1-(6-[(2-metylbutan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl]carbamat,
- (71) (4-hydroxypiperidin-1-yl)[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl]metanon,

(72) propyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(73) propyl (1-{[6-{[(1R)-1-xylopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(74) propyl (1-{[6-{[(1S)-1-xylopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(75) propyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(76) propyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(77) metyl [1-(6-{[(2,2-dimetylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbammat,

(78) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(1R)-1-xylopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(79) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(1S)-1-xylopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(80) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(81) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(82) N-(1-{[6-{[(1R)-1-xylopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxyletyl,

(83) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxyletyl,

(84) metyl [1-(6-{[1-(metoxymetyl)xylopropyl]metyl}(metyl)amino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl)piperidin-4-yl]carbammat,

(85) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(1R)-1-xylopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-

- b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (86) 2,2-difluorethyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (87) 2,2-difluorethyl (1-{[6-{[(1S)-1-cyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (88) 2,2-difluorethyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (89) tert-butyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (90) 2-methoxyethyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (91) 2-(dimethylamino)ethyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (92) 2,2,2-trifluorethyl (1-{[6-{[(1R)-1-cyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (93) 2,2,2-trifluorethyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (94) 2-methoxy-N-(1-{[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)acetamide,
- (95) N-(1-{[6-(2-ethylbutoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)cyclopropanecarboxamide,
- (96) methyl (1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (97) methyl (1-{[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (98) N-[1-({6-[(2-ethylbutyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]cyclopropanecarboxamide,
- (99) N-(1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-

- yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (100) metyl [1-(6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl]carbamat,
- (101) metyl (1-{6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (102) N-(1-{6-(2-etylbutoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit,
- (103) N-(1-{6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit,
- (104) N-[1-(6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl]propanamit,
- (105) [6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon,
- (106) N-[1-(6-[(2-metoxi-2-metylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl]propanamit,
- (107) (4-hydroxypiperidin-1-yl){6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}metanon,
- (108) N-(1-{6-{[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit,
- (109) N-(1-{6-{[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (110) N-(1-{6-{[(2S)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (111) N-(1-{6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (112) metyl [1-(6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl]carbamat,
- (113) metyl [1-(6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

- yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (114) N-[1-({6-[(1-methylxyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (115) [6-{{(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}{4-[(5-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon,
- (116) 2-metyl-N-[1-({6-[(2-methylbutan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (117) N-[1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (118) metyl [1-({6-[tert-butyl(metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (119) xyclopropyl (1-{{6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamat,
- (120) xyclopropyl (1-{{6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamat,
- (121) 2,2-diflo-N-(1-{{6-[(2R)-3-methylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)axetamit,
- (122) 3-[1-({6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]-1,1-dimetylure,
- (123) 3-(1-{{6-[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)-1,1-dimetylure,
- (124) propan-2-yl [1-({6-[(3-metyloxetan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (125) metyl [1-({6-[(dixyclopropylmetyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (126) metyl (1-{{6-phenoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamat,
- (127) tert-butyl 4-{{6-({4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-

(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-carboxylat,

(128) metyl (1-{[6-(piperidin-4-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(129) metyl [1-({6-[(1-xyanoxyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,

(130) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(131) metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(132) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,

(133) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(134) metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(135) metyl (1-{[2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-(pyridin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

(VII) Hợp chất pyrazolothiazol được mô tả trong mục (I), trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất (1) đến (58) dưới đây:

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit,

(2) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit,

(3) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxi)xylopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit,

(4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit,

- (5) N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)methyl]xyclopropyl)methyl}amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (6) N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)methyl]xyclobutyl)methyl}amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (7) N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)methyl]xyclopentyl)methyl}amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (8) N-[1-({6-[(4-{[(diflometoxy)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl}amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (9) N-(1-{[6-[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino]-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (10) N-(1-{[6-[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (11) N-[1-({6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (12) N-(1-{[6-[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (13) N-(1-{[6-[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (14) methyl (1-{[6-[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate,
- (15) ethyl (1-{[6-[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate,
- (16) N-(1-{[6-[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]benzamide,
- (17) N-(1-{[6-[(1S)-1-xyclopropylethyl](methyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (18) propan-2-yl (1-{[6-[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-

- b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (19) N-(1-{[6-(cyclopropylmethoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)cyclopropanecarboxamide,
- (20) N-[1-({6-[(3,3-dimethylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]cyclopropanecarboxamide,
- (21) N-(1-{[6-(cyclobutylloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)cyclopropanecarboxamide,
- (22) N-[1-({6-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]cyclopropanecarboxamide,
- (23) [6-{[(1S)-1-cyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]methanone,
- (24) N-(1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)cyclopropanecarboxamide,
- (25) methyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (26) propan-2-yl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (27) methyl [1-({6-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate,
- (28) [6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)methanone,
- (29) methyl (1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (30) methyl [1-({6-[(3,3-dimethylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate,
- (31) methyl (1-{[6-(cyclobutylloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate, (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-cyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-

yl)xyclopropansulfonamit,

(33) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)etansulfonamit,

(34) etyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(35) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,

(36) propyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(37) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxyaxetamit,

(38) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(39) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(40) tert-butyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(41) 2-metoxyetyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(42) 2-(dimethylamino)etyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(43) 2,2,2-trifloetyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(44) 2,2,2-trifloetyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(45) metyl (1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(46) N-[1-({6-[(2-etylbutyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-

- yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (47) N-(1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (48) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (49) metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (50) N-[1-({6-[(1-metylxyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (51) metyl [1-({6-[tert-butyl(metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (52) xyclopropyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (53) propan-2-yl [1-({6-[(3-metyloxetan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (54) metyl [1-({6-[(1-xyanoxyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (55) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (56) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (57) metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat, và
- (58) metyl (1-{[2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-(pyridin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

(VIII) Hợp chất pyrazolothiazol được mô tả trong mục (I), trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất (1) đến (8) dưới đây:

- (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (2) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (3) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (4) etyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (5) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (6) propan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (7) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat, và
- (8) metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

(IX) Dược phẩm chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (I) đến (VIII) làm hoạt chất.

(X) Chế phẩm ức chế JAK1 chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (I) đến (VIII) làm hoạt chất.

(XI) Thuốc điều trị dùng cho bệnh viêm chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (I) đến (VIII) làm hoạt chất.

(XII) Thuốc điều trị theo (XI) trong đó bệnh viêm là viêm da dị ứng, eczema, hen phế quản, viêm phổi ái toan, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, viêm mũi dị ứng, viêm xoang ái toan, polyp mũi, viêm đốt sống dạng thấp hoặc viêm thực quản ái toan.

(XIII) Thuốc điều trị dùng cho bệnh tự miễn dịch chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (I) đến (VIII) làm hoạt chất.

(XIV) Thuốc điều trị theo (XIII) trong đó bệnh tự miễn dịch là viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp độ tuổi thiếu niên, bệnh Castleman, bệnh luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Sjögren, bệnh viêm ruột, bệnh vảy nến, bệnh cứng bì, hội chứng khô mắt, viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa vi mạch, bệnh u hạt với viêm đa mạch, bệnh u hạt ái toan với viêm đa mạch hoặc viêm tủy sống-thần kinh thị giác.

(XV) Thuốc điều trị dùng cho bệnh tăng sinh chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (I) đến (VIII) làm hoạt chất.

(XVI) Thuốc điều trị theo (XV) trong đó bệnh tăng sinh là các loại ung thư u cứng, các loại ung thư máu, u ác tính bạch huyết, các bệnh tăng sinh tủy xương, đa u tủy, xơ hóa phổi hoặc tăng bạch cầu ái toan.

(XVII) Thuốc điều trị dùng cho bệnh thận tiểu đường, rụng tóc từng vùng, đào thải cấy ghép tủy xương hoặc đào thải cấy ghép cơ quan chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (I) đến (VIII) làm hoạt chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng ở đây được định nghĩa như sau.

Thuật ngữ "halogen" bao gồm nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Đặc biệt là, nguyên tử flo là được ưu tiên.

Thuật ngữ "alkyl" bao gồm, chẳng hạn, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 1 đến 8 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, thuật ngữ có thể bao gồm, chẳng hạn, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, sec-pentyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, tert-pentyl, 2-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, sec-hexyl, 1-

ethylbutyl, isohexyl, neohexyl, 1,1-dimethylbutyl, thexyl, 2-ethylbutyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 2,2-dimethylbutyl, heptyl, isoheptyl, octyl và isooctyl.

Các ví dụ về gốc alkyl trong "(difloalkoxy)alkyl", "alkoxyalkyl", "dialkylamino", "dialkylaminoalkyl", "alkylcarbonyl", "monohaloalkyl", "dihaloalkyl", "trihaloalkyl" có thể bao gồm ví dụ tương tự như được mô tả ở trên đối với "alkyl".

Thuật ngữ "monohaloalkyl" đề cập đến nhóm trong đó "alkyl" như được xác định ở trên được thế bởi "halogen" như được xác định ở trên. Cụ thể là, thuật ngữ có thể bao gồm, chẳng hạn, monoflometyl, monoclometyl và monofloetyl.

Thuật ngữ "dihaloalkyl" đề cập đến nhóm trong đó "alkyl" như được xác định ở trên được thế bởi hai "halogen" như được xác định ở trên. Cụ thể là, thuật ngữ có thể bao gồm, chẳng hạn, diflometyl, difloetyl và 1,2-diflopropyl.

Thuật ngữ "trihaloalkyl" đề cập đến nhóm trong đó "alkyl" như được xác định ở trên được thế bởi ba "halogen" như được xác định ở trên. Cụ thể là, thuật ngữ có thể bao gồm, chẳng hạn, triflometyl, triclometyl và trifloetyl.

Thuật ngữ "alkoxy" có thể bao gồm, chẳng hạn, alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, thuật ngữ có thể bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, n-hexyloxy, n-heptyloxy và n-octyloxy.

Các ví dụ về gốc alkoxy trong "(difloalkoxy)alkyl", "alkoxyalkyl" có thể bao gồm các ví dụ tương tự được mô tả ở trên đối với "alkoxy".

Thuật ngữ "xycloalkyl" có thể bao gồm, chẳng hạn, nhóm hydrocarbon bão hòa có một đến ba vòng có 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Xycloalkyl một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Cụ thể là, thuật ngữ này có thể bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.1.0]pentyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, và bixyclo[2.2.2]octyl.

Đối với "xycloalkyl" được thể hiện bởi L¹, xycloalkyl một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon là được ưu tiên, và xyclopropyl là được ưu tiên hơn.

Đối với gốc "xycloalkyl" trong "xycloalkylamino", xyclopropyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ "aryl" đề cập đến, chẳng hạn, nhóm hydrocarbon thơm có một đến ba vòng có 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, thuật ngữ có thể bao gồm phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthryl, 2-anthryl, 9-anthryl, 1-phenanthryl, 2-phenanthryl, 3-phenanthryl, 4-phenanthryl và 10-phenanthryl. Đặc biệt, phenyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ "heteroaryl" có thể bao gồm, chẳng hạn, hợp chất dị vòng thơm có một đến hai vòng 5 đến 10 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy bên trong vòng. Cụ thể là, thuật ngữ có thể bao gồm furyl (ví dụ, 2-furyl và 3-furyl), thienyl (ví dụ, 2-thienyl và 3-thienyl), pyrrolyl (ví dụ, 2-pyrrolyl và 3-pyrrolyl), imidazolyl (ví dụ, 2-imidazolyl và 4-imidazolyl), pyrazolyl (ví dụ, 3-pyrazolyl và 4-pyrazolyl), triazolyl (ví dụ, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl và 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (ví dụ, 5-tetrazolyl), oxazolyl (ví dụ, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl và 5-oxazolyl), isoxazolyl (ví dụ, 3-isoxazolyl và 4-isoxazolyl và 5-isoxazolyl), oxadiazolyl (ví dụ, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiazolyl (ví dụ, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl và 5-thiazolyl), thiadiazolyl, isothiazolyl (ví dụ, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl và 5-isothiazolyl), pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl), pyridazinyl (ví dụ, 3-pyridazinyl và 4-pyridazinyl), pyrimidinyl (ví dụ, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl và 5-pyrimidinyl), pyrazinyl (ví dụ, 2-pyrazinyl), benzimidazolyl (ví dụ, 2-benzimidazolyl, 4-benzimidazolyl, 5-benzimidazolyl, 6-benzimidazolyl và 7-benzimidazolyl), indazolyl (ví dụ, 3-indazolyl, 4-indazolyl, 5-indazolyl, 6-indazolyl và 7-indazolyl) và isoquinolyl (ví dụ, 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl và 8-isoquinolyl). Ưu tiên là, heteroaryl có thể là furyl (ví dụ, 2-furyl và 3-furyl), imidazolyl (ví dụ, 2-imidazolyl và 4-imidazolyl), thiazolyl (ví dụ, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl và 5-thiazolyl), pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl), pyridazinyl (ví dụ, 3-pyridazinyl và 4-pyridazinyl), pyrimidinyl (ví dụ, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl và 5-pyrimidinyl) hoặc pyrazinyl (ví dụ, 2-pyrazinyl).

Đối với "heteroaryl" được thể hiện bởi R^3 , 3-pyridyl là được ưu tiên.

Đối với "heteroaryl" được thể hiện bởi R^8 , isoxazolyl (ví dụ, 3-isoxazolyl, 4-

isoxazolyl và 5-isoxazolyl), thiazolyl (ví dụ, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl và 5-thiazolyl), pyrimidinyl (ví dụ, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl và 6-pyrimidinyl) và pyridyl (2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl) là được ưu tiên, và 3-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 2-pyrimidinyl và 2-pyridyl là được ưu tiên hơn.

Đối với "heteroaryl" được thể hiện bởi L^1 , thienyl (ví dụ, 2-thienyl và 3-thienyl) và pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl) là được ưu tiên hơn.

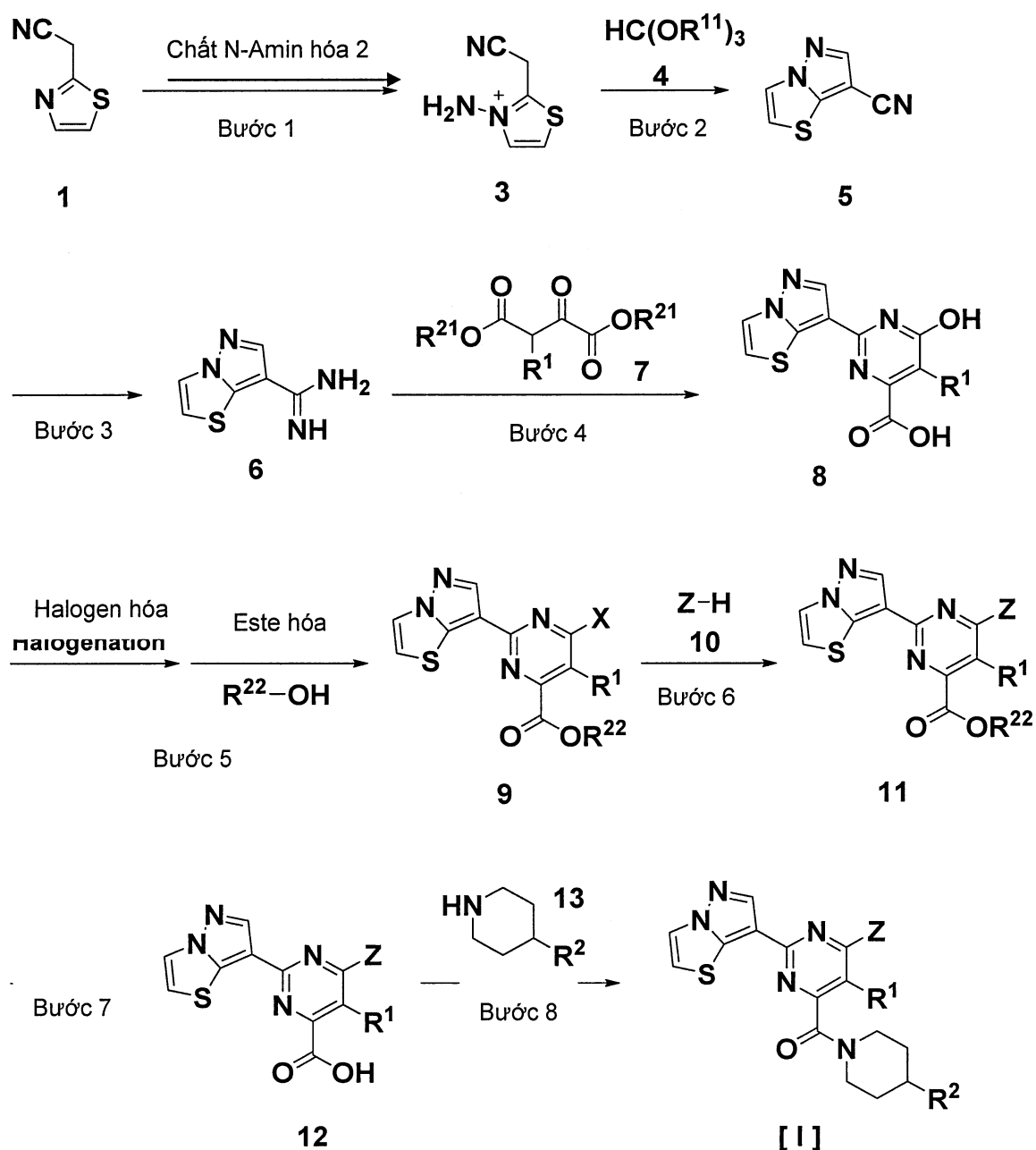
Thuật ngữ "nhóm dị vòng bão hòa" có thể bao gồm, chẳng hạn, nhóm dị vòng bão hòa có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy bên trong vòng. Cụ thể là, oxetanyl (ví dụ, 2-oxetanyl và 3-oxetanyl), azetidiny (ví dụ, 2-azetidiny và 3-azetidiny), tetrahydropyranyl (ví dụ, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl và 4-tetrahydropyranyl), pyrrolidinyl (ví dụ, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl và 3-pyrrolidinyl), piperidinyl (ví dụ, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), piperazinyl (ví dụ, 2-piperazinyl và 3-piperazinyl), morpholiny (ví dụ, 2-morpholiny và 3-morpholiny), thiomorpholiny (ví dụ, 2-thiomorpholiny và 3-thiomorpholiny) hoặc tetrahydrofuryl (2-tetrahydrofuryl và 3-tetrahydrofuryl). Ưu tiên hơn là, thuật ngữ này có thể bao gồm piperidinyl (ví dụ, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), tetrahydrofuryl (2-tetrahydrofuryl và 3-tetrahydrofuryl) và tetrahydropyranyl (2-tetrahydropyranyl và 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl).

Đối với "nhóm dị vòng bão hòa" được thể hiện bởi R^5 , 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-oxetanyl là được ưu tiên.

Hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất theo các cách thức sau, chẳng hạn, và các ví dụ như được mô tả dưới đây, hoặc các phương pháp được biết trong lĩnh vực kỹ thuật, sử dụng hợp chất hoặc chất trung gian, có sẵn hoặc có thể được điều chế dễ dàng. Trong trường hợp nếu nguyên liệu khởi đầu có nhóm chức mà có thể ảnh hưởng đến phản ứng trong quy trình sản xuất hợp chất của sáng chế, thì nguyên liệu khởi đầu nên được bảo vệ trước bởi nhóm bảo vệ thích hợp theo phương pháp đã biết. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bởi phương pháp đã biết sau phản ứng.

Sơ đồ 1

[công thức 2]



trong đó, Z, R¹ và R² như được xác định ở trên. R¹¹ là alkyl, R²¹ là hydro hoặc alkyl, R²² là alkyl và X là nhóm rời chuyển như là halogen.

Bước 1

Bước này là N-amin hóa hợp chất 1 (mà có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Heterocycles, 2008, 75, 2005-2012.) bằng cách sử dụng chất N-amin hóa 2 để tạo ra muối N-aminothiazolium 3.

Chất N-amin hóa cần sử dụng phụ thuộc vào dung môi được cho dùng trong phản ứng, và các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở O-(mesitylsulfonyl)hydroxyamin.

Chất N-amin hóa có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 5 đương lượng mol của hợp chất 1.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ có thể bao gồm, chẳng hạn, các ete như là tetrahydrofuran (dưới đây được gọi là "THF"), diethyl ete, 1,4-dioxan và dimetoxietan (dưới đây được gọi là "DME"), các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton, các hydrocarbon như là benzen và toluen, các hydrocarbon được halogen hóa như là clorofom, diclometan và 1,2-dicloetan hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng có thể là -78°C đến 100°C , ưu tiên là -78°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 10 phút đến 24 giờ.

Bước 2

Bước là phản ứng của muối N-aminothiazolium 3 với hợp chất orthoeste 4 trong dung môi thích hợp để thu được hợp chất 5.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ về dung môi có thể bao gồm, các ete như là THF, diethyl ete, 1,4-dioxan và DME, các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton, các hydrocarbon như là benzen và toluen, các hydrocarbon được halogen hóa như là clorofom, diclometan và 1,2-dicloetan hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, hợp chất orthoeste 4 bản thân nó có thể được sử dụng làm dung môi trong phản ứng.

Nhiệt độ phản ứng có thể là 0°C đến 200°C , ưu tiên là 0°C đến 150°C .

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 10 phút đến 24 giờ.

Được ưu tiên là hợp chất orthoeste 4 có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 50 đương lượng mol của muối N-aminothiazolium 3.

Bước 3

Bước này là chuyển đổi nitril thành amidin, mà có thể được thực hiện theo cách thức như được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu của Slee et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 1719-1729. Tức là, hợp chất 5 được khuấy với sự có mặt của bazơ như là kim loại kiềm alkoxit trong dung môi thích hợp để thu được imidat, và imidat thu được được cho phản ứng với amoniac hoặc muối amoni để tạo ra hợp chất amidin 6.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng trong phản ứng có thể bao gồm các alkoxit như là natri metoxit và natri etoxit.

Được ưu tiên là alkoxit có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 5 đương lượng mol của hợp chất 5.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và, đặc trưng là, rượu như là metanol và etanol có thể được sử dụng.

Trong điều chế imidat, nhiệt độ phản ứng có thể là 0°C đến 150°C, ưu tiên là 0°C đến 100°C.

Trong điều chế imidat, thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 30 phút đến 24 giờ.

Trong điều chế hợp chất amidin 6, các ví dụ về muối amoni được sử dụng trong phản ứng có thể bao gồm amoni clorua và amoni axetat.

Muối amoni hoặc amoniac có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 10 đương lượng mol của imidat.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và, đặc trưng là, rượu như là metanol và etanol có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng có thể là -78°C đến 150°C, ưu tiên là 0°C đến 150°C.

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 30

phút đến 24 giờ.

Muối amoni có thể được bổ sung trực tiếp vào hỗn hợp phản ứng trong đó imidat đã được điều chế.

Bước 4

Bước này là phản ứng của hợp chất amidin 6 với hợp chất axit oxaloaxetic 7 hoặc muối của nó với sự có mặt của bazơ như là kali hydroxit trong dung môi thích hợp để thu được hợp chất pyrimidin 8. Bước này có thể được thực hiện theo cách thức như được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu WO 2009/138712.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng trong phản ứng có thể bao gồm các bazơ vô cơ như là natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri hydro carbonat, natri carbonat, kali carbonat và xezi carbonat và các alkoxit như là natri metoxit, natri etoxit và kali tert-butoxit.

Bazơ có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 50 đương lượng mol của hợp chất amidin 6.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ có thể bao gồm, chẳng hạn, các ete như là THF, 1,4-dioxan và DME, các rượu như là metanol và etanol, các keton như là axeton, nước hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng.

Trong phản ứng này, nhiệt độ phản ứng có thể là 0°C đến 200°C, ưu tiên là 0°C đến 150°C.

Trong phản ứng này, thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 30 phút đến 24 giờ.

Bước 5

Bước này là quy trình để thu được hợp chất 9 bằng halogen hóa hợp chất pyrimidin 8 với sự có mặt của chất halogen hóa trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ 0°C đến 180°C, sau đó là este hóa halogenua axit thu được.

Trong phản ứng halogen hóa, các ví dụ về chất halogen hóa có thể bao gồm phospho oxyclorua, phospho oxybromua và phospho pentaclorua. Các chất halogen

hóa này có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng trong phản ứng.

Trong phản ứng halogen hóa, bazơ được sử dụng tùy ý. Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm dietylanilin, pyridin, 2,6-lutidin, N,N-diisopropyletylamin (dưới đây được gọi là "DIPEA") và trietylamin (dưới đây được gọi là "TEA").

Chất halogen hóa và bazơ có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 100 đương lượng mol của hợp chất pyrimidin 8.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ có thể bao gồm, các ete như là THF, dietyl ete, 1,4-dioxan và DME, các amit như là N,N-dimetylformamit (dưới đây được gọi là "DMF"), N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon (dưới đây được gọi là "NMP"), các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton, các hydrocarbon như là benzen và toluen, các hydrocarbon được halogen hóa như là clorofom, diclometan và 1,2-dicloetan, các sulfoxit như là dimetyl sulfoxit (dưới đây được gọi là "DMSO") hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng có thể là 0°C đến 200°C, ưu tiên là 0°C đến 150°C.

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 10 phút đến 48 giờ.

Phản ứng este hóa có thể được thực hiện theo phương pháp thông thường. Các ví dụ về rượu (R^{22} -OH) được sử dụng trong phản ứng có thể bao gồm metanol và etanol.

Trong phản ứng este hóa, bazơ được sử dụng tùy ý. Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm các bazơ hữu cơ như là dietylanilin, pyridin, 2,6-lutidin, DIPEA và TEA và các bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat.

Rượu và bazơ có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 100 đương lượng mol của axit halogenua.

Trong phản ứng este hóa, dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ bao gồm các ete như

là THF, dietyl ete, 1,4-dioxan và DME, các amit như là DMF và N,N-dimetylaxetamit, các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton, các hydrocarbon như là benzen và toluen, các hydrocarbon được halogen hóa như là clorofom, diclometan và 1,2-dicloetan, các sulfoxit như là DMSO hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng. Đồng thời, rượu cần được phản ứng có thể được sử dụng làm dung môi.

Nhiệt độ phản ứng có thể là -78°C đến 200°C , ưu tiên là 0°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 10 phút đến 48 giờ.

Bước 6

Bước này là phản ứng của hợp chất 9 với hợp chất 10 (hợp chất rượu R^3OH hoặc hợp chất amin NHR^4R^5) trong dung môi thích hợp để thu được hợp chất 11.

Trong phản ứng này, hợp chất 10 có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 10 đương lượng mol của hợp chất 9.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của axit hoặc bazơ, nếu cần. Các ví dụ về axit được sử dụng có thể bao gồm, các axit vô cơ như là axit clohydric và axit sulfuric. Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm các bazơ hữu cơ như là TEA, DIPEA, N,N-dimetylanilin, pyridin, DMAP và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, các bazơ vô cơ như là natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri hydro carbonat, natri carbonat, kali carbonat và xezi carbonat, các alkoxit như là natri metoxit, natri etoxit và kali tert-butoxit, và các hydrua kim loại kiềm như là natri hydrua và kali hydrua.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ bao gồm các ete như là THF, dietyl ete, 1,4-dioxan và DME, các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton, các hydrocarbon được halogen hóa như là clorofom, diclometan và 1,2-dicloetan, các hydrocarbon như là toluen, benzen và xyclohexan, các rượu như là metanol, etanol, rượu isopropyl và butanol, các amit như là DMF, N,N-dimetylaxetamit, và NMP, các sulfoxit như là DMSO hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng.

Trong phản ứng này, nhiệt độ phản ứng có thể là 0°C đến 200°C, ưu tiên là 0°C đến 150°C. Nếu cần, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng vi sóng hoặc trong điều kiện kín.

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào loại của các nguyên liệu khởi đầu và bazơ và nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 30 phút đến 48 giờ.

Bước 7

Bước này là phản ứng thủy phân của hợp chất este 11 với sự có mặt của axit hoặc bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp để thu được axit carboxylic 12.

Trong phản ứng, các ví dụ về axit được sử dụng có thể bao gồm các axit vô cơ như là axit clohydric và axit sulfuric và các axit hữu cơ như là axit trifloaxetic (dưới đây được gọi là "TFA"), axit metansulfonic và axit toluensulfonic. Các ví dụ về bazơ có thể bao gồm các bazơ vô cơ như là natri hydroxit, kali hydroxit và lithi hydroxit.

Trong phản ứng, axit hoặc bazơ có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 10 đương lượng mol của hợp chất este 11.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ bao gồm nước, các rượu như là metanol, etanol và isopropanol, các ete như là THF, diethyl ete, 1,4-dioxan và DME, các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng.

Trong phản ứng này, nhiệt độ phản ứng có thể là -78°C đến 200°C, ưu tiên là 0°C đến 100°C.

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 30 phút đến 48 giờ.

Bước 8

Bước này là phản ứng ngưng tụ của axit carboxylic 12 và hợp chất 13 trong dung môi thích hợp để thu được hợp chất [I]. Hợp chất [I] có thể được điều chế bằng cách cho axit carboxylic 12 hoặc dẫn xuất phản ứng của nó phản ứng với hợp chất 13.

Các ví dụ về các dẫn xuất phản ứng của axit carboxylic 12 có thể bao gồm, các

dẫn xuất thường được sử dụng trong phản ứng hình thành ngưng tụ amit như là các axit halogenua (ví dụ, axit clorua và axit bromua), các anhydrit hỗn hợp, các imidazolit và các amit phản ứng.

Khi sử dụng axit carboxylic 12, chất ngưng tụ như là 1,1'-carbonyldiimidazol, 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit (dưới đây được gọi là "WSCD (Water Soluble Carbodiimide-carbodiimit hòa tan trong nước)", N,N'-dicyclohexylcarbodiimit (dưới đây được gọi là "DCC"), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat (dưới đây được gọi là "HATU"), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (dưới đây được gọi là "HBTU"), diethyl xyanophosphonat, diphenylphosphoryl azit, 2-clo-1-metylpyridinium iodua, 1H-benzotriazol-1-yloxytripyrrolizinophosphoni hexaflophosphat hoặc benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat) có thể được sử dụng.

Trong phản ứng, chất ngưng tụ có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 3 đương lượng mol của axit carboxylic 12.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ, nếu cần. Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm, chẳng hạn, các bazơ hữu cơ như là TEA, DIPEA, N,N-dimetylanilin, pyridin, DMAP và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen.

Chất phụ gia như là 1-hydroxybenzotriazol (dưới đây được gọi là "HOBt") và N-hydroxysuccinimit có thể được bổ sung vào phản ứng.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ bao gồm các ete như là THF, diethyl ete, 1,4-dioxan và DME, các amit như là DMF và N,N-dimetylaxetamit, các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton, các hydrocarbon như là benzen và toluen, các hydrocarbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng có thể là -78°C đến 200°C, ưu tiên là -20°C đến 50°C.

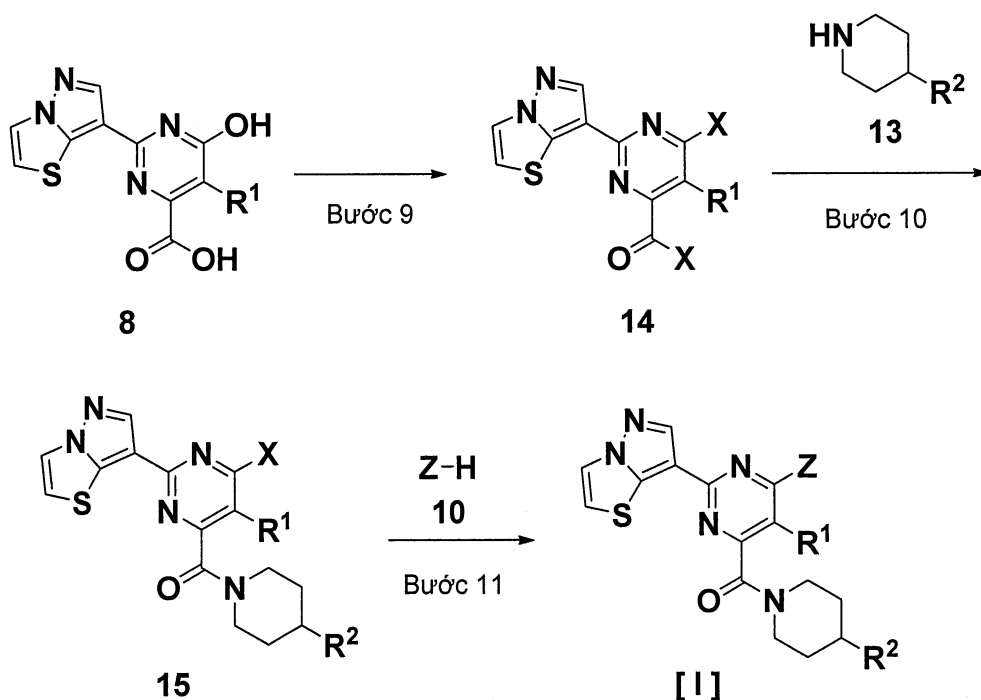
Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào loại của các nguyên liệu khởi đầu và

các chất ngưng tụ và nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 10 phút đến 24 giờ.

Hợp chất [I] cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ 2 dưới đây.

Sơ đồ 2

[công thức 3]



trong đó, Z, R¹ và R² như được xác định ở trên. X là halogen.

Bước 9

Bước này là phản ứng halogen hóa của gốc hydroxit của hợp chất 8 với chất halogen hóa, như là phospho oxycloclorua trong dung môi thích hợp, để thu được axit halogenua 14. Bước này có thể được thực hiện như được mô tả trong bước 5

Bước 10

Bước là phản ứng của axit halogenua 14 với hợp chất amin 13 trong dung môi thích hợp để thu được hợp chất amit 15.

Trong phản ứng, hợp chất 13 có thể được sử dụng với lượng là 1 đến 3 đương lượng mol của hợp chất 14.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ, nếu cần. Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm các bazơ hữu cơ như là TEA, DIPEA, N,N-dimetylanilin, pyridin, DMAP và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen và các bazơ vô cơ

như là natri hydro carbonat, natri carbonat, kali carbonat và xezi carbonat.

Dung môi cần được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn trừ phi nó không tham gia trong phản ứng, và các ví dụ bao gồm các ete như là THF, dietyl ete, 1,4-dioxan và DME, các nitril như là axetonitril và propionitril, các keton như là axeton, các hydrocarbon được halogen hóa như là clorofom, diclometan và 1,2-dicloetan, các hydrocarbon như là toluen, benzen và xyclohexan, các amit như là DMF và N,N-dimetylxetamit, các sulfoxit như là DMSO hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng.

Trong phản ứng này, nhiệt độ phản ứng có thể là -50°C đến 100°C , ưu tiên là 0°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng có thể phụ thuộc vào loại của các nguyên liệu khởi đầu và các bazơ và nhiệt độ phản ứng, và đặc trưng là, 5 phút đến 48 giờ.

Bước 11

Bước này là phản ứng của hợp chất 15 với hợp chất 10 (hợp chất rượu R^3OH hoặc hợp chất amin $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$) trong dung môi thích hợp để thu được hợp chất [I]. Bước này có thể được thực hiện như được mô tả trong bước 6 ở trên.

Hợp chất pyrazolothiazol của sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc ngay như vậy, và cũng có thể được cải biến và được sử dụng ở dạng muối được dụng, solvat hoặc solvat của muối bằng cách sử dụng phương pháp đã biết rõ. Các ví dụ về muối được dụng có thể bao gồm, chẳng hạn, muối với axit vô cơ như là hydroclorat, hydrobromat, sulfat và phosphat, và muối với muối hữu cơ như là axetat, xitrat, tartarat, maleat, succinat, fumarat, p-toluensulfonat, benzensulfonat và metansulfonat.

Solvat bao gồm solvat với dung môi hữu cơ và hydrat. Các ví dụ về solvat được dụng có thể bao gồm, chẳng hạn, alkolat (ví dụ, etanolat) và hydrat. Hydrat có thể bao gồm chẳng hạn, monohydrat và dihydrat. Solvat được tạo ra bằng cách phối trí với bất kỳ loại và số lượng dung môi nào. Muối được dụng có thể tạo ra solvat.

Chẳng hạn, muối hydroclorua của hợp chất có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất pyrazolothiazol của sáng chế trong dung dịch của hydro clorua trong rượu, dung dịch của hydro clorua trong etyl axetat, dung dịch của hydro clorua trong 1,4-

dioxan hoặc dung dịch của hydro clorua trong dietyl ete.

Một số hợp chất của sáng chế có thể có carbon bất đối xứng, và các chất đồng phân lập thể tương ứng và các hỗn hợp của chúng tất cả bao gồm trong sáng chế. Các chất đồng phân lập thể có thể được điều chế, chẳng hạn, nhờ sự phân giải quang học từ raxemat của chúng theo phương pháp đã biết sử dụng axit hoạt quang (ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic và axit 10-camphor sulfonic, v.v.), hoặc bằng cách sử dụng hợp chất hoạt quang được điều chế trước là nguyên liệu khởi đầu. Ngoài ra, các chất đồng phân lập thể có thể được điều chế bằng sự phân giải quang học sử dụng cột không đối xứng hoặc bằng tổng hợp bất đối xứng. Đồng thời, một số hợp chất của sáng chế có thể tạo ra các tautome, và các tautome tương ứng và các hỗn hợp của chúng cũng bao gồm trong sáng chế.

Hợp chất của sáng chế có hoạt tính ức chế JAK1 như được thể hiện trong các ví dụ thử nghiệm dưới đây. Thêm nữa, hợp chất của sáng chế cũng có các hiệu quả chống viêm, ức chế miễn dịch và chống tăng sinh v.v., dựa trên hoạt tính ức chế JAK1 của chúng.

Do đó, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng làm chất phòng ngừa hoặc điều trị, chẳng hạn, đối với các bệnh có liên quan đến JAK1 và đồng thời các bệnh mà hiệu quả của hợp chất được mong đợi về các hiệu quả chống viêm, ức chế miễn dịch và chống tăng sinh của nó v.v..

Các ví dụ về các bệnh cụ thể mà hợp chất của sáng chế có thể được áp dụng bao gồm bệnh tự miễn dịch (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp độ tuổi thiếu niên, bệnh Castleman, bệnh luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột, bệnh Behçet, bệnh nhược cơ năng, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh thận immunoglobulin, các bệnh tuyến giáp tự miễn dịch, bệnh vảy nến, bệnh cứng bì, bệnh viêm thận luput, hội chứng khô mắt, viêm mạch (ví dụ, viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa vi mạch, bệnh u hạt với viêm đa mạch và bệnh u hạt ái toan với viêm đa mạch), viêm da cơ và viêm đa cơ và viêm tủy sống-thần kinh thị giác), các bệnh viêm (ví dụ, viêm da dị ứng, viêm da

tiếp xúc, eczema, chứng ngứa, dị ứng thực phẩm, hen phế quản, viêm phổi ái toan, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, viêm mũi dị ứng, viêm xoang mãn tính, viêm xoang ái toan, polyp mũi, viêm kết mạc dị ứng, viêm xương khớp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh Kawasaki, bệnh Buerger, viêm đa động mạch nút và viêm mạch IgA), các bệnh tăng sinh (ví dụ, các loại ung thư u cứng, các loại ung thư máu, u ác tính bạch huyết, các bệnh tăng sinh tủy xương, đa u tủy, xơ hóa phổi và tăng bạch cầu ái toan), giảm thính lực đột ngột, bệnh thận tiểu đường, rụng tóc từng vùng, đào thải cấy ghép tủy xương hoặc đào thải cấy ghép cơ quan.

Hợp chất của sáng chế có thể được dùng như thuốc cho các động vật có vú, bao gồm cả người, ngay như vậy hoặc là dược phẩm chứa hợp chất này với lượng là, chẳng hạn, 0,001% đến 99,5%, ưu tiên là 0,1% đến 90%, kết hợp với một hoặc nhiều (các) chất mang không độc và bất hoạt được dùng.

Chất mang có thể là một hoặc nhiều loại được chọn từ các chất pha loãng, các chất độn và các chất phụ trợ rắn, bán rắn, hoặc lỏng dùng cho bào chế được được sử dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được cho dùng theo dạng liều dùng đơn vị. Dược phẩm có thể được cho dùng bởi cho dùng qua kẽ, miệng, trong tĩnh mạch, khu trú (ví dụ, qua da, nhỏ giọt, trong màng bụng hoặc trong ngực) hoặc cho dùng qua đường trực tràng. Dược phẩm nên được cho dùng theo dạng liều dùng thích hợp đối với các phương pháp cho dùng này.

Liều lượng của hợp chất nên được điều chỉnh xét đến các tình trạng của bệnh nhân, như là tuổi tác, cân nặng, và bệnh cần được điều trị và giai đoạn của bệnh, đường cho dùng, và hợp chất cần được cho dùng, loại muối trong trường hợp mà hợp chất là muối, v.v.. Trong trường hợp cho dùng qua miệng cho người lớn, liều lượng mỗi ngày đặc trưng của hợp chất của sáng chế hoặc muối được dùng của nó có thể là 0,01mg đến 5g, và ưu tiên là 1mg đến 500mg. Trong một số trường hợp, liều lượng thấp hơn có thể là đủ, hoặc ngược lại, hoặc liều lượng cao hơn có thể là cần thiết. Nói chung, liều lượng được đưa ra một lần mỗi ngày hoặc vài lần mỗi ngày là các

phần được phân chia, hoặc trong trường hợp cho dùng trong tĩnh mạch, thuốc có thể là tiêm nhanh hoặc được cho dùng liên tục trong 24 giờ.

Một hoặc nhiều nguyên tử hydro, cacbon và/hoặc các nguyên tử khác trong hợp chất của sáng chế có thể được thay thế bằng chất đồng vị tương ứng của nguyên tử hydro, cacbon và/hoặc các nguyên tử khác. Các ví dụ về các chất đồng vị như vậy bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, iot và clo, như là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I và ^{36}Cl . Hợp chất được thế bởi chất đồng vị như vậy có thể hữu ích làm thuốc, và tất cả các dạng được đánh dấu đồng vị phóng xạ của hợp chất được bao gồm trong sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ, các ví dụ thử nghiệm và các ví dụ bào chế dưới đây, mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong các ví dụ là như sau.

DMF: dimethylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

TEA: trietylamin

THF: tetrahydrofuran

TFA: axit trifloaxetic

NMP: N-metylpyrolidon

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat

CDCl_3 : deuteroclorofom

DMSO- d_6 : hexadeuteroddimetyl sulfoxit

MS: phổ khối

LCMS: phổ khối sắc ký lỏng áp suất cao

ESI: ion hóa phun điện tử

M: nồng độ mol

MS được xác định bằng cách sử dụng LCMS. Phương pháp ESI được sử dụng

là phương pháp ion hóa. Các số đo của phổ khối được thể hiện là m/z.

Điều kiện đo đối với LCMS là như sau.

Bộ phân tích: Hệ thống ACQUITY UPLC MS/PDA (Waters)

Thiết bị đo phổ khối: bộ phát hiện Waters 3100 MS

Bộ phát hiện mảng diot quang: bộ phát hiện ACQUITY PDA (bước sóng phát hiện UV: 210 đến 400nm)

Cột: Acquity BEH C₁₈, 1,7μm, 2,1 x 50mm

Tốc độ chảy: 0,5mL/phút

Nhiệt độ cột: 40 °C

Dung môi;

Dung dịch A: axit formic/H₂O 0,1% (thể tích/thể tích; tương tự dưới đây)

Dung dịch B: axit formic/axetonitril 0,1%

Thực nghiệm vi sóng được tiến hành sử dụng Biotage Initiator 60TM, có khả năng đạt được nhiệt độ từ 40 đến 250°C và áp suất lên đến 20bar. Như được sử dụng ở đây, độ quay quang riêng ($[\alpha]_D$) nghĩa là độ quay quang riêng được đo bằng phân cực kế, như là phân cực kế tự động tốc độ cao HORIBA SEPA-500.

Ví dụ đối chiếu 1: Pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-carbonitril

Bước 1: Điều chế 2-(thiazol-2-yl)axetonitril

Bổ sung natri hydrua 60% (7,9g) theo nhiều phần vào dung dịch của tert-butyl xyanoaxetat (28g) trong DMF (100mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút. Bước bổ sung 2-bromothiazol (25g) vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó ở 120°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được rửa bằng hexan, Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong toluen (200mL), bổ sung axit para-toluensulfonic monohydrat (2,0g) vào huyền phù, và hỗn hợp được khuấy ở 105°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và sự tách lỏng được

thực hiện bằng sự bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp nước được chiết thêm bằng ethyl axetat và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,0g).

MS (m/z): 125 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-carbonitril

Bổ sung dung dịch của O-(mesitylsulfonyl)hydroxyamin (mà có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Organic Process Research & Development, 2009, 13, 263-267.) trong diclometan (20mL) vào dung dịch của 2-(thiazol-2-yl)axetonitril thu được trong bước 1 (5g) trong diclometan (50mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ở điều kiện làm mát bằng băng đá, bổ sung diethyl ete hỗn hợp phản ứng, và chất rắn kết tủa được thu gom trên bộ lọc. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong triethyl orthoformat (35mL), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,5g).

MS (m/z): 150 $[M+H]^+$

Ví dụ đối chiếu 2: Axit 6-hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bổ sung dung dịch của natri metoxit 28% trong metanol (24,6mL) vào dung dịch của pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-carbonitril thu được trong ví dụ đối chiếu 1 (6g) trong metanol (150mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, amoni clorua (12,9g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, bổ sung dung dịch của natri diethyl oxalaxetat (33,8g) trong dung dịch nước natri hydroxit 5M (200mL) vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Bổ sung axit clohydric đặc vào hỗn hợp phản ứng để làm dung dịch có tính axit, và chất rắn kết tủa được thu gom trên bộ lọc. Chất rắn thu được được hòa tan trong dung dịch nước kali

hydroxit 5M, và được rửa bằng clorofom. Bổ sung axit clohydric đặc vào lớp nước để làm dung dịch có tính axit, chất rắn kết tủa được thu gom trên bộ lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10g).

MS (m/z): 263 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 3: Metyl 6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Axit 6-hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 2 (1,4g) được tạo huyền phù trong phospho oxyclorea (20mL), bổ sung dietylanilin (1,6g) vào huyền phù, và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, bổ sung metanol (100mL) vào hỗn hợp phản ứng ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (910mg).

MS (m/z): 297 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 4: Axit 6-Hydroxy-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bổ sung dung dịch của natri metoxit 28% trong metanol (0,41mL) vào dung dịch của pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-carbonitril thu được trong ví dụ đối chiếu 1 (300mg) trong metanol (6mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, amoni clorua (215mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, phần còn lại thu được được hòa tan trong dung dịch nước natri hydroxit 5M (1,2mL) và nước (7mL), este dietyl axit metyloxalaxetic (611mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 45 phút. Bổ sung axit clohydric đặc vào hỗn hợp phản ứng để làm dung dịch có tính axit, chất rắn kết tủa được thu gom trên bộ lọc, và được

làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (166mg).

MS (m/z): 277 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 5: Metyl 6-clo-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ đối chiếu 3, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng axit 6-hydroxy-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 4 thay cho axit 6-hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic.

MS (m/z): 311 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 6: (2S)-1-(Diflometoxy)propan-2-amin hydroclorua

Bước 1: Điều chế benzyl N-[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]carbammat

Trong môi trường agon, bổ sung axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (2,6g) và đồng iodua (364mg) vào dung dịch của benzyl [(1S)-1-(hydroxymetyl)etyl]carbammat (2g) trong axetonitril (40mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,3g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, d), 3,75-3,90 (2H, m), 4,00 (1H, bs), 4,82 (1H, bs), 5,11 (2H, s), 6,22 (1H, t), 7,30-7,40 (5H, m)

Bước 2: Điều chế (2S)-1-(diflometoxy)propan-2-amin hydroclorua

Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 300mg) vào dung dịch của benzyl N-[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]carbammat thu được trong bước 1 (1,3g) trong etanol (40mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, sau đó dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (2mL) được bổ sung vào nước cái, và dung môi được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (668mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,19 (3H, d), 3,40-3,50 (1H, m), 3,86 (1H, dd), 3,97 (1H, dd), 6,77 (1H, t), 8,06 (3H, bs)

Ví dụ đối chiếu 7: (1S,2S)-2-(Diflometoxy)xyclopentanamin hydroclorua

Bước 1: Điều chế benzyl N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]carbamate

Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 1,0g) vào dung dịch của (1S,2S)-2-benzyloxyxyclopentanamin (5,0g) trong etanol (40mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Paladi được lọc ra, và dung môi được cô ở điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (100mL) và natri carbonat (7,0g) vào phần còn lại thu được, sau đó benzyl clorofomat (6,7g) được bổ sung vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5,9g).

MS (m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 2: Điều chế benzyl N-[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ đối chiếu 6, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng benzyl N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]carbamate thu được trong bước 1 thay cho benzyl [(1S)-1-(hydroxymetyl)etyl]carbamate.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40-1,50 (1H, m), 1,62-1,88 (3H, m), 1,91-2,05 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 3,95-4,00 (1H, m), 4,40 (1H, bs), 4,72 (1H, bs), 5,10 (2H, dd), 6,33 (1H, t), 7,30-7,41 (5H, m)

Bước 3: Điều chế (1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentanamin hydroclorua

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 6, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng benzyl N-[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]carbamate thu được trong bước 2 thay cho benzyl N-[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]carbamate.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,50-1,78 (4H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 3,48 (1H, bs), 4,55 (1H,

bs), 6,78 (1H, t), 8,28 (3H, bs)

Ví dụ đối chiếu 8: {1-[(Diflometoxy)metyl]xyclopropyl}metanamin

Bổ sung DIPEA (2,5mL) vào dung dịch của [1-(aminometyl)xyclopropyl]metanol (720mg) trong diclometan (15mL), sau đó benzyl clorofomat (1,46g) được bổ sung vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (348mg). Bổ sung axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (395mg) và đồng iodua (56mg) vào dung dịch của dầu này (348mg) trong axetonitril (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (129mg). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 43mg) vào dung dịch của dầu (129mg) trong metanol (8,0mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Dung dịch phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (68mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,51-0,52 (4H, m), 2,69 (2H, s), 3,79 (2H, s), 6,25 (1H, t)

Ví dụ đối chiếu 9: {1-[(Diflometoxy)metyl]xyclobutyl}metanamin

Tương tự với phương pháp trong ví dụ đối chiếu 8, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng [1-(aminometyl)xyclobutyl]metanol (mà được điều chế theo phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006) thay cho [1-(aminometyl)xyclopropyl]metanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,78-1,91 (6H, m), 2,78 (2H, s), 3,86 (2H, s), 6,23 (1H, t)

Ví dụ đối chiếu 10: {1-[(Diflometoxy)metyl]xyclopentyl}metanamin

Tương tự với phương pháp trong ví dụ đối chiếu 8, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng [1-(aminometyl)xyclopentyl]metanol (mà được điều chế

theo phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006) thay cho [1-(aminometyl)xyclopropyl]metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42-1,46 (4H, m), 1,58-1,64 (4H, m), 2,69 (2H, s), 3,72 (2H, s), 6,24 (1H, t)

Ví dụ đối chiếu 11: {4-[(Diflometoxy)metyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}metanamin

Bổ sung TFA (5,0mL) vào dung dịch của etyl 4-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]metyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylat (1,3g) trong diclometan (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, bổ sung DIPEA (3,1mL) vào dung dịch của phần còn lại thu được trong diclometan (10mL), sau đó benzyl clorofomat (1,1g) được bổ sung vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (1,4g). Bổ sung natri borohydrua (382mg) vào dung dịch của dầu (1,3g) trong etanol (20mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 ngày. Sau đó, natri borohydrua (382mg) được bổ sung vào đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó ở 50°C trong 3 giờ, và thêm nữa ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (484mg). Bổ sung axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (463mg) và đồng iodua (66mg) vào dung dịch của dầu (484mg) trong axetonitril (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (209mg). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 80mg) vào dung

dịch của dầu (200mg) trong metanol (8,0mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (108mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50-1,53 (4H, m), 2,76 (2H, s), 3,64-3,71 (4H, m), 3,84 (2H, s), 6,24 (1H, t)

Ví dụ đối chiếu 12: (2R)-N,3,3-Trimetylbutan-2-amin hydroclorua

Bổ sung TEA (15ml) vào dung dịch của (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin (5,0g) trong diclometan (100ml), benzyl clorofomat (9,3g) được bổ sung từng giọt vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với clorofom, dung dịch được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, lớp nước được chiết thêm bằng clorofom, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra sản phẩm thô (4,0g). Bổ sung iodometan (4,8g) vào dung dịch của sản phẩm thô thu được (4,0g) trong DMF (15ml), và natri hydrua 60% (748mg) được bổ sung vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, nước đá được bổ sung vào đó và dung dịch phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra sản phẩm thô (4,2g). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 1,0g) vào dung dịch của sản phẩm thô thu được (4,2g) trong etanol (20mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, dung dịch hydro clorua-etanol 2M (9,0ml) được bổ sung vào nước cái, và dung môi được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,0g).

MS (m/z): 116 $[\text{M-Cl}]^+$

Ví dụ đối chiếu 13: 1-[1-(Metoxymetyl)xyclopropyl]-N-metylmethanamin hydroclorua

Bước 1: Điều chế benzyl {[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metyl}carbamate

Bổ sung DIPEA (3,7g) vào dung dịch của [1-(aminometyl)xylopropyl]metanol (1,5g) (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006) trong diclometan (30mL), benzyl clorofomat (3,5g) được bổ sung vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,0g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,46 (4H, s), 2,78 (1H, t), 3,20 (2H, d), 3,40 (2H, d), 5,12 (2H, s), 5,23 (1H, s), 7,35-7,37 (5H, m)

Bước 2: Điều chế benzyl {[1-(metoxymetyl)xylopropyl]metyl}metylcarbamate

Bổ sung iodometan (1,0g) và bạc oxit (1,7g) vào dung dịch của benzyl {[1-(hydroxymetyl)xylopropyl]metyl}carbamate thu được trong bước 1 (350mg) trong DMF (3,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Ở điều kiện làm mát bằng băng đá, bổ sung amoni clorua nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (189mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,46-0,60 (4H, m), 2,99 (3H, s), 3,15-3,36 (7H, m), 5,13 (2H, s), 7,28-7,39 (5H, m)

Bước 3: Điều chế 1-[1-(metoxymetyl)xylopropyl]-N-metylmetanamin hydroclorua

Bổ sung paladi hydroxit (trên cacbon hoạt hóa, 80mg) vào dung dịch của benzyl {[1-(metoxymetyl)xylopropyl]metyl}metylcarbamate thu được trong bước 2 (165mg) trong etanol (6,0mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, dung dịch hydro clorua-etanol 2M (27 μL) được bổ sung vào nước cái, và dung môi được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (95mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,53 (2H, t), 0,66 (2H, t), 2,51 (3H, s), 2,88 (2H, s), 3,26 (3H, s), 3,27 (2H, s), 8,52 (2H, br)

Ví dụ đối chiếu 14: Metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

Bước 1: Điều chế metyl piperidin-4-ylcarbammat

Bổ sung TEA (9,2mL) vào dung dịch của 1-benzylpiperidin-4-amin (5,0g) trong diclometan (100mL), metyl clorofomat (2,6g) được bổ sung từng giọt vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó, được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu (3,4g). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 1g) vào dung dịch của dầu thu được (3,4g) trong etanol (50mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,9g).

MS (m/z): 159 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

Axit 6-Hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 2 (700mg) được tạo huyền phù trong phospho oxyclorea (5,0mL), dietylanilin (0,4g) được bổ sung vào huyền phù, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và được hòa tan trong diclometan (40mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá. Bổ sung DIPEA (2,3mL) và metyl piperidin-4-ylcarbammat thu được trong bước 1 (443mg) vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (570mg).

MS (m/z): 421, 423 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 15: N-(1-{[6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 6386-6397) thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 431, 433 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 16: N-(1-{[6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-methylpropanamit

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-methyl-N-(4-piperidyl)propanamit (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 3157-3162) thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 433, 435 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 17: tert-Butyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl N-(4-piperidyl)carbamate thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 463, 465 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 18: [6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Trong môi trường agon, bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M (dung dịch THF, 10,3mL) vào dung dịch của 1-benzylpiperidin-4-amin (980mg) và 2-flopyridin (500mg) trong THF (3,0mL) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 1 giờ, sau đó ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (155mg). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 50mg) và TFA (1 giọt) vào dung dịch của dầu thu được (150mg) trong etanol (10mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn (110mg). Axit 6-Hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong Ví dụ đối chiếu 2 (150mg) được tạo huyền phù trong phospho oxyclorea (1,1mL), dietylanilin (85mg) được bổ sung vào huyền phù, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hòa tan trong diclometan (10mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, DIPEA (0,5mL) và chất rắn ở trên (101mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (36mg).

MS (m/z): 400, 402 $[M+H]^+$

Ví dụ đối chiếu 19: [6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Trong môi trường agon, bổ sung dietyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 2,2M, 5,1mL) vào dung dịch của tert-butyl N-thiazol-2-ylcarbammat (1,9g) và tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,8g) trong THF (20mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được chưng cất ra, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra

chất rắn 1 (2,2g). Bổ sung TFA (5mL) vào dung dịch của chất rắn thu được 1 (2,2g) trong diclometan (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn 2 (796mg). Axit 6-hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 2 (100mg) được tạo huyền phù trong phospho oxyclorea (1,1mL), dietylanilin (57mg) được bổ sung vào huyền phù, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, chất cô được hòa tan trong diclometan (10mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, DIPEA (0,33mL) và chất rắn 2 (136mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (70mg).

MS (m/z): 446, 448 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 20: [6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Bổ sung TFA (1,0mL) vào dung dịch của tert-butyl 4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-carboxylat (251mg) trong diclometan (3,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (248mg). Axit 6-hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 2 (100mg) được tạo huyền phù trong phospho oxyclorea (1,1mL), dietylanilin (57mg) được bổ sung vào huyền phù, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, phần còn lại thu được được hòa tan trong diclometan (10mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, DIPEA (0,33mL) và chất rắn (134mg) được bổ sung vào dung dịch

và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (104mg).

MS (m/z): 441, 443 $[M+H]^+$

Ví dụ đối chiếu 21: Xyclopropyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

[Bước 1] Điều chế benzyl 4-(xyclopropanecarbonylamino)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung TEA (0,85mL) và diphenylphosphoryl azit (627mg) vào dung dịch của axit 1-benzyloxycarbonylpiperidin-4-carboxylic (400mg) trong toluen (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Sau đó, xyclopropanol (132mg) (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong trong tài liệu US2012/0010183) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (190mg).

MS (m/z): 319 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế xyclopropyl piperidin-4-ylcarbammat

Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 50mg) vào dung dịch của benzyl 4-(xyclopropanecarbonylamino)piperidin-1-carboxylat thu được trong bước 1 (190mg) trong etanol (10mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Dung dịch phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (110mg).

MS (m/z): 185 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế xyclopropyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclopropyl piperidin-4-ylcarbamate thu được trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 21 thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 447, 449 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 22: Propan-2-yl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng propan-2-yl piperidin-4-ylcarbamate (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu US 5082847) thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 449, 451 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 23: Propyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng propyl piperidin-4-ylcarbamate (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu US 5082847) thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 449, 451 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 24: 2-Methoxyethyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bước 1: Điều chế 2-methoxyethyl piperidin-4-ylcarbamate

Bổ sung TEA (556μL), diphenylphosphoryl azide (320μL) và 2-methoxyethanol (2mL) vào dung dịch của axit 1-benzyloxycarbonylpiperidin-4-carboxylic (300mg) trong toluen (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (189mg). Bổ sung paladi 5% (trên cacbon hoạt hóa, 30mg) vào dung dịch của dầu thu được (189mg) trong metanol (10mL), và sự khử xúc tác ở

áp suất môi trường được thực hiện. Dung dịch phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (111mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32-1,37 (2H, m), 1,94-1,97 (2H, m), 2,60-2,74 (2H, t), 3,08 (2H, d), 3,40 (3H, s), 3,57-3,59 (3H, m), 4,20-4,22 (2H, m), 4,75-4,77 (1H, m)

Bước 2: Điều chế 2-metoxyletyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-metoxyletyl piperidin-4-ylcarbamate thu được trong bước 1 thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 465, 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ đối chiếu 25: 2,2-Difloetyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bước 1: Điều chế 2,2-difloetyl piperidin-4-ylcarbamate

Bổ sung TEA (255 μL) và triphosgen (145mg) vào dung dịch của 2,2-difloetanol (100mg) trong diclometan (1,0mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, 4-amino-1-benzylpiperidin (497 μL) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy thêm trong 30 phút. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (185mg). Bổ sung paladi 5% (trên cacbon hoạt hóa, 30mg) vào dung dịch của dầu thu được (185mg) trong metanol (10mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Dung dịch phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (123mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25-1,34 (2H, m), 1,94-1,97 (2H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 3,55-3,68 (1H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 4,77 (1H, br), 5,78-6,08 (1H, m)

Bước 2: Điều chế 2,2-difloetyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2-difloetyl piperidin-4-ylcarbamate thu được trong bước 1 thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 471, 473 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 26: 2,2,2-Trifloetyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ đối chiếu 25, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2,2-trifloetanol thay cho 2,2-difloetanol.

MS (m/z): 489, 491 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 27: N-(1-{[6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxaxetamit

Bước 1: Điều chế 2-metoxi-N-(4-piperidyl)axetamit

Bổ sung metoxaxetyl clorua (6,3g) từng giọt vào dung dịch của 1-benzylpiperidin-4-amin (10g) và TEA (15,9mL) trong diclometan (200mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu. Dung dịch của dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (13,8g). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 1,0g) vào dung dịch của dầu thu được trong etanol (100mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (8,0g).

MS (m/z): 173 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxaxetamit

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-metoxi-N-(4-piperidyl)axetamit thu được trong bước 1 thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 435, 437 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 28: N-(1-{[6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamit

Bước 1: Điều chế 2,2-diflo—N-(4-piperidyl)axetamit

Bổ sung DMF (0,1mL) vào dung dịch của axit difloaxetic (2,3g) trong diclometan (100mL), oxalyl clorua (2,6g) được bổ sung từng giọt vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, 1-benzylpiperidin-4-amin (3,0g) được bổ sung vào đó, TEA (6,1g) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (500mg). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 300mg) vào dung dịch của dầu thu được trong etanol (5,0mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (200mg).

MS (m/z): 179 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamit

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2-diflo—N-(4-piperidyl)axetamit thu được trong bước 1 thay cho metyl piperidin-4-ylcarbamate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-1,65 (4H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,28-3,30 (1H, m), 4,72-4,75 (1H, m) 5,91 (1H, t), 6,22-6,24 (1H, m) 7,09 (1H, d), 7,30 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,50 (1H, s)

Ví dụ đối chiếu 29: [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở

tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng piperidin-4-ol thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 364, 366 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 30: (4-{[tert-Butyl (dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu WO 2004/006926) thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,07 (6H, d), 0,91 (9H, s), 1,56-1,75 (2H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 3,40-3,50 (1H, m) 3,63—3,92 (3H, m), 4,02—4,11 (1H, m) 7,07 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,51 (1H, s)

Ví dụ đối chiếu 31: N-(1-{[6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(4-piperidyl)propanamit (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 2303-2306) thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 419, 421 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 32: [6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon

Bước 1: Điều chế N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-flopyridin-2-amin

Bổ sung 2,3-diflopyridin (25μL) và DIPEA (95μL) vào dung dịch của 1-benzylpiperidin-4-amin (100mg) trong DMSO (2,0mL), và hỗn hợp được khuấy bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng vi sóng ở 130°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và

được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (74mg).

MS (m/z): 286 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế 3-flo-N-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin

Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 300mg) và lượng xúc tác là TFA vào dung dịch của N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-flopyridin-2-amin thu được trong Bước 1 (970mg) trong etanol (15mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Dung dịch phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, và nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (770mg).

MS (m/z): 196 [M+H]⁺

Bước 3: Điều chế [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 3-flo-N-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin thu được trong bước 2 thay cho metyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 458, 460 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 33: 3-(1-{[6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-1,1-dimethylure

Bước 1: Điều chế 3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1,1-dimethylure

Bổ sung TEA (4,4mL) vào dung dịch của 1-benzylpiperidin-4-amin (2,0g) trong diclometan (50mL), sau đó, ở điều kiện làm mát bằng băng đá, N,N-dimethylcarbonyl clorua (1,2mL) được bổ sung từng giọt từ từ vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,7g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,43 (2H, q), 1,94 (2H, d), 2,13 (2H, t), 2,80 (2H, d), 2,88 (6H, s), 3,50 (2H, s), 3,67 (1H, m), 4,17 (1H, d), 7,22-7,32 (5H, m)

Bước 2: Điều chế 1,1-dimethyl-3-piperidin-4-ylure

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 21, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1,1-dimethylure thu được trong bước 1 thay cho benzyl 4-(cyclopropanecarbonylamino)piperidin-1-carboxylat.

MS (m/z): 172 [M+H]⁺

Bước 3: Điều chế 3-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-1,1-dimethylure

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1,1-dimethyl-3-piperidin-4-ylure thu được trong bước 2 thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 434, 436 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 34: [6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(5-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon

Bước 1: Điều chế N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-flopyridin-2-amin

Tương tự với phương pháp trong ví dụ đối chiếu 32 bước 1, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,5-diflopyridin thay cho 2,3-diflopyridin.

MS (m/z): 286 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế 5-flo-N-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 32, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-flopyridin-2-amin thu được trong bước 1 thay cho N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-flopyridin-2-amin.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,75 (2H, d), 2,24 (2H, d), 2,99 (2H, t), 3,40 (2H, d), 3,97 (1H, s), 4,28 (2H, d), 6,36 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,93 (1H, d)

Bước 3: Điều chế [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(5-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 5-flo-N-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin thu được trong bước 2 thay cho methyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 458, 460 $[M+H]^+$

Ví dụ đối chiếu 35: Metyl (1-{[6-clo-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat

Bước 1: Điều chế etyl 6-hydroxy-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung natri hydrua 60% (372mg) và etanol (1 giọt) vào dung dịch của axit metoxyaxetic (1,0g) và dietyl oxalat (1,24g) trong THF (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn. Mặt khác, bổ sung dung dịch của natri metoxit 28% trong metanol (41mL) vào dung dịch của pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-carbonitril thu được trong ví dụ đối chiếu 1 (10g) trong metanol (300mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, amoni clorua (21,5g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol (5mL), và dung dịch của chất rắn ở trên trong etanol (5mL) và natri etoxit (576mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Bổ sung một lượng nhỏ axit axetic vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được cô ở điều kiện áp suất giảm, phần còn lại thu được được pha loãng với etyl axetat, và chất lỏng được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (119mg).

MS (m/z): 321 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế axit 6-hydroxy-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (60mg) vào dung dịch của etyl 6-hydroxy-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong Bước 1 (115mg) trong THF (2mL) và nước (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C

trong 6 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa hỗn hợp, mà được cô ở điều kiện áp suất giảm, phần còn lại thu được được rửa bằng nước, được thu gom trên bộ lọc, và được làm khô bằng nhiệt ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (73mg).

MS (m/z): 293 [M+H]⁺

Bước 3: Điều chế methyl (1-{[6-clo-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng axit 6-hydroxy-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong bước 2 thay cho axit 6-hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic.

MS (m/z): 451, 453 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 36: Methyl (1-{[6-clo-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bước 1: Điều chế axit 6-hydroxy-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bổ sung diethyl oxalat (1,1g) và natri hydrua 60% (333mg) vào dung dịch của 2-etoxietyl axetat (1g) trong THF (10mL) sau đó là bổ sung lượng xúc tác là etanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tạo huyền phù trong natri hydroxit (762mg) và nước (10mL).

Bổ sung dung dịch của natri metoxit 28% trong metanol (1,7mL) vào dung dịch của pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-carbonitril thu được trong ví dụ đối chiếu 1 (406mg) trong metanol (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, amoni clorua (873mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, bổ sung huyền phù ở trên vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 10 giờ. Bổ sung axit clohydric đặc vào hỗn hợp phản ứng để làm dung dịch có tính axit, chất rắn kết tủa

được thu gom trên bộ lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (217mg).

MS (m/z): 307 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế methyl (1-{[6-clo-5-etoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 14, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng axit 6-hydroxy-5-etoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong bước 1 thay cho axit 6-hydroxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic.

MS (m/z): 465, 467 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 37: Axit 6-{[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: Điều chế methyl 6-{[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung (2S)-1-(diflometoxy)propan-2-amin hydroclorua thu được trong ví dụ đối chiếu 6 (21mg) và DIPEA (0,1mL) vào dung dịch của methyl 6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 3 (30mg) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (22mg).

MS (m/z): 384 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế axit 6-{[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (5mg) vào dung dịch của methyl 6-{[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong bước 1 (15mg) trong THF (3mL) và nước (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng để làm dung dịch có tính axit, lớp nước được chiết bằng dung môi hỗn hợp của clorofom và metanol, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và

được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (17mg).

MS (m/z): 370 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 38: Axit 6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: Điều chế methyl 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung DIPEA (88μL) và (1S)-1-xyclopropyletanamin (16mg) vào dung dịch của methyl 6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 3 (50mg) trong DMF (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (40mg).

MS (m/z): 344 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế axit 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (10mg) vào dung dịch của methyl 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong bước 1 (40mg) trong THF (9mL) và nước (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng để làm dung dịch có tính axit, THF được chưng cất ra ở điều kiện áp suất giảm, và lớp nước được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (36mg).

MS (m/z): 330 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 39: Axit 6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1R)-1-xyclopropyletanamin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 330 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 40: Axit 6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-3,3-dimetylbutan-2-amin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 346 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 41: Axit 6-{[(2R)-3,3-Dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 346 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 42: Axit 6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentanamin hydroclorua thu được trong ví dụ đối chiếu 7 thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 396 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 43: Metyl 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung natri hydrua 60% (115mg) vào dung dịch của metyl 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong bước 1 của ví dụ đối chiếu 38 (820mg) trong DMF (8,0mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 3 phút. Sau đó, iodometan (1,4g) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Thêm nữa, natri hydrua 60% (11mg) bổ sung được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Dung dịch phản

ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng cách bổ sung nước, lớp nước được chiết thêm bằng clorofom, và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (665mg).

MS (m/z): 358 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 44: Axit 6-{[(1R)-1-(4-metoxypheyl)etyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1R)-1-(4-metoxypheyl)etanamin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 396 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 45: Axit 6-{[(1S,2S)-2-(Diflometoxy)xyclopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: Điều chế metyl 6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung natri hydrua 60% (149mg) theo nhiều phần vào dung dịch của benzyl [(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]carbammat thu được trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 7 (710mg) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 10 phút. Sau đó, iodometan (530mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (338mg). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 100mg) vào dung dịch của dầu thu được (300mg) trong etanol (6mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Vào hỗn hợp được bổ sung hydro clorua-etyl axetat 4M, dung dịch phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn (271mg). Bổ sung DIPEA (0,18mL) vào dung dịch của chất rắn thu được (75mg) và metyl 6-

clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 3 (100mg) trong DMF (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (102mg).

MS (m/z): 424 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế axit 6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng metyl 6-{[(1S,2S)-2-

(diflometoxy)xyclopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong bước 1 thay cho metyl 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat.

MS (m/z): 410 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 46: Axit 6-{[(1S,2S)-2-metoxycyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: Điều chế metyl 6-{[(1S,2S)-2-metoxycyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung natri hydrua 60% (870mg) theo nhiều phần vào dung dịch của tert-butyl N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]carbammat (4,0g) trong DMF (20mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, iodometan (3,1g) được bổ sung vào đó ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn 1 (2,3g). Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (5,3mL) vào dung dịch của chất rắn thu được 1 trong diclometan (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được

cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn 2 (1,5g). Vào dung dịch của chất rắn thu được 2 (93mg) và methyl 6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 3 (150mg) trong DMF (2,0mL) được bổ sung DIPEA (0,26mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (112mg).

MS (m/z): 374 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế axit 6-{[(1S,2S)-2-metoxycyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng methyl 6-{[(1S,2S)-2-metoxycyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong Bước 1 thay cho methyl 6-{[(1S)-1-cyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat.

MS (m/z): 360 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 47: Axit 6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: Điều chế methyl 6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amin (33mg) và DIPEA (56μL) vào dung dịch của methyl 6-clo-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 5 (50mg) trong NMP (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng với ethyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, lớp nước được chiết thêm bằng ethyl axetat, và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (39mg).

MS (m/z): 374 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế axit 6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-methyl-2-

(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (12mg) vào dung dịch của metyl 6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong bước 1 (35mg) trong THF (5,0mL) và nước (2,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng để làm dung dịch có tính axit, lớp nước được chiết bằng dung môi hỗn hợp của clorofom và metanol. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (35mg).

MS (m/z): 360 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 48: Axit 6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ đối chiếu 47, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1S)-1-xyclopropyletanamin thay cho (2S)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 344 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 49: Axit 6-[(2,2-Dimetylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ đối chiếu 38, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2-dimetylpropan-1-amin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 332 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 50: 1-xyclopropyl-3-piperidin-4-ylure hydroclorua

Bổ sung TEA (0,5mL) và diphenylphosphoryl azit (1,1g) vào dung dịch của xyclopropanaxit carboxylic (300mg) trong toluen (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó, tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (600mg) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (234mg). Bổ sung dung dịch hydro clorua-

ethyl axetat 4M (0,6mL) vào dung dịch của chất rắn thu được (230mg) trong diclometan (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (200mg).

MS (m/z): 184 [M-Cl]⁺

Ví dụ đối chiếu 51: 1-Flo-2-metylpropan-2-yl piperidin-4-ylcarbamate

Bổ sung TEA (5,9mL) vào dung dịch của 1-benzylpiperidin-4-amin (4,0g) và 1-[[[(1-flo-2-metylpropan-2-yl)oxy]carbonyl]-3-metyl-1H-imidazol-3-ium iodua (7,6g) (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Bioorganic Medicinal Chemistry, 2011, 19, 1580-1593) trong axetonitril (20mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (2,0g). Bổ sung paladi hydroxit 20% (trên cacbon hoạt hóa, 1,0g) vào dung dịch của chất rắn thu được (2,0g) trong ethanol (20mL), và sự khử xúc tác ở áp suất môi trường được thực hiện. Dung dịch phản ứng được lọc để loại bỏ paladi, nước cái được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được rửa bằng ethyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (306mg).

MS (m/z): 219 [M+H]⁺

Ví dụ đối chiếu 52: 2-(Dimethylamino)ethyl piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ đối chiếu 25, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-dimethylaminoethanol thay cho 2,2-difloethanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,21-1,35 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,51-2,59 (2H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,52-3,64 (1H, m), 4,14 (2H, t), 4,74 (1H, br)

Ví dụ 1: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid hydroclorua

Bước 1: Điều chế N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid (11mg), DIPEA (24 μ L) và HATU (26mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 38 (15mg) trong DMF (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (9mg).

MS (m/z): 480 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid hydroclorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (0,5mL) vào dung dịch của N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid thu được trong bước 1 (540mg) trong diclometan. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (580mg).

MS (m/z): 480 [M-Cl]⁺

Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25} = -45,2^\circ (c=1.00, \text{DMSO})$

Ví dụ 2: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamid

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 1, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(4-piperidyl)axetamid thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid.

MS (m/z): 454 [M+H]⁺

Ví dụ 3: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid (11mg), DIPEA (23 μ L) và

HATU (25mg) vào dung dịch của axit 6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 40 (15mg) trong DMF (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Ví dụ 4: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 3, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(4-piperidyl)axetamit thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺

Ví dụ 5: N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(Diflometoxy)xyclopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit (9,0mg), DIPEA (19μL) và HATU (21mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 45 (15mg) trong DMF (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg).

MS (m/z): 560 [M+H]⁺

Ví dụ 6: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimethylbutan-2-yl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit

Bổ sung DIPEA (14μL) và HATU (24mg) vào dung dịch của axit 6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 47 (15mg) và N-(4-piperidyl)axetamit (9,0mg) trong DMF (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1

giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 7: N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-Dimethylbutan-2-yl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 6, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit thay cho N-(4-piperidyl)axetamit.

MS (m/z): 510 [M+H]⁺

Ví dụ 8: N-[1-({6-[(1-[(Diflometoxy)metyl]xyclopropyl)metyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung {1-[(diflometoxy)metyl]xyclopropyl}metanamin thu được trong ví dụ đối chiếu 8 (113mg) và DIPEA (236μL) vào dung dịch của metyl 6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 3 (200mg) trong DMF (1,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ 30 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, dung dịch được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn 1 (233mg). Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (32mg) vào dung dịch của chất rắn thu được 1 (210mg) trong THF (4,0mL) và nước (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 1M, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn 2 (246mg). Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit (26mg), DIPEA (35μL) và HATU (58mg) vào dung dịch của chất rắn thu được 2 (40mg) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện

áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg).

MS (m/z): 546 [M+H]⁺

Ví dụ 9: N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)metyl]xyclobutyl}metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 8, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng {1-[(diflometoxy)metyl]xyclobutyl}metanamin thu được trong ví dụ đối chiếu 9 thay cho {1-[(diflometoxy)metyl]xyclopropyl}metanamin.

MS (m/z): 560 [M+H]⁺

Ví dụ 10: N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)metyl]xyclopentyl}metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 8, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng {1-[(diflometoxy)metyl]xyclopentyl}metanamin thu được trong ví dụ đối chiếu 10 thay cho {1-[(diflometoxy)metyl]xyclopropyl}metanamin.

MS (m/z): 574 [M+H]⁺

Ví dụ 11: N-[1-({6-[(4-{[(diflometoxy)metyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 8, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng {4-[(diflometoxy)metyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}metanamin thu được trong ví dụ đối chiếu 11 thay cho {1-[(diflometoxy)metyl]xyclopropyl}metanamin.

MS (m/z): 590 [M+H]⁺

Ví dụ 12: N-(1-{[6-[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino]-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit (15mg), DIPEA (20μL) và

HATU (33mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 48 (20mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (21mg).

MS (m/z): 494 [M+H]⁺

Ví dụ 13: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 12, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(4-piperidyl)axetamit thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 468 [M+H]⁺

Ví dụ 14: N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(Diflometoxy)xyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit (13mg), DIPEA (26μL) và HATU (29mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 42 (20mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7mg).

MS (m/z): 546 [M+H]⁺

Ví dụ 15: N-[1-({6-[(2,2-Dimetylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit

Bổ sung 2,2-dimetylpropan-1-amin (9,0mg) và DIPEA (50μL) vào dung dịch của methyl 6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 3 (30mg) trong DMF (0,1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn 1 (28mg). Bổ sung lithi

hydroxit monohydrat (7mg) vào dung dịch của chất rắn thu được 1 (28mg) trong dioxan (5,0mL) và nước (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 2M, và dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn 2. Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit, DIPEA (0,2mL) và HATU (62mg) vào dung dịch của chất rắn thu được 2 trong DMF (1,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (27mg).

MS (m/z): 482 [M+H]⁺

Ví dụ 16: N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-Dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Trong môi trường agon, N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (550mg) trong tert-butanol (20mL) được bổ sung TEA (534μL) và (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin (258mg), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (570mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25} = +14,0^\circ (c=1,00, \text{DMSO})$

Ví dụ 17: N-(1-{[6-{[(2S)-1-(Diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit (11mg), DIPEA (10μL) và HATU (40mg) vào dung dịch của axit 6-{[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 37 (20mg) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (13mg).

MS (m/z): 520 [M+H]⁺

Ví dụ 18: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 12, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2-diflo—N-(4-piperidyl)axetamit thu được trong bước 1 của ví dụ 28 thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropancoaxamit.

MS (m/z): 504 [M+H]⁺

Ví dụ 19: N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-Metoxixyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancoaxamit

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropancoaxamit (14mg), DIPEA (29μL) và HATU (32mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1S,2S)-2-metoxixyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 46 (20mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (13mg).

MS (m/z): 510 [M+H]⁺

Ví dụ 20: [6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon hydroclorua

Bổ sung piperidin-4-ol (194mg), DIPEA (662μL) và HATU (727mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 38 (420mg) trong DMF (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (530mg). Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (0,6mL) vào dung dịch của chất rắn thu được trong etyl axetat. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (560mg).

MS (m/z): 413 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₁₉H₂₄N₆O₂S·HCl + 0,3 H₂O + 0,2 CH₃CO₂C₂H₅)

Giá trị được tính toán (%) C: 52,93, H: 5,81, N: 17,81

Giá trị được phát hiện (%) C: 52,68, H: 5,78, N: 17,78

Ví dụ 21: 1-Flo-2-metylpropan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydrochlorua

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 20, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-flo-2-metylpropan-2-yl piperidin-4-ylcarbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 51 thay cho piperidin-4-ol.

MS (m/z): 530 [M-Cl]⁺

Ví dụ 22: Metyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 3, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng ví dụ đối chiếu 14 thu được trong bước 1 metyl piperidin-4-ylcarbamate thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺

Ví dụ 23: [6-{[(2S)-3,3-Dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 3, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng piperidin-4-ol thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 429 [M+H]⁺

Ví dụ 24: Metyl (1-{[6-{[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydrochlorua

Bước 1: Điều chế metyl (1-{[6-{[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Trong môi trường agon, bổ sung DIPEA (16μL), (2R)-3-metylbutan-2-amin (6mg) vào dung dịch của metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (20mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch

nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (19mg).

MS (m/z): 472 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế methyl (1-{[6-{[(2R)-3-methylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydrochlorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua-ethyl axetat 4M (0,1mL) vào dung dịch của methyl (1-{[6-{[(2R)-3-methylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong bước 1 (56mg) trong ethyl axetat. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được rửa bằng diethyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (50mg).

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₂H₂₉N₇O₃S·HCl + 1,0 H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 50,23, H: 6,13, N: 18,64

Giá trị được phát hiện (%) C: 50,47, H: 6,08, N: 18,52

Ví dụ 25: Methyl (1-{[6-{[(2S)-3-methylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydrochlorua

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-3-methylbutan-2-amin thay cho (2R)-3-methylbutan-2-amin.

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₂H₂₉N₇O₃S·HCl + H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 50,23, H: 6,13, N: 18,64

Giá trị được phát hiện (%) C: 50,50, H: 6,10, N: 18,27

Ví dụ 26: Methyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclpropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề

được tổng hợp bằng cách sử dụng (1S)-1-xyclopropyletanamin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 470 $[M+H]^+$

Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25} = -53,0^\circ (c=1,00, \text{DMSO})$

Ví dụ 27: Metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydrochlorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (2,4mL) vào dung dịch của metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ 26 (2,26g) trong etyl axetat (100mL). Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,35g).

MS (m/z): 470 $[M-Cl]^+$

Giá trị phân tích cơ bản (đối với $C_{22}H_{27}N_7O_3S \cdot HCl + H_2O$)

Giá trị được tính toán (%) C: 50,42, H: 5,77, N: 18,71

Giá trị được phát hiện (%) C: 50,53, H: 5,66, N: 18,97

Ví dụ 28: Etyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 1, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng etyl piperidin-4-ylcarbamate (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu US 1990/4918073) thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 484 $[M+H]^+$

Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25} = -44,2^\circ (c=1,00, \text{DMSO})$

Ví dụ 29: Propan-2-yl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung DIPEA (0,3mL) và (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin (90mg) vào dung dịch của propan-2-yl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 22 (200mg) trong

DMF (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 4 giờ trong ống được bịt kín. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách sử dụng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (160mg).

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ví dụ 30: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamidit

Bước 1: Điều chế tert-butyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 1, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl N-(4-piperidyl)carbamit thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamidit.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế (4-aminopiperidin-1-yl)[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon

Bổ sung TFA (0,5mL) vào dung dịch của tert-butyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit thu được trong bước 1 (75mg) trong diclometan (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (65mg).

MS (m/z): 412 [M+H]⁺

Bước 3: Điều chế N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamidit

Bổ sung DIPEA (25μL), benzoyl clorua (10mg) vào dung dịch của (4-aminopiperidin-1-yl)[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon thu được trong bước 2 (20mg) trong

diclometan (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18mg).

MS (m/z): 516 [M+H]⁺

Ví dụ 31: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)pyridin-3-carboxamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng pyridin-3-carbonyl clorua hydroclorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 517 [M+H]⁺

Ví dụ 32: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng thiophen-2-carbonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 522 [M+H]⁺

Ví dụ 33: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit hydroclorua

Bước 1: Điều chế N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (9mg) vào dung dịch của metyl 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 43 (25mg) trong THF (3mL) và nước (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit (18mg), DIPEA (74μL) và HATU (40mg) vào dung dịch của chất rắn thu được trong DMF (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được tách bằng

cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg).

MS (m/z): 494 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid hydroclorua

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 27, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid thu được trong bước 1.

MS (m/z): 494 [M-Cl]⁺

Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25} = -35,7^\circ (c=0,42, \text{DMSO})$

Ví dụ 34: 1-Xyclopropyl-3-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)ure

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 1, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-xyclopropyl-3-piperidin-4-ylure hydroclorua thu được trong ví dụ đối chiếu 50 thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid.

MS (m/z): 495 [M+H]⁺

Ví dụ 35: [6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (234mg) vào dung dịch của metyl 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 43 (665mg) trong THF (10mL) và nước (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, dung dịch nước axit clohydric 1M được bổ sung vào phần còn lại thu được để làm dung dịch có tính axit, và lớp nước được chiết bằng dung môi hỗn hợp của clorofom và metanol. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie

sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn (600mg). Bổ sung N-(4-piperidyl)pyrimidin-2-amin (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu WO 2005/105779) (12mg), DIPEA (15 μ L), HATU (25mg) vào dung dịch của chất rắn thu được (15mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (14mg).

MS (m/z): 504 [M+H]⁺

Ví dụ 36: N-(1-{[6-(tert-Butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bước 1: Điều chế methyl 6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Bổ sung DIPEA (50 μ L) và tert-butylamin (7mg) vào dung dịch của methyl 6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong ví dụ đối chiếu 3 (30mg) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg).

MS (m/z): 332 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế N-(1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (6mg) vào dung dịch của methyl 6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong Bước 1 (15mg) trong THF (5mL) và nước (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 2M, và dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn. Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit (11mg), DIPEA (16 μ L) và HATU (26mg) vào dung dịch của chất rắn thu được trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở

tiêu đề (8mg).

MS (m/z): 468 [M+H]⁺

Ví dụ 37: N-[1-({6-[(1-Methylcyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ 36, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-methylcyclopropanamin hydroclorua thay cho tert-butylamin.

MS (m/z): 466 [M+H]⁺

Ví dụ 38: N-[1-({6-[(1-Metoxi-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ 36, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-metoxi-2-metylpropan-2-amin hydroclorua (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu WO 2011/087837) thay cho tert-butylamin.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺

Ví dụ 39: Metyl (1-{[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamát

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺

Ví dụ 40: Etyl (1-{[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamát

Bổ sung etyl piperidin-4-ylcarbamát (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả trong US 1990/4918073) (19mg), DIPEA (34mg) và HATU (50mg) vào dung dịch của axit 6-{[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 41 (30mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn

hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (41mg).

MS (m/z): 500 [M+H]⁺

Ví dụ 41: Propan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 29, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1S)-1-xyclopropyletanamin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺

Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25} = -35,4^\circ (c=0,74, \text{DMSO})$

Ví dụ 42: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamid

Bước 1: Điều chế tert-butyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 35, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl N-(4-piperidyl)carbamate thay cho N-(4-piperidyl)pyrimidin-2-amin.

MS (m/z): 526 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế (4-aminopiperidin-1-yl)[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon

Bổ sung TFA (1mL) vào dung dịch của tert-butyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong bước 1 (150mg) trong diclometan (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (117mg).

MS (m/z): 426 [M+H]⁺

Bước 3: Điều chế N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamidit

Bổ sung DIPEA (24μL), benzoyl clorua (10mg) vào dung dịch của (4-aminopiperidin-1-yl)[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon thu được trong bước 2 (20mg) trong diclometan (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (13mg).

MS (m/z): 530 [M+H]⁺

Ví dụ 43: N-(1-{[6-(Xyclopropylmetoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamidit

Bổ sung natri hydrua 60% (2mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamidit thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (20mg) và xyclopropylmetanol (33mg) trong THF (3,0mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung nước, lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg).

MS (m/z): 467 [M+H]⁺

Ví dụ 44: N-[1-({6-[(3,3-Dimetylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropancarboxamidit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 43, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 3,3-dimetylbutan-2-ol thay cho xyclopropylmetanol.

MS (m/z): 497 [M+H]⁺

Ví dụ 45: N-(1-{[6-(Xyclobutylloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-

yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 43, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclobutanol thay cho xyclopropylmetanol.

MS (m/z): 467 [M+H]⁺

Ví dụ 46: N-(1-{[6-{[(1R)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1R)-1-xyclopropyletanamin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 480 [M+H]⁺

Ví dụ 47: N-(1-{[6-{[(1R)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit hydroclorua

Bổ sung DIPEA (60μL) và (1R)-1-xyclopropyletanamin (12mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (50mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ 40 phút. Sau đó, (1R)-1-xyclopropyletanamin (11mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (50mg). Vào dung dịch của chất rắn thu được trong etyl axetat được bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (52μL). Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được rửa bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (35mg).

MS (m/z): 481 [M-Cl]⁺

Ví dụ 48: N-[1-({6-[(1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit

Bổ sung DIPEA (16 μ L) và 2-amino-2-methylpropan-1-ol (6mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (20mg) trong NMP (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. 2-amino-2-methylpropan-1-ol (6mg) bổ sung được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (8mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 49: [6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,2-oxazol-3-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Trong môi trường agon, tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (250mg) và isoxazol-3-amin (106mg) trong metanol (5mL) được bổ sung axit axetic (75mg) và phức chất 2-picolin boran (134mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra dầu (109mg). Dầu thu được được hòa tan trong dung dịch hydro clorua-metanol 2M (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được rửa bằng dietyl ete, và được làm khô để tạo ra chất rắn (90mg). Bổ sung DIPEA (11 μ L) và HATU (17mg) vào dung dịch của chất rắn thu được (9mg) và axit 6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 38 (10mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (14mg).

MS (m/z): 479 [M+H]⁺

Ví dụ 50: [6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 49, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng thiazol-2-amin thay cho isoxazol-3-amin.

MS (m/z): 495 [M+H]⁺

Ví dụ 51: [6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 49, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 3-metylisoxazol-5-amin thay cho isoxazol-3-amin.

MS (m/z): 493 [M+H]⁺

Ví dụ 52: N-(1-{[6-{[(1R)-1-(4-Metoxypheyl)etyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancoarboxamit

Bổ sung N-(piperidin-4-yl)xyclopropancoarboxamit (12mg), DIPEA (26μL) và HATU (29mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1R)-1-(4-metoxypheyl)etyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 44 (20mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg).

MS (m/z): 546 [M+H]⁺

Ví dụ 53: Metyl (1-{[6-{[(1R)-1-(4-metoxypheyl)etyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 52, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng ví dụ đối chiếu 14 thu được trong bước 1 là metyl piperidin-4-ylcarbamit thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropancoarboxamit.

MS (m/z): 536 [M+H]⁺

Ví dụ 54: N-(1-{[6-{[(1R)-1-(4-Metoxypheyl)etyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 52, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(4-piperidyl)benzamit thay cho N-(piperidin-4-

yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 582 [M+H]⁺

Ví dụ 55: N-(1-{[6-{[(2S)-1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 48, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-2-amino-3,3-dimethylbutan-1-ol thay cho 2-amino-2-methylpropan-1-ol.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺

Ví dụ 56: (4-Hydroxypiperidin-1-yl)[6-{[(1R)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 52, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng piperidin-4-ol thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 479 [M+H]⁺

Ví dụ 57: 1-Flo-2-methylpropan-2-yl (1-{[6-{[(1R)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 52, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-flo-2-methylpropan-2-yl piperidin-4-ylcarbamit thu được trong ví dụ đối chiếu 51 thay cho N-(piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit.

MS (m/z): 596 [M+H]⁺

Ví dụ 58: [6-(tert-Butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Bổ sung tert-butylamin (1,3g) vào dung dịch của [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 29 (2,2g) trong tert-butanol (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 10 giờ trong ống được bịt kín. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,1g).

MS (m/z): 401 [M+H]⁺

Ví dụ 59: Metyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butylamin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 458 [M+H]⁺

Ví dụ 60: Propan-2-yl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 29, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butylamin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺

Ví dụ 61: Metyl [1-({6-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-amino-2-metylpropan-1-ol thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 474 [M+H]⁺

Ví dụ 62: [6-{[(2R)-3,3-Dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon hydroclorua

Bước 1: Điều chế [6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Bổ sung DIPEA (9,5mL) và (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin (2,8g) vào dung dịch của [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 29 (5g) trong 2-propanol (50mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6,0g).

MS (m/z): 429 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế [6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon hydroclorua

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 27, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng [6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon thu được trong bước 1.

MS (m/z): 429 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₁H₂₈N₆O₂S·HCl + 0,5 H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 52,22, H: 6,14, N: 18,27

Giá trị được phát hiện (%) C: 52,09, H: 6,06, N: 18,26

Ví dụ 63: Metyl (1-{[6-{(2S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-2-amino-3,3-dimetylbutan-1-ol thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 502 [M+H]⁺

Ví dụ 64: Metyl [1-({6-[(3,3-dimetylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbammat

Bổ sung natri hydrua 60% (4mg) vào dung dịch của metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (25mg) và 3,3-dimetylbutan-2-ol (61mg) trong THF (2mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6mg).

MS (m/z): 487 [M+H]⁺

Ví dụ 65: Metyl (1-{[6-(xyclobutyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-

4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 64, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclobutanol thay cho 3,3-dimetylbutan-2-ol.

MS (m/z): 457 [M+H]⁺

Ví dụ 66: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)metansulfonamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng metansulfonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 490 [M+H]⁺

Ví dụ 67: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropansulfonamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclopropansulfonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 516 [M+H]⁺

Ví dụ 68: N-(1-{[6-{[(1S)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)etansulfonamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng etansulfonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 504 [M+H]⁺

Ví dụ 69: N-(1-{[6-(tert-Butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metylpropanamit

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (1,27mL) vào dung dịch của methyl 6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylat thu được trong bước 1 của ví dụ 36 (280mg) trong 1,4-dioxan (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 2M, và dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn (50mg). Bổ sung DIPEA (41mg), 2-metyl-N-(4-piperidyl)propanamit (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Bioorganic

and Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 3157-3162) (52mg) và HATU (87mg) vào dung dịch của chất rắn thu được trong DMF (0,3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với clorofom và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (28mg).

MS (m/z): 470 [M+H]⁺

Ví dụ 70: N-(1-{[6-(tert-Butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 69, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2-diflo—N-(4-piperidyl)axetamit thu được trong ví dụ 28 bước 1 thay cho 2-metyl-N-(4-piperidyl)propanamit.

MS (m/z): 478 [M+H]⁺

Ví dụ 71: Etyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 69, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng etyl piperidin-4-ylcarbamit (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu US 19904918073) thay cho 2-metyl-N-(4-piperidyl)propanamit.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺

Ví dụ 72: [6-(tert-Butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Bổ sung DIPEA (20μL) và tert-butylamin (8mg) vào dung dịch của [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 18 (25mg) trong NMP (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Tert-butylamin bổ sung (8mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (8mg).

MS (m/z): 477 [M+H]⁺

Ví dụ 73: Ethyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung ethyl piperidin-4-ylcarbamate (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu US 1990/4918073) (52mg), DIPEA (59mg) và HATU (87mg) vào dung dịch của axit 6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 39 (50mg) trong DMF (0,3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 74: Ethyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydrochloride

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 27, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng ethyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ 73.

MS (m/z): 484 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₃H₂₉N₇O₃S·HCl + 1,1H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 51,17, H: 6,01, N: 18,16

Giá trị được phát hiện (%) C: 50,92, H: 6,12, N: 17,95

Ví dụ 75: [6-(tert-Butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]methanone

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 72, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]methanone thu được trong ví dụ đối chiếu 19 thay cho [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]methanone.

MS (m/z): 483 [M+H]⁺

Ví dụ 76: [6-(tert-Butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 72, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 20 thay cho [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon.

MS (m/z): 478 [M+H]⁺

Ví dụ 77: Metyl (1-{[6-{[(1R)-1-(4-flophenyl)etyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

Trong môi trường agon, bổ sung DIPEA (25μL) và (1R)-1-(4-flophenyl)etanamin (18μL) vào dung dịch của metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (20mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (24mg).

MS (m/z): 524 [M+H]⁺

Ví dụ 78: N-[1-({6-[(Azetidin-3-ylmetyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropancarboxamit

Bổ sung DIPEA (48μL) và tert-butyl axit 3-(aminometyl)azetidin-1-carboxylic (19mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (30mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết

hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (40mg). Bổ sung TFA (1mL) vào dung dịch của chất rắn thu được (35mg) trong diclometan (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (29mg).

MS (m/z): 481 [M+H]⁺

Ví dụ 79: N-(1-{[6-{{[(1R)-1-(4-Flophenyl)ethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-methylpropanamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 77, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-methylpropanamit thu được trong ví dụ đối chiếu 16 thay cho methyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate.

MS (m/z): 536 [M+H]⁺

Ví dụ 80: Methyl [1-(1-{[6-[(2-methylbutan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-methylbutan-2-amin thay cho (2R)-3-methylbutan-2-amin.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺

Ví dụ 81: (4-Hydroxypiperidin-1-yl)[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon hydroclorua

Bước 1: Điều chế (4-hydroxypiperidin-1-yl)[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon

Bổ sung DIPEA (1,2mL) và pentan-3-amin (459mg) vào dung dịch của (4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 30 (840mg) trong 1-butanol

(10mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (792mg). Bổ sung tetrabutylamoni florua 1M (dung dịch THF, 6,0mL) vào dung dịch của chất rắn thu được (790mg) trong THF (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung amoni clorua nước bão hòa vào dung dịch phản ứng, dung dịch được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (474mg).

MS (m/z): 415 [M+H]⁺

[Bước 2] Điều chế (4-Hydroxypiperidin-1-yl)[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon hydroclorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua-ethyl axetat 4M (0,57mL) vào dung dịch của (4-hydroxypiperidin-1-yl)[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon thu được trong bước 1 (474mg) trong ethyl axetat (10mL). Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (517mg).

MS (m/z): 415 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₀H₂₆N₆O₂S·HCl + 0,5 H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 52,22, H: 6,14, N: 18,27

Giá trị được phát hiện (%) C: 52,09, H: 6,06, N: 18,26

Ví dụ 82: Propyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

Propyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat thu được trong ví dụ đối chiếu 23 (30mg) được hòa tan trong NMP (0,5mL), bổ sung DIPEA (17mg) và tert-butylamin (14mg) vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 3 giờ trong ống được bịt kín. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg).

MS (m/z): 486 [M+H]⁺

Ví dụ 83: Propyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 82, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1R)-1-xyclopropyletanamin thay cho tert-butylamin.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺

Ví dụ 84: Propyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 82, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1S)-1-xyclopropyletanamin thay cho tert-butylamin.

MS (m/z): 498 [M+H]⁺

Ví dụ 85: Propyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 82, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin thay cho tert-butylamin.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ví dụ 86: Propyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 82, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-3,3-dimetylbutan-2-amin thay cho tert-butylamin.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ví dụ 87: Metyl [1-({6-[(2,2-dimetylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate hydroclorua

Bước 1: Điều chế metyl [1-({6-[(2,2-dimetylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2-dimetylpropan-1-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế methyl [1-({6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate hydrochlorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua-ethyl axetat 4M (50μL) vào dung dịch của methyl [1-({6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate thu được trong bước 1 (48mg) trong ethyl axetat (3mL). Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (51mg).

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₂H₂₉N₇O₃S·HCl + 1,6 H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 49,22, H: 6,23, N: 18,26

Giá trị được phát hiện (%) C: 49,03, H: 6,03, N: 18,35

Ví dụ 88: 2-Metoxymethyl (1-{{6-[(1R)-1-cyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Bổ sung DIPEA (30μL) và (1R)-1-cyclopropylethanamine (14μL) vào dung dịch của 2-metoxymethyl (1-{{6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 24 (20mg) trong ethanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg).

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ví dụ 89: 2-Metoxymethyl (1-{{6-[(1S)-1-cyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 88, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1S)-1-cyclopropylethanamine thay cho (1R)-1-cyclopropylethanamine.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ví dụ 90: 2-Metoxymethyl (1-{{6-[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 88, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺

Ví dụ 91: 2-Metoxyletyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 88, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺

Ví dụ 92: N-(1-{[6-{[(1R)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxaxetamit

Bổ sung DIPEA (60μL) và (1R)-1-xyclopropyletanamin (49mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxaxetamit thu được trong ví dụ đối chiếu 27 (50mg) trong 2-propanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (42mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 93: N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-Dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxaxetamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 92, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺

Ví dụ 94: {6-[(2,2-Dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}(4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Bổ sung piperidin-4-ol (16mg), DIPEA (28μL) và HATU (62mg) vào dung

dịch của axit 6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carboxylic thu được trong ví dụ đối chiếu 49 (27mg) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, HATU (15mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg).

MS (m/z): 415 [M+H]⁺

Ví dụ 95: Metyl [1-({6-[[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]metyl}](metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-(1-(metoxymetyl)xyclopropyl)-N-methylmetanamin hydroclorua thu được trong ví dụ đối chiếu 13 thay cho (2R)-3-methylbutan-2-amin.

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ví dụ 96: 2,2-Difloetyl (1-{[6-{{(1R)-1-xyclopropyletyl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydroclorua

Bước 1: Điều chế 2,2-difloetyl (1-{[6-{{(1R)-1-xyclopropyletyl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung DIPEA (29μL) và (1R)-1-xyclopropyletanamin (14μL) vào dung dịch của 2,2-difloetyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 25 (20mg) trong ethanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (14mg).

MS (m/z): 520 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế 2,2-difloetyl (1-{[6-{{(1R)-1-xyclopropyletyl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydroclorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (0,47mL) vào dung dịch của

2,2-difloetyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong bước 1 (490mg) trong etyl axetat. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được rửa bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (455mg).

MS (m/z): 520 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₃H₂₇F₂N₇O₃S·HCl + 2,5 H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 45,96, H: 5,53, N: 16,31

Giá trị được phát hiện (%) C: 46,19, H: 5,34, N: 16,08

Ví dụ 97: 2,2-Difloetyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate hydroclorua

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 và 2 của ví dụ 96, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 536 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₄H₃₁F₂N₇O₃S·HCl + 1,1 H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 48,70, H: 5,82, N: 16,56

Giá trị được phát hiện (%) C: 48,50, H: 5,69, N: 16,49

Ví dụ 98: 2,2-Difloetyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 96, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1S)-1-xyclopropyletanamin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 520 [M+H]⁺

Ví dụ 99: 2,2-Difloetyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 96, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-3,3-dimetylbutan-2-amin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 536 [M+H]⁺

Ví dụ 100: tert-Butyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amin (131mg) và DIPEA (0,3mL) vào dung dịch của tert-butyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 17 (200mg) trong 1-butanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (183mg).

MS (m/z): 528 [M+H]⁺

Ví dụ 101: 2-Metoxyletyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung DIPEA (45μL) và tert-butylamin (23μL) vào dung dịch của 2-metoxyletyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 24 (20mg) trong ethanol (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 4 giờ trong ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,4mg).

MS (m/z): 502 [M+H]⁺

Ví dụ 102: 2-(Dimethylamino)etyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 40, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-(dimethylamino)etyl piperidin-4-ylcarbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 52 thay cho etyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 543 [M+H]⁺

Ví dụ 103: 2,2,2-Trifloetyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung DIPEA (21μL) và (1R)-1-xyclopropyletanamin (10μL) vào dung dịch

của 2,2,2-trifloetyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 26 (15mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5mg).

MS (m/z): 538 [M+H]⁺

Ví dụ 104: 2,2,2-Trifloetyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 103, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 554 [M+H]⁺

Ví dụ 105: N-(1-{[6-(Xyclopentyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 43, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclopentanol thay cho xyclopropylmetanol.

MS (m/z): 481 [M+H]⁺

Ví dụ 106: 2-Metoxi-N-(1-{[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 92, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng pentan-3-amin thay cho (1R)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺

Ví dụ 107: N-(1-{[6-(2-Etylbutoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit

Trong môi trường agon, bổ sung 2-etylbutan-1-ol (29μL) và N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (20mg) theo trình tự này vào huyền phù của natri hydrua 60% (4mg) trong THF (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước,

dung dịch được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Ví dụ 108: Metyl (1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Trong môi trường agon, bổ sung pentan-3-ol (29μL) và metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (20mg) theo trình tự này vào huyền phù của natri hydrua 60% (4mg) trong THF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Natri hydrua bổ sung 60% (4mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy thêm nữa ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg).

MS (m/z): 473 [M+H]⁺

Ví dụ 109: Metyl (1-{[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng pentan-3-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 472 [M+H]⁺

Ví dụ 110: N-[1-({6-[(2-Etylbutyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-etylbutan-1-amin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Ví dụ 111: N-(1-{[6-(Pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)cyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 107, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng pentan-3-ol thay cho 2-ethylbutan-1-ol.

MS (m/z): 483 [M+H]⁺

Ví dụ 112: Metyl [1-({6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamát

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-metylpentan-3-amin hydroclorua thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺

Ví dụ 113: Metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamát

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-N,3,3-trimetylbutan-2-amin hydroclorua thu được trong ví dụ đối chiếu 12 thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺

Ví dụ 114: N-(1-{[6-(2-Etylbutoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamid

Trong môi trường agon, vào huyền phù của natri hydrua 60% (8,0mg) trong THF (1,0mL) được bổ sung 2-ethylbutan-1-ol (49mg) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamid thu được trong ví dụ đối chiếu 31 (40mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và dung dịch được tách bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp

chất nêu ở tiêu đề (33mg).

MS (m/z): 485 [M+H]⁺

Ví dụ 115: N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-Dimethylbutan-2-yl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit

Bổ sung DIPEA (50μL) và (2R)-N,3,3-trimethylbutan-2-amin hydroclorua thu được trong ví dụ đối chiếu 12 (14mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit thu được trong ví dụ đối chiếu 31 (20mg) trong 1-butanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (9mg).

MS (m/z): 498 [M+H]⁺

Ví dụ 116: N-[1-({6-[Metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 115, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-metylpentan-3-amin hydroclorua thay cho (2R)-N,3,3-trimethylbutan-2-amin hydroclorua.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 117: 1-({6-[(4-Hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}amino)xyclopropancarbonitril hydroclorua

Bổ sung DIPEA (12μL) và 1-amino-xyclopropancarbonitril hydroclorua (65mg) vào dung dịch của [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 29 (20mg) trong etanol (0,2mL), và hỗn hợp được cho phản ứng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (16mg). Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (16μL) vào dung dịch của chất rắn thu được (16mg) trong etyl axetat (0,5mL), và dung môi được chưng cất ra ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tán nhỏ với etyl axetat và hexan, và bột được thu gom trên bộ lọc, và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12mg).

MS (m/z): 410 [M-Cl]⁺

Ví dụ 118: [6-{[(2R)-3,3-Dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon

Bổ sung DIPEA (15μL) và (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amin (7mg) vào dung dịch của [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 32 (10mg) trong 1-butanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (11mg).

MS (m/z): 523 [M+H]⁺

Ví dụ 119: N-[1-({6-[(2-Metoxi-2-metylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 115, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-metoxi-2-metylpropan-1-amin thay cho (2R)-N,3,3-trimethylbutan-2-amin hydroclorua.

MS (m/z): 486 [M+H]⁺

Ví dụ 120: (4-Hydroxypiperidin-1-yl){6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}metanon hydroclorua

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 117, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-metylpentan-3-amin hydroclorua thay cho 1-aminoxyclopropanecarbonitril hydroclorua.

MS (m/z): 429 [M-Cl]⁺

Ví dụ 121: N-(1-{[6-{{[(2R)-3-Metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 115, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3-metylbutan-2-amin thay cho (2R)-N,3,3-trimethylbutan-2-amin hydroclorua.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺

Ví dụ 122: N-(1-{[6-{[(2R)-3-Metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancoarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3-metylbutan-2-amin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 482 [M+H]⁺

Ví dụ 123: N-(1-{[6-{[(2S)-3-Metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancoarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-3-metylbutan-2-amin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 482 [M+H]⁺

Ví dụ 124: N-(1-{[6-(Pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancoarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng pentan-3-amin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 482 [M+H]⁺

Ví dụ 125: Metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat hydroclorua

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 24 các bước 1 và 2, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-butan-2-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 458 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₁H₂₇N₇O₃S·HCl)

Giá trị được tính toán (%) C: 51,06, H: 5,71, N: 19,85

Giá trị được phát hiện (%) C: 51,00, H: 5,73, N: 19,74

Độ quay cực riêng [α]_D²⁵=2.2 (c=2.00,DMSO)

Ví dụ 126: Metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-butan-2-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 458 [M-H]⁺

Ví dụ 127: Metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate hydrochlorua

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate thu được trong ví dụ 126 thay cho metyl (1-{[6-[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate.

MS (m/z): 458 [M-Cl]⁺

Giá trị phân tích cơ bản (đối với C₂₁H₂₇N₇O₃S·HCl + 0,7 H₂O)

Giá trị được tính toán (%) C: 49,79, H: 5,85, N: 19,35

Giá trị được phát hiện (%) C: 49,73, H: 5,75, N: 19,44

Độ quay cực riêng [α]_D²⁵ = -1,8 (c=2,00, DMSO)

Ví dụ 128: N-[1-({6-[(1-Metylcyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 115, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-metylcyclopropanamin hydrochlorua (mà được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu Chemische Berichte, 1986, 119, 3672-3693) thay cho (2R)-N,3,3-trimetylbutan-2-amin hydrochlorua.

MS (m/z): 454 [M+H]⁺

Ví dụ 129: [6-{{(2R)-3,3-Dimetylbutan-2-yl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(5-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 118, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-

[(5-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 34 thay cho [6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon.

MS (m/z): 523 [M+H]⁺

Ví dụ 130: 2-Metyl-N-[1-({6-[(2-metylbutan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit

Bổ sung DIPEA (50μL) và 2-metylbutan-2-amin (25mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metylpropanamit thu được trong ví dụ đối chiếu 16 (25mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Sau đó, 2-metylbutan-2-amin bổ sung (25mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12mg).

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 131: N-[1-({6-[(2S)-Butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 115, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-butan-2-amin thay cho (2R)-N,3,3-trimetylbutan-2-amin hydroclorua.

MS (m/z): 456 [M+H]⁺

Ví dụ 132: Metyl [1-({6-[tert-butyl(metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate hydroclorua

Bổ sung DIPEA (103μL) và N,2-dimetylpropan-2-amin (31mg) vào dung dịch của metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (50mg) trong NMP (0,1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 150°C trong 2 giờ trong ống được bịt kín.

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (20mg).

Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4M (15 μ L) vào dung dịch của chất rắn thu được (20mg) trong etyl axetat (2mL). Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18mg).

MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺

Ví dụ 133: {6-[tert-Butyl(etyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}(4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Bước 1: Điều chế (4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl){6-[tert-butyl(etyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}metanon

Bổ sung DIPEA (706 μ L) và tert-butylamin (333 μ L) vào dung dịch của (4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]metanon thu được trong ví dụ đối chiếu 30 (150mg) trong etanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Tert-butylamin bổ sung (333 μ L) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy thêm trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 150°C trong một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra chất rắn (111mg). Bổ sung natri hydrua 60% (12mg) vào dung dịch của chất rắn thu được (30mg) trong DMF (0,6mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung iodoetan (28 μ L) vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (28mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,90 (9H, s), 1,22-1,26 (4H, m), 1,57-1,63 (1H, m), 1,68 (9H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,63 (2H, q), 3,72-3,90 (3H, m), 4,01-4,09 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,41 (1H, s)

Bước 2: Điều chế {6-[tert-butyl(etyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}(4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Bổ sung tetrabutylamoni florua 1M (dung dịch THF, 152 μ L) vào dung dịch của (4-{{tert-butyl(dimetyl)silyl}oxy}piperidin-1-yl){6-[tert-butyl(etyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}metanon thu được trong bước 1 (28mg) trong THF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (20mg).

MS (m/z): 429 [M+H]⁺

Ví dụ 134: Xyclopropyl (1-{{6-{{(1S)-1-xyclopropyletyl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

Bổ sung DIPEA (19 μ L) và (1S)-1-xyclopropyletanamin (7mg) vào dung dịch của xyclopropyl (1-{{6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat thu được trong ví dụ đối chiếu 21 (25mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (23mg).

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Ví dụ 135: Xyclopropyl (1-{{6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 134, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butylamin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 136: 2,2-Diflo-N-(1-{{6-{{(2R)-3-metylbutan-2-yl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit

Bổ sung DIPEA (47 μ L) và (2R)-3-methylbutan-2-amin (18mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamit thu được trong ví dụ đối chiếu 28 (30mg) trong 2-propanol (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (32mg).

MS (m/z): 492 [M+H]⁺

Ví dụ 137: 3-[1-({6-[(2,2-Dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]-1,1-dimethylure

Bổ sung DIPEA (32 μ L) và 2,2-dimethylpropan-1-amin (12mg) vào dung dịch của 3-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-1,1-dimethylure thu được trong ví dụ đối chiếu 33 (20mg) trong DMF (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (21mg).

MS (m/z): 485 [M+H]⁺

Ví dụ 138: 3-(1-{[6-{[(1R)-1-Xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-1,1-dimethylure

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 137, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1R)-1-xyclopropyletanamin thay cho 2,2-dimethylpropan-1-amin.

MS (m/z): 483 [M+H]⁺

Ví dụ 139: Propan-2-yl [1-({6-[(3-metyloxetan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 29, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 3-metyloxetan-3-amin hydroclorua thay cho (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amin.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺

Ví dụ 140: Metyl [1-({6-[(dixyclopropylmetyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamát

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng dixyclopropylmetanamin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Ví dụ 141: Metyl (1-{[6-phenoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamát

Bổ sung natri hydrua 60% (6mg) vào dung dịch của phenol (34mg) trong THF (3mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó, metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamát thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (30mg) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở 70°C qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (19mg).

MS (m/z): 479 [M+H]⁺

Ví dụ 142: tert-Butyl 4-{[6-({4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-carboxylat

Bổ sung DIPEA (144μL) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (143mg) vào dung dịch của metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamát thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (100mg) trong 2-propanol (2,0mL), và hỗn hợp được cho phản ứng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (105mg).

MS (m/z): 585 [M+H]⁺

Ví dụ 143: Metyl (1-{[6-(piperidin-4-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate dihydrochloride

Bổ sung dung dịch hydro chloride-metanol 2M vào dung dịch của tert-butyl 4-{{6-({4-[(methoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}amino}piperidin-1-carboxylate thu được trong ví dụ 142 (98mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, phần còn lại thu được được tán nhỏ với ethyl acetate, và bột được thu gom trên bộ lọc, và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (91mg).

MS (m/z): 485[M-2Cl-H]⁺

Ví dụ 144: Methyl [1-({6-[(1-cyanocyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 142, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-aminocyclopropanecarbonitril hydrochloride thay cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylate.

MS (m/z): 467 [M+H]⁺

Ví dụ 145: Methyl (1-{{6-{{[(1S)-1-cyclopropylethyl]amino}-5-methoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Trong môi trường aprotic, bổ sung TEA (19μL) và (1S)-1-cyclopropylethanamine (6mg) vào dung dịch của methyl (1-{{6-clo-5-methoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 35 (15mg) trong 2-propanol (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg).

MS (m/z): 500 [M+H]⁺

Ví dụ 146: Methyl (1-{{6-{{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-methoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 145, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amine thay cho (1S)-1-

xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 516 [M+H]⁺

Ví dụ 147: tert-Butyl (3S)-3-{[6-({4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}pyrolidin-1-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 142, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl axit (S)-3-aminopyrolidin-1-carboxylic thay cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat.

MS (m/z): 571 [M+H]⁺

Ví dụ 148: tert-Butyl (3R)-3-{[6-({4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}pyrolidin-1-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 142, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl axit (R)-3-aminopyrolidin-1-carboxylic thay cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat.

MS (m/z): 571 [M+H]⁺

Ví dụ 149: Metyl [1-({2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[(3S)-pyrolidin-3-ylamino]pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate dihydroclorua

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 143, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl (3S)-3-{[6-({4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}pyrolidin-1-carboxylat thu được trong ví dụ 147.

MS (m/z): 471 [M-2Cl-H]⁺

Ví dụ 150: Metyl [1-({2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[(3R)-pyrolidin-3-ylamino]pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate dihydroclorua

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 143, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl (3R)-3-{[6-({4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}pyrolidin-1-

carboxylat thu được trong ví dụ 148.

MS (m/z): 471 [M-2Cl-H]⁺

Ví dụ 151: Metyl (1-{[6-{[(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat

Bổ sung phức chất 2-picolin boran (40mg), dung dịch nước formaldehyt 37% (30μL) và axit axetic (20μL) vào dung dịch của metyl [1-({2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[(3R)-pyrrolidin-3-ylamino]pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate dihydroclorua thu được trong ví dụ 150 (20mg) trong metanol (0,2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7mg).

MS (m/z): 485 [M+H]⁺

Ví dụ 152: Metyl (1-{[6-{[(3R)-1-axetylpyrrolidin-3-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat

Bổ sung triethylamin (51μL) và axetyl clorua (26μL) vào dung dịch của metyl [1-({2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[(3R)-pyrrolidin-3-ylamino]pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate dihydroclorua thu được trong ví dụ 150 (20mg) trong THF (0,5mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (8mg).

MS (m/z): 513 [M+H]⁺

Ví dụ 153: Metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 145, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2S)-butan-2-amin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 488 [M+H]⁺

Ví dụ 154: Metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat

Trong môi trường agon, metyl (1-{[6-clo-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-

b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 36 (10mg) trong 2-propanol (1mL) được bổ sung TEA (12 μ L) và (1S)-1-xyclopropyletanamin (4mg), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5mg).

MS (m/z): 514 [M+H]⁺

Ví dụ 155: Metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-etoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 154, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (2R)-3,3-dimethylbutan-2-amin thay cho (1S)-1-xyclopropyletanamin.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺

Ví dụ 156: Metyl (1-{[2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-(pyridin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung natri hydrua 60% (9,0mg) vào dung dịch của pyridin-3-ol (34mg) trong DMF (1,5mL) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó, metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ đối chiếu 14 (30mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (23mg).

MS (m/z): 480 [M+H]⁺

Ví dụ 157: N-(1-{[6-(2-ethylpiperidin-1-yl)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanocarboxamit

Bổ sung DIPEA (151 μ L) và 2-ethylpiperidin (79mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanocarboxamit thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (15mg) trong 1-butanol (1mL), và hỗn hợp được cho phản ứng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 170°C trong 1

giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18mg).

MS (m/z): 508 [M+H]⁺

Ví dụ 158: Metyl (1-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyrimidin-4-carbonylpiperidin-4-yl)carbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2,2,2-trifloetan-1-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

Ví dụ 159: N-1-[2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[(thiophen-2-yl)methyl]aminopyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng thiophen-2-ylmetanamin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 508 [M+H]⁺

Ví dụ 160: N-1-[6-[(furan-2-yl)methyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng furan-2-ylmetanamin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 492 [M+H]⁺

Ví dụ 161: Metyl 1-[6-[(1R)-1-xyclohexyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1R)-1-xyclohexyletan-1-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺

Ví dụ 162: Metyl 1-[2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[1-(pyridin-4-yl)etyl]aminopyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-(pyridin-4-yl)etan-1-amin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 507 [M+H]⁺

Ví dụ 163: Metyl (1-6-[(2-xyclopropyletyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonylpiperidin-4-yl)carbammat

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-xyclopropyletanamin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺

Ví dụ 164: Tert-butyl 3-([6-4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-carbonyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]oxymetyl)azetidin-1-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 64, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng Tert-butyl 3-(hydroxymetyl)azetidine-1-carboxylat thay cho 3,3-dimetylbutan-2-ol.

MS (m/z): 572 [M+H]⁺

Ví dụ 165: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-yl xyclobutanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclobutanecarbonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 494 [M+H]⁺

Ví dụ 166: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopentancarboxamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclopentancarbonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 508 [M+H]⁺

Ví dụ 167: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclohexancarboxamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclohexancarbonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 522 [M+H]⁺

Ví dụ 168: N-(1-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-yl)xyclopropanocarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng trans-4-aminoxyclohexan-1-ol thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 510 [M+H]⁺

Ví dụ 169: N-1-[6-[(1R)-1-xyclohexyletyl]amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropanocarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng (1R)-1-xyclohexyletan-1-amin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 522 [M+H]⁺

Ví dụ 170: N-1-[2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-[1-(pyridin-4-yl)etyl]aminopyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropanocarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-(4-pyridyl)etanamin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 517 [M+H]⁺

Ví dụ 171: Tert-butyl 4-[6-4-[(xyclopropancarbonyl)amino]piperidin-1-carbonyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]aminopiperidin-1-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 595 [M+H]⁺

Ví dụ 172: N-(1-6-[(oxan-4-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-

4-carbonylpiperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tetrahydropyran-2-amin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Ví dụ 173: N-(1-6-[(oxetan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonylpiperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng oxetan-3-amin thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 468 [M+H]⁺

Ví dụ 174: Metyl (1-6-[(3-xyclopropyl-2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonylpiperidin-4-yl)carbammat

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 3-xyclopropyl-2,2-dimethylpropan-1-amin hydroclorua thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 512 [M+H]⁺

Ví dụ 175: Metyl 1-[6-([1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]methylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbammat

Bước 1: Điều chế tert-butyl 4-([6-4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-carbonyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]aminometyl)piperidin-1-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong các bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(aminometyl)piperidin-1-carboxylat thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 599 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế metyl 1-[6-([1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]methylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbammat

Bổ sung dung dịch hydro clorua-metanol 2M (2mL) vào dung dịch của tert-butyl 4-([6-4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-carbonyl-2-(pyrazolo[5,1-

b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]aminometyl)piperidin-1-carboxylat thu được trong bước 1 (115mg), và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được rửa bằng ete, được thu gom trên bộ lọc, và được làm khô để tạo ra hợp chất rắn (105mg). Hợp chất rắn thu được (25mg) được tạo huyền phù trong diclometan, và DIPEA (38μL) và metansulfonyl clorua (8mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở điều kiện làm mát bằng băng đá trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (17mg).

MS (m/z): 577 [M+H]⁺

Ví dụ 176: N-1-[6-[(1R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropanecarboxamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 16, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng norbornen-2-amin hydroclorua thay cho (2R)-3,3-dimetylbutan-2-amin.

MS (m/z): 506 [M+H]⁺

Ví dụ 177: Metyl (1-6-[(cis-4-hydroxycyclohexyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl)piperidin-4-yl)carbammat

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng cis-4-aminoxyclohexanol thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺

Ví dụ 178: Metyl (1-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl)piperidin-4-yl)carbammat

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng trans-4-aminoxyclohexanol thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 500 [M+H]⁺

Ví dụ 179: Metyl 1-[6-(xyclopentylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclopentanamin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 470 [M+H]⁺

Ví dụ 180: Metyl 1-[6-(xyclohexylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong bước 1 của ví dụ 24, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclohexanamin thay cho (2R)-3-metylbutan-2-amin.

MS (m/z): 584 [M+H]⁺

Ví dụ 181: N-(1-6-[(piperidin-4-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl)piperidin-4-ylxyclopropanecarboxamid dihydroclorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua-metanol 2M (3mL) vào dung dịch của tert-butyl 4-[6-4-[(xyclopropanecarbonyl)amino]piperidin-1-carbonyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]aminopiperidin-1-carboxylat thu được trong ví dụ 171 (55mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, phần còn lại thu được được tán nhỏ với diethyl ete, được thu gom trên bộ lọc, và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (52mg).

MS (m/z): 495[M-2Cl-H]⁺

Ví dụ 182: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclohexanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 40, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(piperidin-4-yl)xyclohexanecarboxamid hydroclorua thay cho etyl piperidin-4-ylcarbamate.

MS (m/z): 538 [M+H]⁺

Ví dụ 183: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-

7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylbenzamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 40, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(4-piperidyl)benzamid hydroclorua thay cho etyl piperidin-4-ylcarbamat.

MS (m/z): 532 [M+H]⁺

Ví dụ 184: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-yl-2-metylbenzamid

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-metylbenzoyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 530 [M+H]⁺

Ví dụ 185: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylpyridin-2-carboxamid

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng pyridin-2-carbonyl clorua hydroclorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 517 [M+H]⁺

Ví dụ 186: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-yl-2-metoxibenamid

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-metoxibenoyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 546 [M+H]⁺

Ví dụ 187: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylpyridin-4-carboxamid

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng pyridin-4-carbonyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 517 [M+H]⁺

Ví dụ 188: N-(1-6-[(1-axetyl)piperidin-4-yl]amino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonylpiperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid

Trong môi trường agon, bổ sung DIPEA (48 μ L) và 1-(4-amino-1-piperidyl)etanon (15mg) vào dung dịch của N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit (30mg) thu được trong ví dụ đối chiếu 15 trong 2-propanol (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. NMP (0,5mL) được bổ sung thêm, và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất rắn 1 (30mg).

MS (m/z): 537 [M+H]⁺

Ví dụ 189: N-1-[6-[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropancarboxamit

N-(1-6-[(piperidin-4-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonylpiperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit-dihydroclorua (20mg) thu được trong ví dụ 181 được tạo huyền phù trong diclometan (2mL), và DIPEA (30 μ L) và metansulfonyl clorua (6mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở điều kiện làm mát bằng băng đá trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12mg).

MS (m/z): 573 [M+H]⁺

Ví dụ 190: N-1-[6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylpentanamit

Tương tự với phương pháp trong bước 3 của ví dụ 30, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng valeroyl clorua thay cho benzoyl clorua.

MS (m/z): 496 [M+H]⁺

Ví dụ 191: N-1-[6-[(3R)-1-(xyanoaxetyl)pyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropancarboxamit

Trong môi trường agon, bổ sung etyl xyanoaxetat (607mg) và 1,8-diazabixyclo[5.4.0]-7-undecen (204mg) vào dung dịch của tert-butyl-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]carbamit (500mg) trong THF (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung

dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất rắn 1 (530mg). Hợp chất rắn thu được 1 (530mg) được hòa tan trong dung dịch axit clohydric-metanol 2M (8mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Et₂O được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và kết tủa thu được được thu gom bằng lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất rắn 2 (331mg). N-(1-{{6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid thu được trong ví dụ đối chiếu 15 (30mg) trong NMP (1mL) được bổ sung DIPEA (48μL) và hợp chất rắn 2 ở trên (26mg), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (22mg).

MS (m/z): 548 [M+H]⁺

Ví dụ 192: Metyl 4-([6-4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-carbonyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]aminometyl)piperidin-1-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 175 bước 2, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay cho metansulfonyl clorua.

MS (m/z): 557 [M+H]⁺

Ví dụ 193: N-1-[6-[1-(propan-2-sulfonyl)piperidin-4-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 189, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng propan-2-sulfonyl clorua thay cho metansulfonyl clorua.

MS (m/z): 601 [M+H]⁺

Ví dụ 194: Metyl 4-[6-4-[(xyclopropanecarbonyl)amino]piperidin-1-carbonyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]aminopiperidin-1-carboxylat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 189, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng methyl clorofomat thay cho metansulfonyl clorua.

MS (m/z): 553 [M+H]⁺

Ví dụ 195: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylheptanamit

Bước 1: Điều chế (4-Aminopiperidin-1-yl)[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl) pyrimidin-4-yl]metanon

Tert-Butyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thu được trong ví dụ 100 (305mg) trong diclometan (1mL) được bổ sung TFA (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với clorofom, được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng clorofom. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (180mg).

MS (m/z): 428 [M+H]⁺

Bước 2: Điều chế N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylheptanamit

(4-Aminopiperidin-1-yl)[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl) pyrimidin-4-yl]metanon thu được trong bước 1 (10mg) trong diclometan (1mL) được bổ sung DIPEA (16μL) và heptanoyl clorua (4mg) ở điều kiện làm mát bằng băng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18mg).

MS (m/z): 540 [M+H]⁺

Ví dụ 196: 2-Clo-N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylbenzamidit

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ 195, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 2-clobenzoyl clorua thay cho heptanoyl clorua.

MS (m/z): 566, 568 [M+H]⁺

Ví dụ 197: N-1-[6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-yl-4-flobenzamidit

Tương tự với phương pháp trong bước 2 của ví dụ 195, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng 4-flobenzoyl clorua thay cho heptanoyl clorua.

MS (m/z): 550 [M+H]⁺

Ví dụ 198: Metyl (1-6-[(1-propanoylpiperidin-4-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-yl)carbamit

Bổ sung TEA (38μL) và propionyl clorua (17mg) vào dung dịch của metyl (1-{[6-(piperidin-4-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit dihydroclorua thu được trong ví dụ 143 (15mg) trong THF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (9mg).

MS (m/z): 541 [M+H]⁺

Ví dụ 199: Metyl (1-{[6-{[1-(xyanoaxetyl)piperidin-4-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit

Bổ sung axit xyanoaxetic (5mg), DIPEA (14μL) và HATU (15mg) vào dung dịch của metyl (1-{[6-(piperidin-4-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamit dihydroclorua thu được trong ví dụ 143 (15mg) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được tách bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl

axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3mg).

MS (m/z): 552 [M+H]⁺

Ví dụ 200: Metyl 1-[6-[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbammat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 198, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng metansulfonyl clorua thay cho propionyl clorua.

MS (m/z): 563 [M+H]⁺

Ví dụ 201: Metyl 1-[6-[(3R)-1-(xyanoaxetyl)pyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbammat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 191, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng metyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat thay cho N-(1-{[6-Clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancoaxamit

MS (m/z): 538 [M+H]⁺

Ví dụ 202: N-1-[6-[(3R)-1-(xyanoaxetyl)pyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylpropanamit

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 191, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit thay cho N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancoaxamit

MS (m/z): 536 [M+H]⁺

Ví dụ 203: Etyl 1-[6-[(3R)-1-(xyanoaxetyl)pyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbammat

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 191, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng etyl (1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-

4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate thay cho N-(1-{[6-clo-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid.

MS (m/z): 552 [M+H]⁺

Ví dụ 204: N-1-[6-[(3S)-1-(xyanoaxetyl)pyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylxyclopropanecarboxamid

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 191, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]carbamate thay cho tert-butyl N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]carbamate.

MS (m/z): 548 [M+H]⁺

Ví dụ 205: Metyl 1-[6-[(3R)-1-(xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 152, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclopropanecarbonyl clorua thay cho axetyl clorua.

MS (m/z): 539 [M+H]⁺

Ví dụ 206: Metyl 1-[6-[(3R)-1-(xyclobutanecarbonyl)pyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 152, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng xyclobutanecarbonyl clorua thay cho axetyl clorua.

MS (m/z): 553 [M+H]⁺

Ví dụ 207: Metyl 1-[6-[(3R)-1-butanoylpyrrolidin-3-yl]amino-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-carbonyl]piperidin-4-ylcarbamate

Tương tự với phương pháp trong ví dụ 152, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng cách sử dụng butyryl clorua thay cho axetyl clorua.

MS (m/z): 541 [M+H]⁺

Ví dụ thử nghiệm 1: Hiệu quả ức chế trên JAK tyrosin kinaza

1. Điều chế hợp chất thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) đến 10mM và được pha loãng thêm với DMSO tới các nồng độ lần lượt là 1000, 100, 10, 1, 0,1 và

0,01 μ M. Đối với JAK1, các dung dịch hợp chất thử nghiệm này ở sáu nồng độ 10mM, 1000 μ M, 100 μ M, 10 μ M, 1 μ M và 0,1 μ M được sử dụng. Đối với JAK2 và JAK3, các dung dịch hợp chất thử nghiệm này ở sáu nồng độ 1000 μ M, 100 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 0,1 μ M và 0,01 μ M được sử dụng. Các dung dịch hợp chất thử nghiệm được pha loãng thêm 20 lần bằng chất đệm phân tích để thu được dung dịch mẫu. 15mM Tris-HCl (pH7,5), Tween-20 0,01% (thể tích/thể tích) và dithiothreitol 1mM được sử dụng làm chất đệm phân tích. DMSO được pha loãng 20 lần với chất đệm phân tích và được sử dụng làm đối chứng âm.

2. Hoạt tính ức chế JAK tyrosin kinaza với sự có mặt của ATP 1mM

Hoạt tính được xác định bằng phương pháp ELISA. Mỗi dung dịch trong số các dung dịch mẫu được bổ sung vào tấm 96 lỗ được phủ streptavidin (DELFLIA Strip Plate 8 x 12 well, PerkinElmer) ở lượng 10 μ L/lỗ (n=2). Dung dịch chất nền chứa chất nền peptit được biotinyl hóa (1250nM cho JAK1, 625nM cho JAK2 và JAK3), ATP 2,5mM (nồng độ cuối 1mM), MgCl₂ 25mM, Tris-HCl 15mM (pH 7,5), Tween-20 0,01% (thể tích/thể tích) và dithiothreitol 1mM, được bổ sung vào đĩa với lượng 20 μ L/lỗ. Cuối cùng, JAK tyrosin kinaza (Carna Biosciences, Inc.), mà đã được pha loãng trước với chất đệm phân tích tới 7,5nM đối với JAK1 và 0,75nM đối với JAK2 và JAK3, được bổ sung vào đĩa với lượng 20 μ L/lỗ, và đĩa được ủ ở 30°C trong 1 giờ. Đĩa được rửa bốn lần bằng chất đệm (Tris-HCl 50mM (pH 7,5), NaCl 150mM, Tween-20 0,02% (thể tích/thể tích)). Chất đệm phong bế (Albumin huyết thanh bò 0,1%, Tris-HCl 50mM (pH 7,5), NaCl 150mM, Tween-20 0,02% (thể tích/thể tích)) được bổ sung vào đĩa với lượng 150 μ L/lỗ và đĩa được phong bế ở 30°C trong 1 giờ. Chất đệm phong bế được loại bỏ, và kháng thể kháng tyrosin được phosphoryl hóa được đánh dấu peroxidaza của củ cải đen (BD Biosciences, Inc.) (được pha loãng 10000 lần với chất đệm phong bế) được bổ sung vào đĩa với lượng 100 μ L/lỗ, và đĩa được ủ ở 30°C trong 30 phút. Đĩa được rửa bằng chất đệm rửa bốn lần, và dung dịch 3,3',5,5'-tetramethylbenzidin (Nacalai Tesque) được bổ sung vào đĩa với lượng 100 μ L/lỗ để hiện màu trong 10 phút. Bổ sung axit sulfuric 0,1M vào đĩa với lượng

100 μ L/lỗ để dừng phản ứng. Hệ số hấp thụ ở 450nm được đo sử dụng bộ đọc vi đĩa (BIO-RAD).

3. Phân tích các kết quả

Phân tích hồi quy phi tuyến tích sử dụng hệ thống SAS (SAS Institute Inc.) được thực hiện đối với hệ số hấp thụ như được đo, và nồng độ của hợp chất thử nghiệm mà đem lại sự ức chế 50% hoạt tính tyrosin kinaza tương ứng (IC_{50}) được tính toán. Các kết quả được thể hiện trong các bảng 1 đến 6 dưới đây.

Bảng 1

Hợp chất thử nghiệm (ví dụ)	Hoạt tính ức chế JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK3 (IC ₅₀ :nM)
1	52	3400	3400
2	570	2100	2700
3	62	1400	3200
4	210	730	3000
5	130	2500	1400
6	240	1800	2800
7	69	>10000	2700
8	52	2400	3800
9	19	960	2000
11	21	2500	4800
12	120	2200	1800
13	400	2400	1600
14	69	1700	1500
15	110	2500	7200
16	53	2200	2200
17	230	5100	5800
18	310	2300	1700
19	710	4400	6500
20	1400	4700	4200
21	230	2200	>10000
22	130	800	3700
23	860	870	3300
24	290	1500	4200
25	200	800	2000
26	75	2100	2100
27	140	2500	4300
28	120	2100	>10000
29	140	1200	3000
30	110	1400	>10000

Bảng 2

Hợp chất thử nghiệm (ví dụ)	Hoạt tính ức chế JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK3 (IC ₅₀ :nM)
32	380	1800	>10000
33	130	1700	1700
34	350	1900	3000
35	270	2400	>10000
36	86	620	>10000
37	240	1600	>10000
38	260	1200	>10000
39	140	1300	2900
41	96	2700	>10000
43	130	>10000	>10000
44	66	1300	>10000
45	310	5700	>10000
46	170	1600	7200
48	150	>10000	>10000
50	150	2000	2500
52	180	9300	>10000
55	140	>10000	>10000
56	940	7300	>10000
58	400	2900	>10000
59	140	3900	5600
60	72	5400	6100
61	540	>10000	9400
62	10	1000	1100
63	180	7300	10000
64	260	3100	>10000
65	130	3100	10000
66	110	620	2400
67	25	680	1900
68	73	790	2100
69	810	3500	5700

Bảng 3

Hợp chất thử nghiệm (ví dụ)	Hoạt tính ức chế JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK3 (IC ₅₀ :nM)
71	200	3700	4000
72	310	6100	5900
73	73	3200	2200
74	95	3100	2600
75	150	930	4800
77	980	3200	>10000
78	4100	>10000	>10000
79	870	3300	>10000
80	110	820	2300
81	1600	2200	3300
82	58	9700	5800
85	330	2200	2300
87	250	1600	9500
88	190	1000	4100
90	620	1200	1800
93	40	1200	1000
94	1900	2200	5400
96	250	1000	2200
97	210	1300	2700
98	37	1400	1400
99	19	790	2600
100	140	3000	3400
101	98	1800	3100
102	24	1300	1700
103	140	2400	5900
104	200	3000	3400
106	600	1300	2800
107	200	3500	1600
108	200	2500	>10000
109	190	1800	2400

Bảng 4

Hợp chất thử nghiệm (ví dụ)	Hoạt tính ức chế JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK3 (IC ₅₀ :nM)
110	78	880	>10000
111	120	2400	>10000
112	350	3500	2900
114	360	1200	2700
116	210	1900	3800
117	1400	>10000	5700
119	670	4200	>10000
120	870	3000	3400
123	260	1400	1600
124	220	1700	2200
125	210	4700	>10000
126	820	>10000	>10000
127	590	>10000	>10000
128	760	8500	>10000
131	310	2200	4700
132	790	>10000	>10000
133	2900	>10000	>10000
135	68	2400	3700
136	490	1400	3500
137	640	1400	4200
138	650	2000	4300
139	43	2900	2100
140	280	770	340
141	1100	>10000	>10000
142	1200	>10000	>10000
143	1900	>10000	>10000
144	480	>10000	6600
145	270	1200	1400
146	270	1600	1400
147	2600	>10000	>10000

Bảng 5

Hợp chất thử nghiệm (ví dụ)	Hoạt tính ức chế JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK3 (IC ₅₀ :nM)
148	1600	>10000	>10000
149	1000	>10000	>10000
150	5200	>10000	>10000
151	2600	>10000	>10000
152	2300	>10000	>10000
153	210	7200	9000
154	180	5300	3100
155	24	4600	1400
156	820	>10000	10000
157	310	5100	>10000
158	1300	>10000	>10000
159	2600	>10000	>10000
160	980	>10000	>10000
161	47	>10000	>10000
162	1100	>10000	>10000
163	450	>10000	5600
164	2600	>10000	>10000
165	40	>10000	1200
166	280	10000	1300
167	230	9500	1100
168	1200	>10000	3200
169	160	6400	2100
170	1600	>10000	>10000
171	850	>10000	>10000
172	320	>10000	>10000
173	3400	>10000	>10000
174	300	>10000	5600
175	96	>10000	>10000
176	78	4400	4600
177	300	>10000	>10000

Bảng 6

Hợp chất thử nghiệm (ví dụ)	Hoạt tính ức chế JAK1 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK2 (IC ₅₀ :nM)	Hoạt tính ức chế JAK3 (IC ₅₀ :nM)
178	510	>10000	9500
179	320	>10000	>10000
180	560	>10000	>10000
181	860	>10000	>10000
182	88	5400	1700
183	87	>10000	1200
184	62	>10000	470
185	190	>10000	810
186	81	>10000	580
187	68	2100	1800
188	1300	>10000	>10000
189	1100	>10000	>10000
190	65	6600	1000
191	52	>10000	>10000
192	690	>10000	>10000
193	470	>10000	>10000
194	260	>10000	>10000
195	310	9000	4900
196	110	9100	7300
197	120	8200	3800
198	1500	>10000	>10000
199	2800	>10000	>10000
200	2400	>10000	>10000
201	120	>10000	>10000
202	300	>10000	>10000
203	70	>10000	>10000
204	2700	>10000	>10000
205	850	>10000	>10000
206	940	>10000	>10000
207	410	>10000	>10000

Ví dụ thử nghiệm 2: Hiệu quả ức chế đối với mô hình viêm đường hô hấp được kích ứng bởi *Aspergillus*

Các chất chiết *Aspergillus fumigatus* (Greer laboratories, Inc.) được điều chỉnh tới 400µg/mL bằng PBS. Các dung dịch *Aspergillus fumigatus* được điều chế như vậy

được cho dùng cho các con chuột nhất như dịch nhỏ mũi (50 μ L) vào Ngày 0, Ngày 1, Ngày 7 và Ngày 8. Dịch nhỏ mũi được cho dùng một giờ sau khi cho dùng các hợp chất thử nghiệm vào buổi sáng. Hợp chất thử nghiệm được cho dùng hai lần mỗi ngày vào buổi sáng và buổi tối từ Ngày 0 đến Ngày 9. Hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong metylxenluloza 0,5% với lượng 10mg/mL, và được cho dùng qua đường miệng với liều dùng là 10mL/kg. Dịch rửa phế quản (BALF) được thu gom ở Ngày 10, và tổng số lượng bạch cầu trong BALF được đếm sử dụng Celltac (NIHON KOHDEN). Tỷ lệ ái toan trong tổng số bạch cầu được tính toán sử dụng ADVIA 120 (Siemens Healthcare Diagnostics), và tỷ lệ này được nhân với tổng số bạch cầu để xác định số lượng ái toan trong BALF. Tỷ lệ ức chế của hợp chất thử nghiệm được xác định, giả định tỷ lệ ức chế trong điều trị với chất chiết *Aspergillus fumigatus* và metylxenluloza 0,5% là 0% và tỷ lệ ức chế trong điều trị không có chất chiết *Aspergillus fumigatus* mà có metylxenluloza 0,5% là 100%. Các kết quả được thể hiện trên bảng 7.

Bảng 7

Hợp chất thử nghiệm (ví dụ)	Tỷ lệ ức chế đối với số lượng ái toan xâm lấn trong BALF (%)
1	43
16	33
20	61
21	47
22	57
23	31
24	35
25	30
26	58
27	62
28	52
33	37
41	51
58	37
62	36
73	64
74	34
81	43
87	24
96	51
97	43
125	35
126	57
127	38

Như được thấy trên bảng 7, các hợp chất của sáng chế có hiệu quả đáng kể đối với mô hình viêm *in vivo* này.

Bằng cách sử dụng các hợp chất được thể hiện trong bảng 7 ở trên, các thử nghiệm dưới đây (các ví dụ thử nghiệm 3 và 4) được thực hiện.

Ví dụ thử nghiệm 3: Hiệu quả ức chế đối với phosphoryl hóa STAT6 được kích thích IL-4

1. Điều chế hợp chất thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) đến 10mM, và được pha loãng thêm với DMSO tới các nồng độ 300 và 100 μ M. Dung dịch được pha loãng thêm với môi trường RPMI 1640 đến 100 lần để thu được dung dịch mẫu. Đồng thời, DMSO được pha loãng 100 lần với môi trường RPMI 1640 và được sử dụng làm đối chứng âm.

2. Hoạt tính STAT6 được phosphoryl hóa

Dung dịch mẫu hoặc dung dịch đối chứng âm (50 μ L) được trộn với dung dịch của tế bào DND39 (400 μ L) (số lượng tế bào: 10^5 tế bào) và được lắc ở 37°C trong 30 phút. 50 μ L Interleukin-4 (10ng/mL) được bổ sung là chất kích thích, và hỗn hợp được lắc trong 15 phút. 500 μ L chất đệm Fixation (BD Biosciences, Inc.) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được lắc trong 10 phút để ngừng phản ứng. Sau khi ly tâm và loại bỏ phần nổi trên mặt, 500 μ L chất có khả năng thấm qua màng là chất đệm Perm III (BD Biosciences, Inc.) được bổ sung vào viên, và được ủ ở 4°C trong 30 phút. Sau khi rửa hai lần bằng chất đệm nhuộm (BD Biosciences, Inc.), Alexa Fluor 647 Mouse Anti-Stat6 (pY641) (BD Biosciences, Inc.) được bổ sung, và được ủ ở nơi tối mát trong 30 phút. Dung dịch tế bào thu được được đưa đi đếm tế bào dòng chảy. Hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm được tính toán, giả định giá trị GEOMEAN của cường độ huỳnh quang nhóm đối chứng âm được kích thích interleukin-4 là tỷ lệ ức chế 0% và giá trị GEOMEAN của cường độ huỳnh quang nhóm đối chứng âm không được kích thích là tỷ lệ ức chế 100%. Từ các kết quả, đã khẳng định được rằng các hợp chất thử nghiệm ngăn chặn việc phát tín hiệu IL-4.

Ví dụ thử nghiệm 4: Hiệu quả ức chế đối với sự phosphoryl hóa STAT5 kích thích IL-7

1. Điều chế hợp chất thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) đến 10mM và được pha loãng thêm 100 lần với môi trường RPMI 1640 để tạo ra dung dịch mẫu. Đồng thời, DMSO được pha loãng với môi trường RPMI 1640 100 lần được sử dụng là đối chứng âm.

2. Hoạt tính STAT5 được phosphoryl hóa

Bổ sung 10 μ L dung dịch mẫu hoặc dung dịch đối chứng âm vào 100 μ L máu sạch của người, và được lắc ở 37°C trong 30 phút. 10 μ L interleukin-7 (100ng/mL) được bổ sung là chất kích thích, và hỗn hợp được lắc trong 15 phút. 1,4mL chất đệm Lyse/fix (BD Biosciences, Inc.), mà được pha loãng 5 lần bằng nước cất, được bổ sung vào hệ phản ứng. Hỗn hợp được lắc trong 10 phút, và được ly tâm để tách các tế bào. Sau khi loại bỏ phần nổi trên mặt, 1mL PBS được bổ sung vào viên. Sau khi được ly tâm để loại bỏ PBS, 500 μ L chất đệm Perm III (BD Biosciences, Inc.) được bổ sung, và được ủ ở 4°C trong 30 phút. Sau khi rửa hai lần với chất đệm Stain (BD Biosciences, Inc.), Alexa Fluor 647 Mouse Anti-Stat5 antibody (pY694) (BD Biosciences, Inc.) được bổ sung, và được ủ ở nơi tối mát trong 30 phút. Dung dịch tế bào thu được được đưa đi đếm tế bào dòng chảy. Hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm được tính toán, giả định giá trị GEOMEAN của cường độ huỳnh quang nhóm đối chứng âm được kích thích IL-7 là tỷ lệ ức chế 0% và giá trị GEOMEAN của cường độ huỳnh quang nhóm đối chứng âm không được kích thích là tỷ lệ ức chế 100%. Từ kết quả, đã khẳng định được rằng các hợp chất thử nghiệm ngăn chặn việc phát tín hiệu IL-7.

Như được thể hiện trong các Ví dụ thử nghiệm 1 đến 4, hợp chất của sáng chế đã thể hiện hoạt tính ức chế JAK1, và do đó, có hiệu quả trên mô hình viêm *in vivo*.

Ví dụ bào chế 1

Viên nén (viên nén dùng qua đường miệng)

Trong viên nén 80mg có công thức:

Hợp chất của ví dụ 1	5,0mg
Tinh bột ngô	46,6mg
Xenluloza tinh thể	24,0mg
Metylxenluloza	4,0mg
Magie stearat	0,4mg

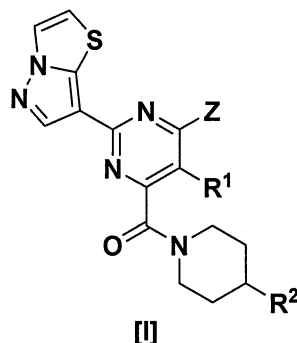
Theo phương pháp thông thường, bột hỗn hợp của các thành phần được tạo viên nén để tạo ra viên nén dùng qua đường miệng.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Vì trên thực tế hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của nó thể hiện hoạt tính ức chế JAK1, nên nó là hữu ích làm chất điều trị dùng cho bệnh tự miễn dịch (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp độ tuổi thiếu niên, bệnh Castleman, bệnh luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột, bệnh Behçet, bệnh nhược cơ năng, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh thận immunoglobulin, các bệnh tuyến giáp tự miễn dịch, bệnh vảy nến, bệnh cứng bì, bệnh viêm thận luput, hội chứng khô mắt, viêm mạch (ví dụ, viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa vi mạch, bệnh u hạt với viêm đa mạch và bệnh u hạt ái toan với viêm đa mạch), viêm da cơ, viêm đa cơ và viêm tủy sống-thần kinh thị giác)), các bệnh viêm (ví dụ, viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, eczema, chứng ngứa, dị ứng thực phẩm, hen phế quản, viêm phổi ái toan, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, viêm mũi dị ứng, viêm xoang mãn tính, viêm xoang ái toan, polyp mũi, viêm kết mạc dị ứng, viêm xương khớp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh Kawasaki, bệnh Buerger, viêm đa động mạch nút và viêm mạch IgA), các bệnh tăng sinh (ví dụ, các loại ung thư u cứng, các loại ung thư máu, u ác tính bạch huyết, các bệnh tăng sinh tủy xương, đa u tủy, xơ hóa phổi và tăng bạch cầu ái toan), giảm thính lực đột ngột, bệnh thận tiểu đường, rụng tóc từng vùng, đào thải cấy ghép tủy xương hoặc đào thải cấy ghép cơ quan.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất pyrazolothiazol có công thức [I]:



trong đó:

R^1 là hydro, alkyl hoặc alkoxy;

Z là $-OR^3$ hoặc $-NR^4R^5$;

trong đó:

R^3 là alkyl, alkyl được thế bởi xycloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl,

R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 là alkyl, xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng bão hòa,

alkyl và xycloalkyl trong R^5 tùy ý được thế bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (6) dưới đây:

(1) hydroxy,

(2) alkoxy, và difloalkoxy,

(3) xycloalkyl, xycloalkyl được thế bởi (difloalkoxy)alkyl, và xycloalkyl được thế bởi alkoxyalkyl,

(4) nhóm dị vòng bão hòa tùy ý được thế bởi (difloalkoxy)alkyl,

(5) aryl, aryl được thế bởi halogen, và aryl được thế bởi alkoxy, và

(6) nitril, và

nhóm dị vòng bão hòa trong R^5 tùy ý được thế bởi một nhóm được chọn từ (1) đến (3) dưới đây:

(1) alkyl,

(2) alkylcarbonyl, và

(3) alkoxy carbonyl;

R^2 là hydroxy hoặc $-NHR^8$,

trong đó:

R^8 là heteroaryl, heteroaryl được thế bởi halogen, heteroaryl được thế bởi alkyl, $-COL^1$, $-COOL^2$ hoặc $-SO_2L^3$,

L^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (5) dưới đây:

(1) alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, và alkyl được thế bởi alkoxy

(2) xycloalkyl,

(3) aryl,

(4) heteroaryl, và

(5) dialkylamino, và xycloalkylamino,

L^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (3) dưới đây:

(1) alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, và alkyl được thế bởi alkoxy,

(2) xycloalkyl, và

(3) dialkylaminoalkyl, và

L^3 là alkyl hoặc xycloalkyl,

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất pyrazolothiazol theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là hydro.

3. Hợp chất pyrazolothiazol theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó:

Z là $-NR^4R^5$;

trong đó:

R^4 là hydro,

R^5 là alkyl hoặc xycloalkyl,

alkyl và xycloalkyl trong R^5 tùy ý được thế bởi nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (3) dưới đây:

(1) hydroxy,

(2) alkoxy, và

(3) xycloalkyl,

R^2 là hydroxy hoặc $-NHR^8$,

R^8 là heteroaryl, heteroaryl được thế bởi halogen, heteroaryl được thế bởi alkyl, $-COL^1$ hoặc $-COOL^2$,

L^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (4) dưới đây:

(1) alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, và alkyl được thế bởi alkoxy,

(2) xycloalkyl,

(3) aryl, và

(4) heteroaryl, và

L^2 là alkyl, monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, alkyl được thế bởi alkoxy hoặc xycloalkyl.

4. Hợp chất pyrazolothiazol theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^5 là alkyl, alkyl được thế bởi hydroxy, alkyl được thế bởi xyclopropyl hoặc alkyl được thế bởi alkoxy, và

R^2 là $-NHR^8$.

5. Hợp chất pyrazolothiazol theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^5 là alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc alkyl được thế bởi xyclopropyl,

R^2 là $-NHR^8$,

R^8 là $-COL^1$ hoặc $-COOL^2$,

L^1 là alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc xyclopropyl, và

L^2 là alkyl hoặc xyclopropyl.

6. Hợp chất pyrazolothiazol theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất (1) đến (135) dưới đây:

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,

- (2) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit,
- (3) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit,
- (5) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl](methyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (6) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit,
- (7) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (8) N-[1-({6-[(1-[(diflometoxy)methyl]xyclopropyl)methyl]amino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (9) N-[1-({6-[(1-[(diflometoxy)methyl]xyclobutyl)methyl]amino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (10) N-[1-({6-[(1-[(diflometoxy)methyl]xyclopentyl)methyl]amino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (11) N-[1-({6-[(4-[(diflometoxy)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]amino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (12) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (13) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit,
- (14) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (15) N-[1-({6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

- yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamid,
- (16) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid,
- (17) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(difluoromethoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid,
- (18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-5-methyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difluoroacetamid,
- (19) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-methoxyxyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid,
- (20) [6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
- (21) 1-fluoro-2-methylpropan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (22) methyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (23) [6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
- (24) methyl (1-{[6-{[(2R)-3-methylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (25) methyl (1-{[6-{[(2S)-3-methylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (26) methyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (27) ethyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (28) propan-2-yl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (29) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

- yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamid,
- (30) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xylopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)pyridin-3-carboxamid,
- (31) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xylopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamid,
- (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xylopropylethyl](methyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (33) 1-xylopropyl-3-(1-{[6-{[(1S)-1-xylopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)ure,
- (34) [6-{[(1S)-1-xylopropylethyl](methyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (35) N-(1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (36) N-[1-({6-[(1-methylxylopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xylopropylcarboxamid,
- (37) N-[1-({6-[(1-methoxy-2-methylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xylopropylcarboxamid,
- (38) methyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (39) ethyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (40) propan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xylopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamid,
- (41) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xylopropylethyl](methyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamid,
- (42) N-(1-{[6-(xylopropylmethoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropylcarboxamid,
- (43) N-[1-({6-[(3,3-dimethylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

- yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (44) N-(1-{[6-(xyclobutyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (45) N-(1-{[6-(xyclopentyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (46) N-(1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (47) N-[1-({6-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (48) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,2-oxazol-3-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (49) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (50) [6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon,
- (51) N-(1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (52) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
- (53) metyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (54) propan-2-yl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (55) metyl [1-({6-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (56) [6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
- (57) metyl (1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-

- b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (58) metyl [1-(6-[(3,3-dimethylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (59) metyl (1-{6-(xyclobutyloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (60) N-(1-{6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)metansulfonamid,
- (61) N-(1-{6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropansulfonamid,
- (62) N-(1-{6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)etansulfonamid,
- (63) N-(1-{6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metylpropanamid,
- (64) N-(1-{6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2,2-difloaxetamid,
- (65) etyl (1-{6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (66) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (67) etyl (1-{6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (68) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (69) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (70) metyl [1-(6-[(2-metylbutan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (71) (4-hydroxypiperidin-1-yl)[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl]metanon,

(72) propyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(73) propyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(74) propyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(75) propyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(76) propyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(77) metyl [1-(6-{[(2,2-dimetylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,

(78) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(79) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(80) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(81) 2-metoxyletyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,

(82) N-(1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxyletyl,

(83) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxyletyl,

(84) metyl [1-(6-{[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]metyl}(metyl)amino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,

(85) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-

- b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (86) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (87) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(1S)-1-xylopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (88) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (89) tert-butyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (90) 2-methoxyethyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (91) 2-(dimethylamino)ethyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (92) 2,2,2-trifloetyl (1-{[6-{[(1R)-1-xylopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (93) 2,2,2-trifloetyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (94) 2-methoxy-N-(1-{[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)acetamid,
- (95) N-(1-{[6-(2-ethylbutoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropanecarboxamid,
- (96) methyl (1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (97) methyl (1-{[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (98) N-[1-({[6-[(2-ethylbutyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xylopropanecarboxamid,
- (99) N-(1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-

- yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (100) metyl [1-({6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (101) metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (102) N-(1-{[6-(2-etylbutoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit,
- (103) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit,
- (104) N-[1-({6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (105) [6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(3-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon,
- (106) N-[1-({6-[(2-metoxi-2-metylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (107) (4-hydroxypiperidin-1-yl){6-[metyl(pentan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}metanon,
- (108) N-(1-{[6-{[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)propanamit,
- (109) N-(1-{[6-{[(2R)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (110) N-(1-{[6-{[(2S)-3-metylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (111) N-(1-{[6-(pentan-3-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (112) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (113) metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

- yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (114) N-[1-({6-[(1-methylxyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (115) [6-{{(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]{4-[(5-flopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}metanon,
- (116) 2-metyl-N-[1-({6-[(2-methylbutan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (117) N-[1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (118) metyl [1-({6-[tert-butyl(metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (119) xyclopropyl (1-{[6-{{(1S)-1-xyclopropyletyl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (120) xyclopropyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (121) 2,2-diflo-N-(1-{[6-{{(2R)-3-methylbutan-2-yl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)axetamit,
- (122) 3-[1-({6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]-1,1-dimetylure,
- (123) 3-(1-{[6-{{(1R)-1-xyclopropyletyl}amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-1,1-dimetylure,
- (124) propan-2-yl [1-({6-[(3-metyloxetan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (125) metyl [1-({6-[(dixyclopropylmetyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (126) metyl (1-{[6-phenoxy-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (127) tert-butyl 4-{[6-({4-[(metoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-

(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-carboxylat,

(128) metyl (1-{[6-(piperidin-4-ylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(129) metyl [1-({6-[(1-xyanoxycyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbammat,

(130) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(131) metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(132) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbammat,

(133) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(134) metyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(135) metyl (1-{[2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-(pyridin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

7. Hợp chất pyrazolothiazol theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất (1) đến (58) dưới đây:

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanocarboxamit,

(2) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanocarboxamit,

(3) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xylopentyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanocarboxamit,

(4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanocarboxamit,

- (5) N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)methyl]xyclopropyl}methyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (6) N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)methyl]xyclobutyl}methyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (7) N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)methyl]xyclopentyl}methyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (8) N-[1-({6-[(1-{[(diflometoxy)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (9) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-metyl-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (10) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(diflometoxy)xyclopentyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (11) N-[1-({6-[(2,2-dimetylpropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (12) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (13) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(diflometoxy)propan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (14) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (15) etyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (16) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)benzamat,
- (17) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (18) propan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,

- b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (19) N-(1-{[6-(xyclopropylmethoxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid,
- (20) N-[1-({6-[(3,3-dimethylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamid,
- (21) N-(1-{[6-(xyclobutylloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid,
- (22) N-[1-({6-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamid,
- (23) [6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(1,3-thiazol-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,
- (24) N-(1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamid,
- (25) methyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (26) propan-2-yl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (27) methyl [1-({6-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate,
- (28) [6-{[(2R)-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
- (29) methyl (1-{[6-{[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (30) methyl [1-({6-[(3,3-dimethylbutan-2-yl)oxy]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamate,
- (31) methyl (1-{[6-(xyclobutylloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamate,
- (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropylethyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-

yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropansulfonamit,

(33) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)etansulfonamit,

(34) etyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(35) [6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl][4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl]metanon,

(36) propyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(37) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-metoxyaxetamit,

(38) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(39) 2,2-difloetyl (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(40) tert-butyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(41) 2-metoxyetyl (1-{[6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(42) 2-(dimetylamino)etyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(43) 2,2,2-trifloetyl (1-{[6-{[(1R)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(44) 2,2,2-trifloetyl (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(45) metyl (1-{[6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbammat,

(46) N-[1-([6-[(2-etylbutyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-

- yl}carbonyl)piperidin-4-yl]xyclopropanecarboxamit,
- (47) N-(1-({6-(pentan-3-yloxy)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)xyclopropanecarboxamit,
- (48) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (49) metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (50) N-[1-({6-[(1-metylxyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]propanamit,
- (51) metyl [1-({6-[tert-butyl(metyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (52) xyclopropyl (1-({6-(tert-butylamino)-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamat,
- (53) propan-2-yl [1-({6-[(3-metyloxetan-3-yl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (54) metyl [1-({6-[(1-xyanoxyclopropyl)amino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (55) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-5-metoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,
- (56) metyl (1-({6-[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamat,
- (57) metyl (1-({6-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-5-etoxi-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamat, và
- (58) metyl (1-({2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)-6-(pyridin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)carbamat,

hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat của nó.

8. Hợp chất pyrazolothiazol theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất (1) đến (8) dưới đây:

- (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit,
- (2) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit,
- (3) metyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (4) etyl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (5) N-(1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl](metyl)amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit,
- (6) propan-2-yl (1-{[6-{[(1S)-1-xyclopropyletyl]amino}-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat,
- (7) metyl [1-({6-[(2S)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat, và
- (8) metyl [1-({6-[(2R)-butan-2-ylamino]-2-(pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-7-yl)pyrimidin-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl]carbamat,

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

9. Dược phẩm chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.

10. Chế phẩm ức chế JAK1 chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.

11. Thuốc điều trị dùng cho bệnh viêm chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.

12. Thuốc điều trị dùng cho bệnh tự miễn dịch chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.

13. Thuốc điều trị dùng cho bệnh tăng sinh chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối

dược dụng của nó hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.

14. Thuốc điều trị dùng cho bệnh thận tiểu đường, rụng tóc từng vùng, đào thải cấy ghép tủy xương hoặc đào thải cấy ghép cơ quan chứa hợp chất pyrazolothiazol hoặc muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.