

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 900 243**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009 E 18151233 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3372605**

(54) Título: **Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como inhibidores de trk quinasa**

(30) Prioridad:

22.10.2008 US 107616 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2022

(73) Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

(72) Inventor/es:

**HAAS, JULIA;
ANDREWS, STEVEN, W.;
JIANG, YUTONG y
ZHANG, GAN**

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 900 243 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como inhibidores de trk quinasa

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos para uso en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos que presentan inhibición de la proteína tirosina quinasa de la familia Trk y que son útiles en el tratamiento del cáncer.
- 10 Los Trk son los receptores de tirosina quinasa de alta afinidad que se activan por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas se encuentran (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) la NT3 que activa TrkC. Los Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicados en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las células neuronales (Patapoutian, A. y otros, Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).
- 15 Se demostró que los inhibidores de la vía Trk/neurotrofina son efectivos en numerosos modelos animales preclínicos del dolor. Por ejemplo, se demostró que los anticuerpos antagonistas de NGF y TrkA (por ejemplo, RN-624) son efectivos en modelos animales del dolor inflamatorio y neuropático y en ensayos clínicos en humanos (Woolf, C. J. y otros. (1994) Neuroscience 62,327-331; Zahn, P. K. y otros. (2004) J. Pain 5, 157-163; McMahon, S. B. y otros. (1995) Nat. Med. 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807-810; Shelton, D. L. y otros. (2005) Pain 116, 8-16; Delafoy, L. y otros. (2003) Pain 105, 489-497; Lamb, K. y otros. (2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355-361; Jaggar, S. I. y otros. (1999) Br. J. Anaesth. 83, 442-448). Adicionalmente, la literatura reciente indica que después de la inflamación, los niveles de BDNF y la señalización de TrkB aumentan en el ganglio de la raíz dorsal (Cho, L. y otros. Brain Research 1997, 749, 358) y varios estudios demuestran que los anticuerpos que disminuyen la señalización a través de la vía BDNF/TrkB inhiben la hipersensibilización neuronal y el dolor asociado (Chang-Qi, L y otros. Molecular Pain 2008, 4:27).
- 20 Además, se demostró que las células tumorales y los macrófagos invasores de tumores estimulan directamente la TrkA que se localiza en las fibras periféricas del dolor. Al usar varios modelos de tumores tanto en ratones como en ratas, se demostró que la neutralización del NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer en un grado similar o superior a la dosis más alta tolerada de morfina. Además, la activación de la vía BDNF/TrkB se implica en numerosos estudios como modulador de varios tipos de dolor, que incluye el dolor inflamatorio (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), el dolor neuropático (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 1999, 96:7714-18) y el dolor quirúrgico (Li, C.-Q. y otros, Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Debido a que las quininas TrkA y TrkB pueden servir como mediadores de las respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras Trk quininas pueden proporcionar un tratamiento efectivo para los estados de dolor crónico.
- 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- 40 La literatura reciente también demostró que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de los Trk se asocian con muchos cánceres, que incluyen el neuroblastoma (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), cáncer de ovarios (Davidson. B. y otros, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), cáncer de mama (Kruettgen y otros, Brain Pathology 2006, 16: 304-310), cáncer de próstata (Dionne y otros, Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898), cáncer de páncreas (Dang y otros, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21 (5): 850-858), mieloma múltiple (Hu y otros, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), astrocitoma y meduloblastoma (Kruettgen y otros, Brain Pathology 2006, 16: 304-310) glioma (Hansen y otros, Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275), melanoma (Truzzi y otros, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128 (8): 2031-2040, carcinoma de tiroides (Brzezianska y otros, Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229.), adenocarcinoma de pulmón (Perez-Pinera y odors, Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1 y 2), 19-26), tumores neuroendocrinos de células grandes (Marchetti y otros, Human Mutation 2008, 29(5), 609-616), y cáncer colorrectal (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores de Trk son efectivos tanto para inhibir el crecimiento tumoral como para detener la metástasis tumoral. En particular, los inhibidores no selectivos de moléculas pequeñas de Trk A, B y C y quimeras Trk/Fc fueron efectivos tanto para inhibir el crecimiento tumoral como para detener la metástasis tumoral (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J. y otros. (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M. A. y Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. y otros. Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351) (Truzzi y otros, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128 (8): 2031-2040. Por lo tanto, se espera que un inhibidor de la familia Trk de las quininas tenga utilidad en el tratamiento del cáncer.
- 60 65
- 60 Los inhibidores de Trk también pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tal como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, que ocurren en hasta el 70 por ciento de los pacientes con cáncer de mama o de próstata avanzado (1) y en aproximadamente del 15 al 30 por ciento de los pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden causar dolor intenso, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente mortal, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa. Por estas razones, las metástasis óseas son una complicación grave y costosa del cáncer. Por tanto, los agentes que pueden inducir la apoptosis de

los osteoblastos en proliferación serían muy ventajosos. Se observó expresión de los receptores TrkA y TrkC en el área de formación de hueso en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asaumi y otros, Bone (2000) 26(6) 625-633). Además, se observó la localización de NGF en casi todas las células formadoras de hueso (K. Asaumi, y otros). Recientemente, se demostró que un inhibidor de pan-Trk inhibe la señalización de tirosina activada por la unión de neurotrofinas a los tres receptores de Trk en osteoblastos de hFOB humanos (J. Pinski, y otros, (2002) 62, 986-989). Estos datos respaldan la justificación del uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea, tal como las metástasis óseas en pacientes con cáncer.

Se conocen varias clases de inhibidores de moléculas pequeñas de Trk quinasas que se dice que son útiles para tratar el dolor o el cáncer (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)).

Las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 2006/115452 y WO 2006/087538 describen varias clases de moléculas pequeñas que se dice que son inhibidores o Trk quinasas que podrían ser útiles para tratar el dolor o el cáncer.

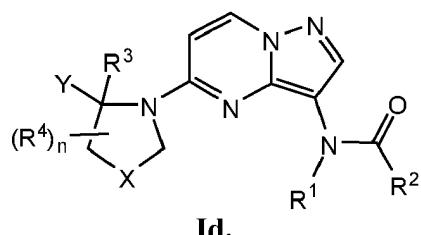
Se conocen compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina. Por ejemplo, La Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/037477 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que llevan un grupo alquilo, arilo o heterocíclico en la posición 3. Se afirma que estos compuestos son inhibidores de la lípido quinasa PI3K y/o mTOR.

La Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/058126 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que llevan un grupo fenilo en la posición 3. Se afirma que estos compuestos son inhibidores de la quinasa Pim.

La Publicación de EE. UU. US 2006/0094699 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que llevan un grupo -C(=O)NH-fenilo, -C(=O)(4-metilpiperidinilo) o -C(=O)NMe(CH₂-trimetilpirazolilo) en la posición 3 para su uso en terapia combinada con un agonista del receptor de glucocorticoides.

Ahora se encontró que ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que llevan un grupo heterocíclico sustituido con arilo o heteroarilo en la posición 5 y un grupo que tiene la fórmula NR¹C(=O)R² en la posición 3, en donde R¹ y R² son como se definen en la presente descripción, son inhibidores de Trk quinasas, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB, que son útiles para tratar trastornos y enfermedades que pueden tratarse inhibiendo TrkA y/o TrkB quinasas, como el cáncer.

En consecuencia, una modalidad de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula Id



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer que presenta una o más de sobreexpresión, activación, amplificación y mutación de una Trk quinasa en un mamífero, en donde:

R¹ es H o (alquilo C1-6);

R² es NR^bR^c;

en donde NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y opcionalmente tiene un segundo heteroátomo de anillo o grupo que se selecciona de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, CO₂C(CH₂)₃ y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alcoxi (C1-4), CF₃ y CHF₂;

X es -CH₂-;

R³ es H o (alquilo C1-4);

cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (C1-4), OH, alcoxi (C1-4), NH₂, NH(alquilo C1-4) y CH₂OH; y
n es 0, 1 o 2.

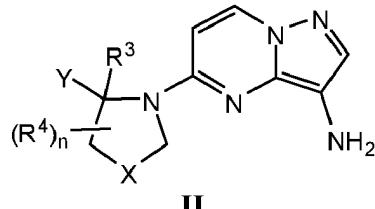
En una modalidad de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, CO₂C(CH₂)₃ y oxo.

- En una modalidad de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, CO₂C(CH₂)₃ y oxo.
- 5 En ciertas modalidades de Fórmula Id -NR^bR^c forma un anillo azacíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH y Me.
- 10 En una modalidad de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, CO₂C(CH₂)₃ y oxo.
- 15 En una modalidad de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH y alquilo (C1-4), por ejemplo OH y Me.
- 20 En una modalidad de Fórmula Id, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En una modalidad de Fórmula Id, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.
- 25 En una modalidad de Fórmula Id, n es cero o uno.
- 30 En una modalidad de Fórmula Id, R³ es hidrógeno.
- 35 En una modalidad de Fórmula Id, R¹ es hidrógeno.
- 40 Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y por lo tanto pueden prepararse y aislar en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o en una forma enantioméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluye pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como también mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.
- 45 En las estructuras mostradas en la presente descripción, donde no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, ese estereoisómero se especifica y define de esta manera.
- 50 También se apreciará que ciertos compuestos de Fórmula Id pueden usarse como intermediario para otros compuestos de Fórmula Id.
- 55 Los compuestos de Fórmula Id incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula Id también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula Id y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula Id. Los ejemplos de sales particulares incluyen sales de sulfato de hidrógeno, sales de clorhidratos y sales de trifluoroacetato.
- 60 Además, se apreciará que los compuestos de Fórmula Id y sus sales pueden aislarse en forma de solvatos, y en consecuencia que cualquier solvato de este tipo se incluye dentro del alcance de la presente invención.
- 65 Los compuestos de Fórmula Id también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de la invención incluyen compuestos en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por un carbono enriquecido ¹³C- o ¹⁴C- están dentro del alcance de esta invención.
- 70 El término "alquilo (C1-4)" como se usa en la presente descripción se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo y 2-metil-2-propilo.
- 75 El término "alcoxi (C1-4)" como se usa en la presente descripción se refiere a radicales monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro, respectivamente, en donde el radical está en el átomo de oxígeno.
- 80 El término "hidroxialquilo (C1-4)" como se usa en la presente descripción se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo OH.
- 85 El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente descripción comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

5



con un compuesto que tiene la fórmula HNR^bR^c en presencia de un reactivo de acoplamiento.

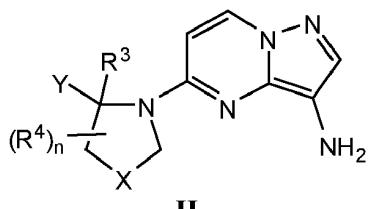
15

Los ejemplos de reactivos de acoplamiento adecuados incluyen CDI (carbonildiimidazol), fosgeno y bis(triclorometil) carbonato. La reacción se realiza opcionalmente en presencia de una base de amina terciaria, tal como DIEA (diisopropiletilamina). Los solventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

20

Los compuestos de fórmula II

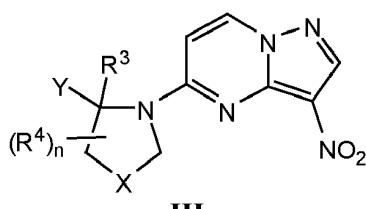
25



30

se puede preparar por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula III

35



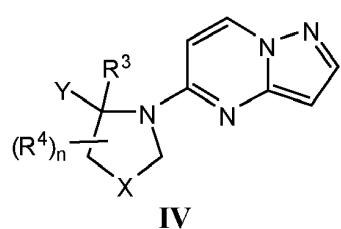
40

bajo condiciones estándares de reducción, por ejemplo al hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con polvo de zinc en condiciones ácidas, tal como en presencia de NH_4Cl (acuoso saturado), HCl o ácido acético. Otro ejemplo de tales condiciones estándares de reducción incluye hacer reaccionar compuestos de fórmula III bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal precioso a los compuestos correspondientes de fórmula II.

45

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar por nitración de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV

50

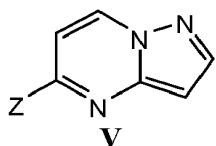


55

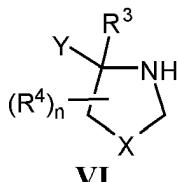
mediante el uso de condiciones estándar de nitración conocidas en la técnica, por ejemplo hacer reaccionar un compuesto correspondiente de Fórmula IV con ácido nítrico en presencia de un agente activante tal como TFA o ácido sulfúrico concentrado.

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por acoplamiento de un compuesto correspondiente de fórmula V

65



donde Z es un grupo saliente o átomo, tal como un halógeno (por ejemplo Cl), con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VI



en donde R³, R⁴, n, X e Y son como se definen en la presente descripción, en un solvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo, n-butanol o isopropanol), a temperaturas elevadas, por ejemplo, a temperaturas entre 100 y 20 180 °C, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 140 °C. Los compuestos de Fórmula V están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos estándares conocidos en la técnica.

La capacidad de los compuestos para actuar como inhibidores de TrkA puede demostrarse mediante los ensayos que se describen en los Ejemplos A y B. La capacidad de los compuestos para actuar como inhibidores de TrkB puede demostrarse mediante el ensayo que se describe en el Ejemplo B.

25 Los compuestos de Fórmula Id también son útiles para tratar cánceres que incluyen neuroblastoma, cáncer de ovario, páncreas y colorrectal.

30 Los compuestos de Fórmula Id pueden tener valor terapéutico por su utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos (tales como las que implican la resorción ósea). Los ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen enfermedad ósea metastásica, pérdida ósea inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget y enfermedad periodontal. La osteoporosis puede atribuirse a (1) la menopausia en las mujeres, (2) el envejecimiento en hombres o mujeres, (3) un crecimiento óseo subóptimo durante la niñez y la adolescencia que resultó en la imposibilidad de alcanzar el pico de masa ósea y/o (4) pérdida de masa ósea secundaria a otras afecciones patológicas, trastornos alimentarios, medicamentos y/o tratamientos médicos.

35 Otras enfermedades osteolíticas que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención están más localizadas. Un ejemplo particular es la osteólisis inducida por tumores metastásicos. En esta afección, los cánceres óseos o las 40 metástasis óseas inducen una osteólisis localizada que causa dolor, debilidad ósea y fracturas. Tal osteólisis localizada también permite que los tumores crezcan y creen más espacio para ellos en el hueso y liberen factores de crecimiento de la matriz ósea. Los cánceres actualmente conocidos por causar osteólisis inducida por tumores incluyen neoplasias hematológicas (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, pulmón, renal y tiroides), todo lo cual la presente invención contempla tratar.

45 Como se usa en la presente descripción, el término tratamiento incluye tanto la profilaxis así como también el tratamiento de una afección existente.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales que actúan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente. Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los ejemplos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tal como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tal como morfina) y agentes quimioterapéuticos.

55 En el campo de la oncología médica, es una práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, los otros componentes de dicho tratamiento conjunto además de las composiciones de la presente invención pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidores de la transducción de señales y/o anticuerpos monoclonales.

60 En consecuencia, los compuestos de Fórmula Id pueden administrarse en combinación con uno o más agentes que se seleccionan de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores del receptor de retinoides, inhibidores del proteosoma, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes

65

citostáticos antiandrógenos, anticuerpos marcados, inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores de la prenilproteína transferasa.

La frase "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular que puede tratarse con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describen en la presente descripción.

10 La cantidad de un compuesto de Fórmula Id que corresponderá a dicha cantidad variará en dependencia de factores tales como el compuesto particular, la afección patológica y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero que necesita tratamiento, sin embargo puede determinarse de forma habitual por un experto en la técnica.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad que se describe en la presente descripción e incluye, pero no se limita a, conejillos de indias, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, incluidos los humanos.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectalmente u oralmente), la nariz, los pulmones, la musculatura o la vasculatura, o transdérmicamente o dérmicamente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

En una modalidad, un compuesto de la invención se selecciona de cualquiera de:

- 30 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-
 carboxamida;
- 35 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-carboxamida;
 4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamoyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato
 de (S)-terc-butilo;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida;
- 40 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-ethylpiperazin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamida;
 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamoyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato
 de (S)-terc-butilo;
- 45 Clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-
 carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2-difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-
 carboxamida;
- 50 (S)-N-(5-((R)-2-(2-difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-
 carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-
 carboxamida;
- 55 (R)-N-(5-((R)-2-(2-difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-
 carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-
 carboxamida;
- 60 (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- 65 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-
 carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-
 carboxamida;

- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 5 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipipendin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 y sales de los mismos.
- 10 Los ejemplos particulares de sales de los compuestos anteriores incluyen sales de sulfato de hidrógeno, sales de clorhidratos y sales de trifluoroacetato.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno y dioxano de Aldrich en botellas Sure/Seal™ y se usaron tal como se recibieron.
- 20 Las reacciones que se indican a continuación se realizaron generalmente bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon típicamente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor.
- 25 La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o de fase inversa C-18, o en un cartucho SepPak de sílice (Waters).

30 Los acrónimos que se encuentran en los ejemplos tienen los siguientes significados:

CDI	carbonildiimidazol
DIEA	diisopropiletilamina
DCM	diclorometano
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
PS-DMAP	dimetilaminopiridina unida a poliestireno
40 TFA	ácido trifluoroacético

A continuación, los compuestos de ejemplo marcados con un asterisco (*) se incluyen como referencia y no forman parte de la invención que se reivindica.

45 Ejemplo A

Ensayo ELISA TrkA

50 Se usó un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para evaluar la actividad de la TrkA quinasa en presencia de inhibidores. Se recubrieron placas de microtitulación Immulon 4HBX de 384 pocillos (Thermo part # 8755) con una solución de 0,025 mg/mL de poli (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Se incubaron varias concentraciones del compuesto de ensayo, TrkA 2,5 nM (Invitrogen Corp., TrkA humano recombinante marcado con histidina, dominio citoplásmico) y ATP 500 µM durante 25 minutos a temperatura ambiente en las placas recubiertas mientras se agitaban. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM pH 7,5, Tritón X-100 al 0,005 % (v/v) y MgCl₂ 5 mM. La mezcla de reacción se retiró de la placa mediante lavado con PBS que contenía Tween 20 al 0,1 % (v/v). El producto de reacción fosforilado se detectó mediante el uso de 0,2 µg/mL de un anticuerpo monoclonal específico de fosftotirosina (clon PY20) conjugado con peroxidasa de rábano picante junto con el Sistema de Sustrato de Peroxidasa TMB (KPL). Después de la adición de ácido fosfórico 1 M, se cuantificó la intensidad del color del sustrato cromogénico mediante absorbancia a 450 nm. Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante el uso de un ajuste de la curva logística de 4 o 5 parámetros.

60 En este ensayo, los compuestos de la invención tenían un promedio de IC₅₀ por debajo de 1000 nM. Ciertos compuestos tenían un promedio de IC₅₀ por debajo de 100 nM. La Tabla 1 proporciona valores de IC₅₀ específicos para los compuestos de esta invención cuando se prueban en este ensayo.

ES 2 900 243 T3

Tabla 1

	Ejemplo No.	IC ₅₀ Elisa Enzima TrkA (nM)
5	1*	20,7
10	2*	15,8
15	3*	22,2
20	4*	5
25	5*	12,1
30	6*	19,2
35	7*	77,5
40	8*	13,7
45	9	820,8
50	10*	187,9
55	11*	171
60	12*	26,5
65	13	32,2
	14	9,7
	15	13,3
	16*	27,5
	17*	19,7
	18*	4,6
	19*	10,1
	20*	4,8
	21*	27,9
	22*	11,5
	23	41,7
	24	55
	25	82,3
	26	45
	27	106,7
	28	57,4
	29	98
	30	153,7
	31	88,3
	32*	115,6
	33*	4,7
	34*	98,2
	35	20,2
	36	18
	37	8,7
	38	85,5
	39	25,7
	40	30,8
	41	4,1
	42	28,3
	43	11,7
	44	13,4
	45*	6,3
	46*	37,3
	47*	190,3
	48*	15,3
	49*	29,2
	50*	12,4
	51*	5,2
	52*	4,2
	53*	31
	54*	14,2
	55*	3,1
	56*	14,4
	57*	2,2
	58*	3,1
	59*	1,7
	60*	4,2

Ejemplo No.	IC ₅₀ Elisa Enzima TrkA (nM)
60*	4,2
61*	4
62*	4
63*	1,7
64*	7,5
65*	16,5
66*	52,5
67*	3
68*	4
69*	6,2
70*	55,6
71*	3,5
72*	45,5
73*	8,5
74*	15,3
75*	7,4
76*	53,3
77*	71,8
78*	47
79*	5,7
80*	320,2
81	8
82*	6,6
83*	35,4
84	3,2
85	5,7
86	14
87	14,6
88*	156,1
89*	896,1
90	11,3
91	10,2
92*	107,4
93	28,5
94*	20,3
95*	42,5
96*	27,4
97*	47,45
98*	7,65
99*	4,65
100*	15,85
101*	10,1
102*	12,75
103*	82,4
104*	7,65
105*	4,7

Ejemplo B

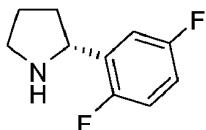
Ensayo Omnia TrkA y TrkB

La selectividad enzimática de Trk se evaluó mediante el uso de reactivos del Ensayo de Quinasa Omnia™ de Invitrogen Corp. Enzyme (ya sea TrkA o TrkB de Invitrogen Corp.) y el compuesto de prueba (varias concentraciones) se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en una placa de polipropileno blanca de 384 pocillos (Catálogo Nunc # 267462). A continuación, se añadieron a la placa el Péptido Omnia Tyr #4 (para TrkA) o #5 (para TrkB), así como también ATP. Las concentraciones finales fueron las siguientes: enzima 20 nM, 500 µM de para el ensayo de TrkA o ATP 1 mM para el ensayo de TrkB, sustrato peptídico 10 µM. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM pH 7,5, Tritón X-100 al 0,005 % (v/v) y MgCl₂ 5 mM. La producción de péptido fosforilado se controló continuamente durante 70 minutos mediante el uso de un lector de microplacas Molecular Devices FlexStation II³⁸⁴ (excitación = 360 nm; emisión = 485 nm). Las tasas iniciales se calcularon a partir de las curvas de progreso. Los valores de IC₅₀ se calcularon entonces a partir de estas tasas mediante el uso de un ajuste de la curva logística de 4 o 5 parámetros.

En este ensayo, los compuestos de la invención tenían un promedio de IC₅₀ por debajo de 1000 nM. Ciertos compuestos tenían un promedio de IC₅₀ por debajo de 100 nM.

Preparación A

5



10

Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

Etapa A: Preparación de 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Una solución de 1-carboxilato de terc-butilpirrolidina (20 g, 116,8 mmol) y (-) esparteína (32,9, 140 mmol) en MTBE (360 mL) se enfrió a -78 °C, y se introdujo gota a gota a través de una cánula sec-BuLi (100 ml, 140 mmol, 1,4 M en ciclohexano), se mantuvo la temperatura interna por debajo de -70 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución de ZnCl₂ (93,4 ml, 93,4 mmol, 1 M en Et₂O) con agitación rápida, se mantuvo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La suspensión ligera resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó con 2-bromo-1,4-difluorobenceno (14,5 ml, 128 mmol), seguido de Pd(OAc)₂ (1,31 g, 5,8 mmol) y t-Bu₃P-HBF₄ (2,03 g, 7,0 mmol) en una porción. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron 10,5 mL de solución de NH₄OH y la reacción se agitó durante otra hora. La suspensión resultante se filtró a través de CELITE y se lavó con Et₂O (1 L). El filtrado se lavó con HCl (0,5 L, 1 M acuoso) y salmuera. La capa orgánica se filtró y se concentró, y el producto crudo se purificó mediante chromatografía en columna de sílice, se eluyó con EtOAc/hexanos al 5-10 % para dar el producto 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (23,9 g, 72 % de rendimiento).

20

25

Etapa B: Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina: Al 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (23,9 g, 84,4 mmol) se añadieron 56,2 mL de HCl 4 N (dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron 200 mL de éter y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró, dando la sal de clorhidrato del producto como un sólido blanco (17,2 g). Para obtener la base libre, el producto de sal de HCl se dispersó en una mezcla de EtOAc (200 mL) y una solución de NaOH (100 mL, 2 N acuoso). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron y concentraron para dar el producto que se desea como un líquido (13,2 g, 85 % de rendimiento).

35

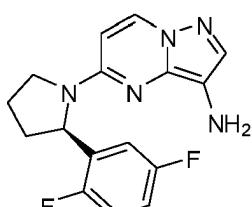
40

45

Etapa C: Determinación del Exceso Enantiomérico (ee %) de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina: A una solución etanólica de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina se añadió en exceso N-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alaninamida (FDAA, reactivo de Marfey). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se injectó en el HPLC (columna YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm 3 μm 120 Å; fase móvil: 5-95 % de solvente B en A; solvente A: H₂O/IPA al 1 %/acetato de amonio 10 mM y solvente B: ACN/IPA al 1 %/acetato de amonio 10 mM; régimen de flujo: 2 mL/min) para determinar el exceso enantiomérico del producto se calculó las áreas de los picos de los dos derivados diastereoisoméricos que se formaron. Se preparó una muestra racémica 1:1 de acuerdo con el mismo procedimiento que se describe en la presente descripción, se reemplaza (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina por (rac)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina. Se determinó que el ee % del producto que se obtiene como se describió anteriormente fue > 93 %.

Preparación B

50



55

Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina

60

65

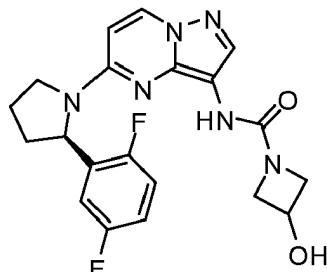
Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina: En un tubo de reacción a presión se añadió 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (4,2 g, 27 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Preparación A; 5,3 g, 29 mmol), n-butanol anhídrido (5 mL, 55 mmol), y DIEA (9,5 mL, 55 mmol). La suspensión amarillenta se selló y se calentó en un baño de aceite (160 °C) durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (250 mL) y se filtró, se enjuagó el sólido con EtOAc. El filtrado (330 mL) se lavó con agua (2 x 150 mL), salmuera (100 mL), se concentró y se purificó mediante chromatografía de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexanos 2:1 para dar el producto como un sólido amarillento brillante (5,6 g, 68 % de rendimiento).

65

Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina: Se disolvió (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (3,3 g, 10,99 mmol) en 25 ml de TFA a temperatura ambiente para dar una solución amarillenta transparente, luego se añadió gota a gota ácido nítrico (3,434 mL, 54,94 mmol) a la solución con agitación rápida. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos a temperatura ambiente, luego se inactivó vertiéndola sobre hielo con agitación rápida. La suspensión amarillenta resultante se filtró, se enjuagó con agua, luego el sólido se trituró con MeOH (50 mL, con sonicación breve) y se filtró al vacío, dando el producto puro como un polvo fino de color blanquecino (2,2 g, 58 % de rendimiento).

Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: A una solución amarillenta de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (2,3 g, 6,66 mmol), en una mezcla 1:1 de MeOH/DCM (30 mL/30 mL) se añadió polvo de Zn (4,36 g, 66,6 mmol) [<10 micrómetros, Aldrich] mientras se agitaba. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL) a esta suspensión con agitación rápida. Una vez completada la adición de NH₄Cl, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 15 minutos. La reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se filtró a través de un papel GF/F, se enjuagó la torta húmeda con DCM. Se separó la capa orgánica del filtrado y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, para proporcionar el producto básicamente puro como un sólido espumoso pardusco (2,08 g, 99 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

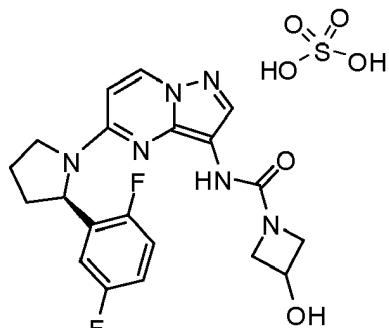
20 Ejemplo 1*



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

A una solución de DCM (1,0 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol), se añadió CDI (39 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (35 mg, 0,32 mmol) [se adquirió de Oakwood] en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,083 mL, 0,48 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 48 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (66 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

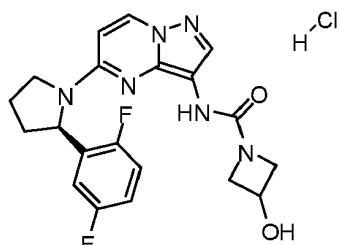
40 Ejemplo 1A*



Sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (44 mg, 0,11 mmol) en metanol (3 mL) se añadió a temperatura ambiente ácido sulfúrico en metanol (531 μ L, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró para proporcionar sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida (38 mg, 0,074 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

65 Ejemplo 1B*

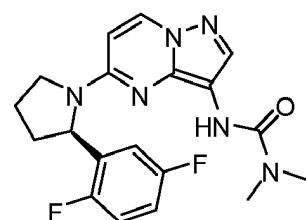


Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

A una solución en metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (5,2 mg, 0,013 mmol) se añadió HCl como una solución de dioxano (30 μ L).

15 Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida (5,7 mg, 0,013 mmol, 101 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 2*

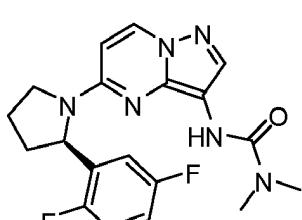


30 (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción.

35 Después de agitar dos horas, se añadió dimetilamina (0,095 mL x THF 2 N, 0,19 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos, luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 60 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (33 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 387,2 (M+H).

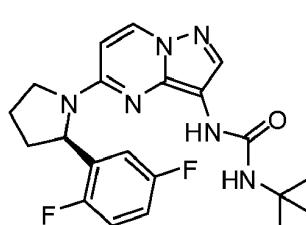
Ejemplo 2A*



50 Clorhidrato de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea

A una solución en metanol (1 mL) de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea (8,5 mg, 0,022 mmol) se añadió HCl como una solución de dioxano (30 μ L). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea (6,7 mg, 0,016 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

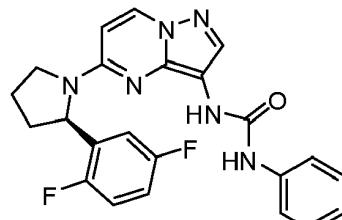
Ejemplo 3*



(R)-1-terc-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se añadió gota a gota 2-isocianato-2-metilpropano (9,4 mg, 0,095 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de DIEA (0,028 mL, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 65 % para producir el producto final como un sólido amarillento pálido (27 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,1 (M+H).

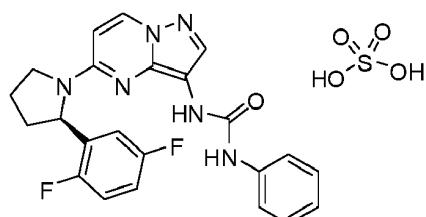
10 Ejemplo 4*



20 (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se añadió gota a gota isocianatobenceno (19 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 minutos, luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 60 % para producir el producto final como un sólido amarillento pálido (30 mg, 87 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

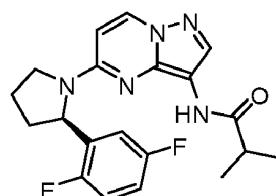
30 Ejemplo 4A*



40 Sulfato de (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea

A una solución de (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea (10,1 mg, 0,0232 mmol) en metanol (0,5 mL) se añadió a temperatura ambiente ácido sulfúrico en metanol (232 µL, 0,0232 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró para proporcionar sulfato de (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea (12 mg, 0,0225 mmol, 96,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

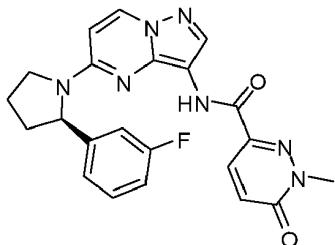
50 Ejemplo 5*



55 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isobutiramida

60 Una solución de DCM (0,5 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 20 mg, 0,063 mmol) se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de anhídrido isobutírico (11,0 mg, 0,070 mmol) y piridina (10 mg, 0,12 mmol). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 60 % para producir el producto final como un sólido espumoso amarillento (17 mg, 71 %). MS (apci) m/z = 386,2 (M+H).

Ejemplo 6*



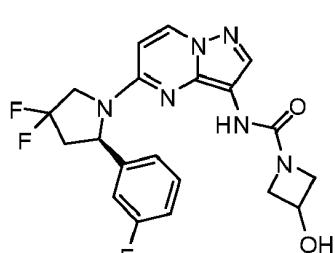
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de la Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa A con (R)-2-(3-fluorofenil) pirrolidina.

20 Etapa B: Preparación de (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina: Se preparó por el método de la Preparación A, se sustituyó el 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 1-bromo-3-fluorobenceno en la Etapa A.

25 Etapa C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg, 0,10 mmol), se añadió ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (34 mg, 0,22 mmol) y HATU (84 mg, 0,22 mmol) 0,8 mL de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,053 mL, 0,30 mmol) a la reacción. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión fina amarillenta resultante de la mezcla de reacción se filtró, se enjuagó primero con DMF y luego con éter, para proporcionar el producto final como un sólido amarillo (14,4 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 434,2 (M+H).

30 Ejemplo 7*



(R)-N-(5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

45 Etapas A1-A6: Preparación de (R)-4,4-diiluoro-2-(3-iluorofenil)-pvrrolidina:

50 Etapa A1. Preparación de (R)-3-(terc-butildimetilsiloxi)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol: Se añadió lentamente (mediante una jeringa) bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (203,2 mL x éter 0,5 M, 102 mmol) a una solución de (R)-3-(terc-butildimetilsiloxi)-4-clorobutanonitrilo (9,5 g, 40,6 mmol) en 120 mL de MTBE. La reacción se agitó durante dos horas y luego se añadió lentamente DME (35 mL) durante 15 minutos, seguido de EtOH (23 mL). Después de agitar durante la noche, se añadieron a la reacción salmuera y NaOH 1 M (50 mL cada uno). Despues de agitar durante una hora, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó el sólido con EtOAc. El filtrado se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se filtró a través de papel de filtro Phase Separator y se concentró, dando el producto crudo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (12,8 g, 107 % de rendimiento).

55 Etapa A2. Preparación de (3R,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol: Se disolvió (R)-3-(terc-butildimetilsiloxi)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (5,0 g, 17,0 mmol) en 50 mL de metanol y 10 mL de AcOH y se enfrió a -40 °C. Se añadió lentamente NaBH4 (1,6 g, 43 mmol) en pequeñas porciones. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. La mayor parte del solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. La reacción se recogió en 200 mL de EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, se filtró a través de papel de filtro Phase Separator y se concentró. El producto crudo se recogió en 20 ml de HCl 2 N en dioxano. La reacción se concentró, se recogió en 200 mL de EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, se filtró y se concentró, dando el producto crudo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (2,93 g, 95 % de rendimiento).

65 Etapa A3. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo: A una mezcla de (3R,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (3,4 g, 18,8 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (4,91 g, 22,5 mmol) y PS-

DMAP (2,29 g, 18,8 mmol) se añadieron 100 mL de DCM y 50 mL de THF y la reacción se dejó reposar durante una semana con tratamiento de sonicación periódica. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM al 2-10 % para producir el producto puro (4 g, 76 % de rendimiento).

- 5 Etapa A4. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Se mezclaron 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxípirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (1,4 g, 4,98 mmol) y periodinano de Dess-Martin (2,53 g, 5,97 mmol) en 50 mL de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Para el procesamiento, se añadieron 20 mL de NaOH 1 N a la reacción y se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de 20 mL de salmuera. La mezcla de reacción se extrajo con varias porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel de filtro Phase Separator, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua al 20-70 % para producir el producto como un aceite amarillo (600 mg, 43 % de rendimiento).
- 10 Etapa A5. Preparación de 4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Se mezclaron 2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0,72 mmol) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (238 mg, 1,07 mmol) en 25 mL de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Para el procesamiento, se añadieron 5 mL de NaOH 1 N y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con DCM. Se añadió salmuera (2 mL) al filtrado y la mezcla se filtró a través de una frita Biotage Phase Separator, se lavó con varias porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua al 20-90 % para producir el producto como un aceite transparente (180 mg, 83 %).
- 15 Etapa A6. Preparación de (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidina: Al 4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (180 mg, 0,6 mmol) en un tubo de reacción a presión se añadió una solución de HCl (2 mL, dioxano 4 N, 8 mmol), luego se selló la reacción y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Para el procesamiento, la reacción se vertió en una mezcla de hielo y NaOH 1 M y se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel de filtro Phase Separator y se concentraron, dando el producto final como un aceite transparente, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 Etapa B: Preparación de (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de la Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)-pirrolidina.
- 25 Etapa C: Preparación de (R)-N-(5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,7 mL) de (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,074 mmol) se añadió CDI (18 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Despues de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (16 mg, 0,15 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,039 mL, 0,22 mmol). La reacción se agitó durante la noche, luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 45 % para producir el producto final como un aceite amarillento (15 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 433,1 (M+H).

Ejemplo 8*

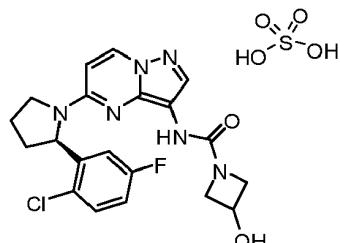
- 45
- 50
-
- 55 (R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida
- 60 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina.
- 65 Etapa B: Preparación de (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: Se preparó por el método de la Preparación A, se sustituyó el 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno en la Etapa A.
- Etapa C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (30 mg, 0,090 mmol) se añadió CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción.

Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (20 mg, 0,18 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,047 mL, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 50 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (33 mg, 85 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 431,1 (M+H).

5

Ejemplo 8A*

10



15

(R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxazetidine-1-carboxamide

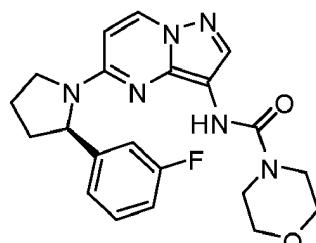
20

A una solución de (R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida (11,1 mg, 0,0258 mmol) en metanol (1 mL) se añadió a temperatura ambiente ácido sulfúrico en metanol (258 μ L, 0,0258 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró para proporcionar sulfato de (R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida (10 mg, 0,0189 mmol, 73,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

25

Ejemplo 9

30



35

(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morpholin-4-carboxamide

40

Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de la Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa A con (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina.

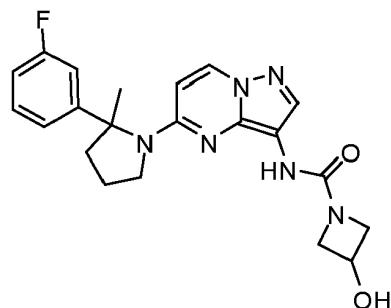
45

Etapa B: Preparación de (R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morpholin-4-carboxamida: A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (50 mg, 0,17 mmol) se añadió CDI (41 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió morfolina (22 mg, 0,25 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 54 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (69 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

50

Ejemplo 10*

55



60

65

N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxazetidin-1-carboxamida

Etapa A: Preparación de 4-(3-fluorofenil)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo se cargó 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 11,9 mmol) y THF (25 mL). La mezcla se enfrió primero a -78 °C, seguido de la adición lenta de bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (17,8 mL, 17,8 mmol, solución 1,0 M en THF) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas, tiempo durante el cual la temperatura del baño se elevó de -78 °C a -10 °C. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (2 mL) y se calentó a temperatura ambiente, seguido de la adición de EtOAc y agua. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el producto como un aceite transparente.

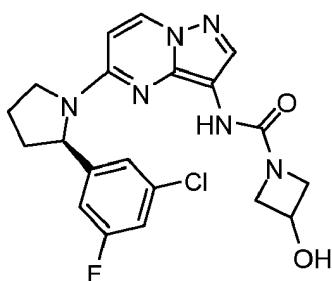
Etapa B: Preparación de 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol: Primero se disolvió 4-(3-fluorofenil)-4-oxobutilcarbamato de *terc*-butilo crudo en 10 mL de CH₂Cl₂, seguido de la adición de 10 mL de HCl 4 N (dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró, dando la sal de HCl del producto que se desea como un sólido blanco (~ 2 g). Para obtener el producto de base libre, se añadieron EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ (acuoso) a la sal de HCl del producto. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (1,46 g, 75 %).

Etapa C: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina: Se enfrió una solución de 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6,1 g, 37,4 mmol) en 100 mL de THF a -78 °C, y se añadió gota a gota dietileterato de trifluoruro de boro (9,47 mL, 74,8 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción turbia resultante se agitó a -78 °C durante 40 minutos. Se añadió gota a gota MeLi (1,6 M en éter dietílico, 46,7 mL, 74,8 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2 horas, luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Para el procesamiento, se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl. Después de separar y descartar la capa orgánica, la capa acuosa se basificó con NaOH (6 N, acuoso) a pH = 12 y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener una mezcla del producto que se desea (2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina) y material de partida (4,3 g, 1,3:1 del producto que se desea: material de partida, 37 % de rendimiento). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: Preparación de 5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con 2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina.

Etapa E: Preparación de N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxazetidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,7 mL) de 5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,08 mmol) se añadió CDI (20 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante una hora, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (20 mg, 0,12 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,028 mL, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 60 % para producir el producto final como un aceite amarillento (18 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Ejemplo 11*



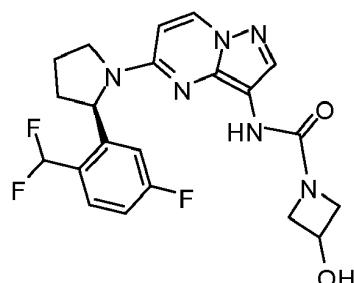
(R)-N-(5-(2-(3-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxazetidin-1-carboxamida

Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(3-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa A con (R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina.

Etapa B: Preparación de (R)-2-(3-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidina: Se preparó por el método de la Preparación A, se sustituyó 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno en la etapa A.

Etapa C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,7 mL) de (R)-5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (20 mg, 0,06 mmol, que se preparó como se describe en el siguiente párrafo), se añadió CDI (20 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (20 mg, 0,18 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,032 mL, 0,18 mmol). La reacción se agitó durante la noche antes de concentrarla y purificarla directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 60 % para producir el producto final como un sólido (29 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

5 10 Ejemplo 12*



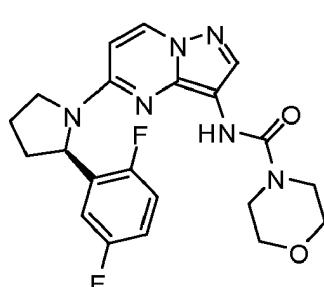
(R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

25 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de la Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa A con (R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidina.

30 Etapa B: Preparación de (R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: Se preparó por el método de la Preparación A, se sustituyó el 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-1-(difluorometil)-4-fluorobenceno en la etapa A.

35 Etapa C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,6 mL) de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (10 mg, 0,028 mmol, que se preparó como se describe en el párrafo siguiente), se añadió CDI (9 mg, 0,056 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (6 mg, 0,056 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,015 mL, 0,084 mmol). La reacción se agitó durante la noche antes de concentrarla y purificarla directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 50 % para producir el producto final como un sólido. MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

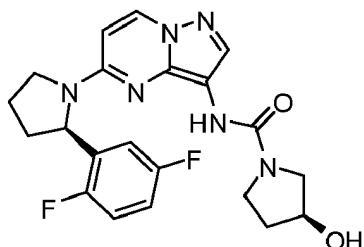
40 45 Ejemplo 13



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morpholin-4-carboxamida

55 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se añadió morfolina (17 mg, 0,19 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 55 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (37 mg, 91 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

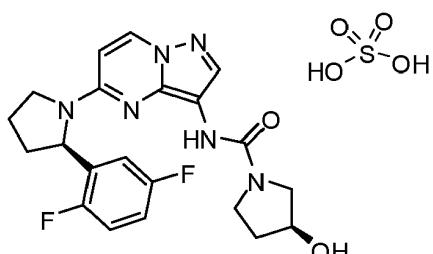
60 65 Ejemplo 14



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamide

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Despues de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (17 mg, 0,19 mmol) [se adquirió de Suven Life Sciences] en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 50 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (30 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

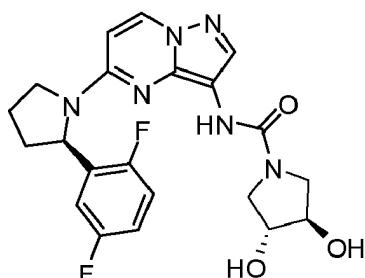
20 Ejemplo 14A



Sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamide

A una solución de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxypyrrolidin-1-carboxamida (4,5 mg, 0,011 mmol) en metanol (1 mL) se añadió a temperatura ambiente, ácido sulfúrico en MeOH (105 µL, 0,011 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró para proporcionar sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxypyrrolidin-1-carboxamida (5,2 mg, 0,0099 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

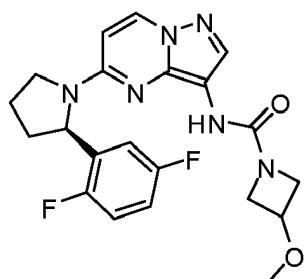
40 Ejemplo 15



(3R,4R)-N-(S-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydroxypyrrolidina-1-carboxamida

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (Preparación B; 26 mg, 0,08 mmol) se añadió CDI (27 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Despues de agitar dos horas, se añadió (3R,4R)-pirrolidin-3,4-diol (17,3 mg, 0,16 mmol) [se obtuvo a partir de la desprotección de bencilo de (3R,4R)-1-bencilpirrolidin-3,4-diol disponible comercialmente] en una porción. Se agregaron unas gotas de DMSO para obtener una solución de reacción transparente. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 45 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (27 mg, 74 % rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

65 Ejemplo 16*



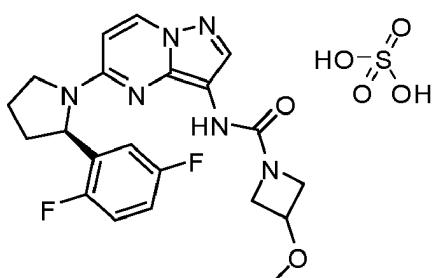
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxazetidin-1-carboxamida

15 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metoxazetidina (38 mg, 0,19 mmol) [se obtuvo de la N-desprotección de 3-metoxazetidin-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente mediante el uso de TFA en DCM] en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,050 ml, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 55 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (34 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

20

Ejemplo 16A*

25

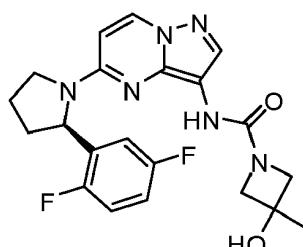


Sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxazetidin-1-carboxamida

40 A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxazetidin-1-carboxamida (6,2 mg, 0,014 mmol) en metanol (1 mL) se añadió a temperatura ambiente, ácido sulfúrico en metanol (145 µL, 0,014 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró para proporcionar sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxazetidin-1-carboxamida (7,2 mg, 0,014 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

45 Ejemplo 17*

50

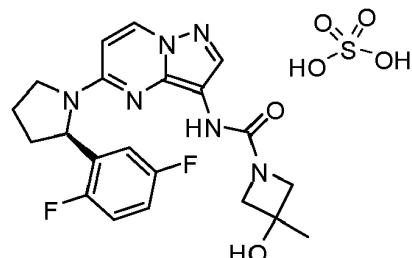


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida

60 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de 3-metoxazetidin-3-metilazetidin-3-ol (26 mg, 0,19 mmol) [se obtuvo de la N-desprotección de 1-benzhidril-3-metilazetidin-3-ol disponible comercialmente en condiciones de hidrogenación facilitadas por Pd(OH)2 en EtOH y TFA al 1 %] en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,050 mL, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 50 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (27 mg, 66 % rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

65

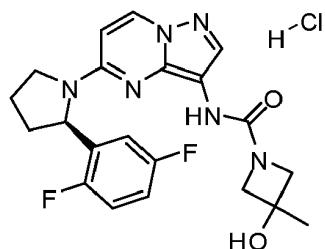
Ejemplo 17A*



15 Sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida

20 A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida (3,1 mg, 0,0072 mmol) en metanol (1 mL) se añadió a temperatura ambiente, ácido sulfúrico en metanol (145 µL, 0,014 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró para proporcionar sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (3,3 mg, 0,0063 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

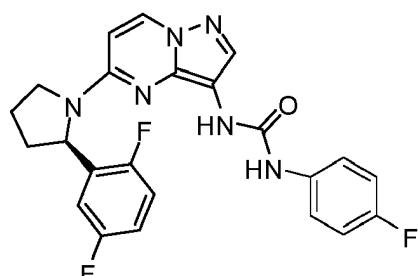
Ejemplo 17B*



35 Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida

40 A una solución de metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (10,2 mg, 0,0238 mmol) se añadió HCl como una solución de dioxano (30 µL). Despues de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (8,3 mg, 0,0179 mmol, 75,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 18*

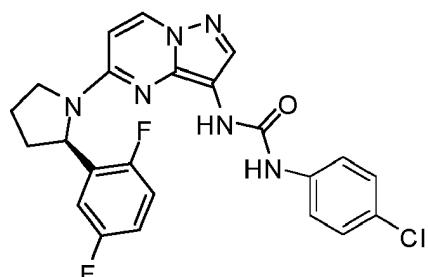


(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)ure

60 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amino (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se añadió gota a gota 1-fluoro-4-isocianatobenceno (13 mg, 0,095 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de DIEA (0,028 mL, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 90 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexanos 3:1 para producir el producto final como un sólido (30 mg, 84 % rendimiento). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

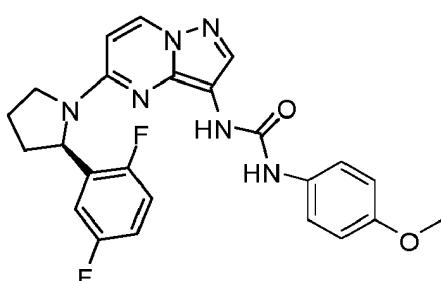
65

Ejemplo 19*



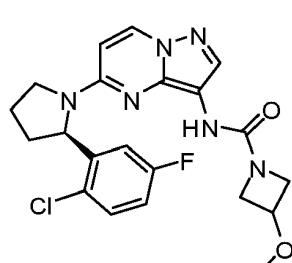
Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 18, se sustituyó el 1-fluoro-4-isocianatobenceno con 1-cloro-4-isocianatobenceno, dando el producto final como un sólido blanco fino (33 mg, 89 %). MS (apci) m/z = 469,1 (M+H).

Ejemplo 20*



Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 18, se sustituyó el 1-fluoro-4-isocianatobenceno con 1-metoxi-4-isocianatobenceno, y se eluyó primero con EtOAc/hexanos 4:1 y luego con EtOAc al 100 % durante la etapa de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, dando el producto final como un sólido blanco fino (34 mg, 92 %). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

Ejemplo 21*

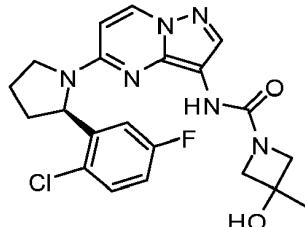


Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con el método de preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenyl)pirrolidina en la Etapa A con (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenyl)pirrolidina.

Etapa B: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxazetidina-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg, 0,090 mmol) se añadió CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Despues de agitar durante dos horas, se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metoxazetidina (36 mg, 0,18 mmol) [se obtuvo a partir de la N-desprotección de 3-metoxazetidin-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente mediante el uso de TFA en DCM] en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,047 mL, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 60 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (36 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

Ejemplo 22*

5



10

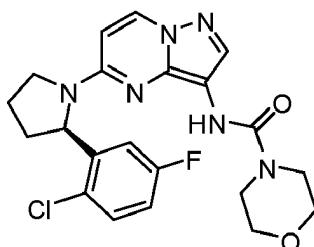
(R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxymethylazetidin-1-carboxamide

15 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Etapa A; 22 mg, 0,066 mmol) se añadió CDI (22 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de 3-metoxiazetidin 3-metilazetidin-3-ol (18 mg, 0,13 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,035 mL, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 50 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (21 mg, 71 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

20

Ejemplo 23

25



30

(R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morpholin-4-carboxamide

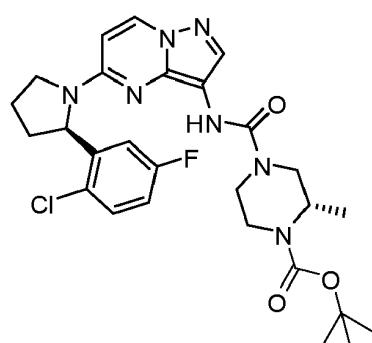
35

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 22, se reemplazó la (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con morfolina para producir el producto como un polvo espumoso amarillento (26 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,1 (M+H).

40

Ejemplo 24

45



50

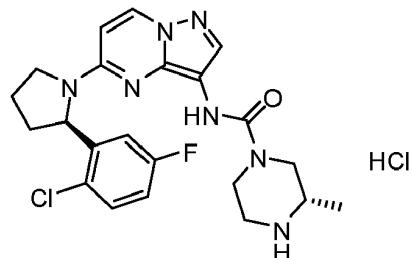
55 4-((R)-2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

60

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 22, se reemplazó la (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con 2-methylpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo para producir el producto como un polvo espumoso amarillento (47 mg, 80 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 558,1 (M+H).

65

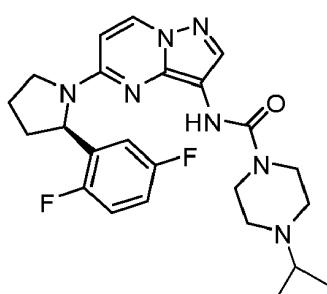
Ejemplo 25



Clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida

15 Al 4-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 24; 47 mg, 0,084 mmol), se añadió 1 mL de solución de HCl 4 N (dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró, dando el producto final sal de HCl como un polvo fino de color beige. MS (apci) m/z = 458,1 (M+H).

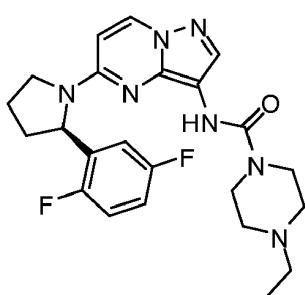
20 Ejemplo 26



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazin-1-carboxamida

35 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió 1-isopropilpiperazina (24 mg, 0,19 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 45 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (40 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,1 (M+H).

40 Ejemplo 27

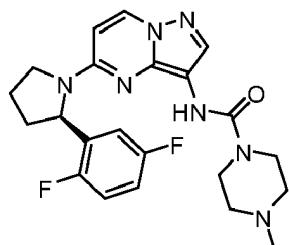


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazin-1-carboxamida

55 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 26, se sustituyó la 1-isopropilpiperazina con 1-etilpiperazina, dando el producto final como un sólido amarillento (40 mg, 92 %). MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

60 Ejemplo 28

5



10

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

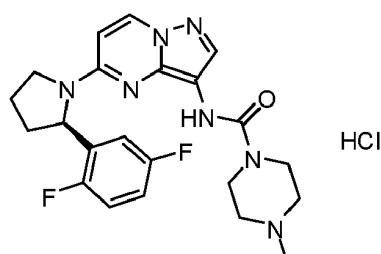
15

Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 26, se sustituyó la 1-isopropilpiperazina con 1-metilpiperazina, dando el producto final como un sólido amarillento (38 mg, 90 %). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

15

Ejemplo 28A

20



25

Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

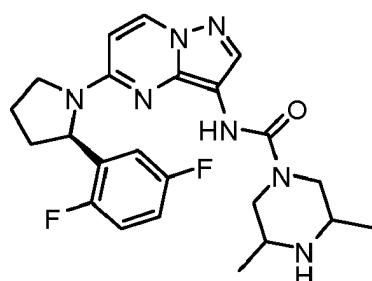
30

A una solución de metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida se añadió HCl como una solución de dioxano (30 μL). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida como un sólido amarillo.

35

Ejemplo 29

40



45

N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamida

50

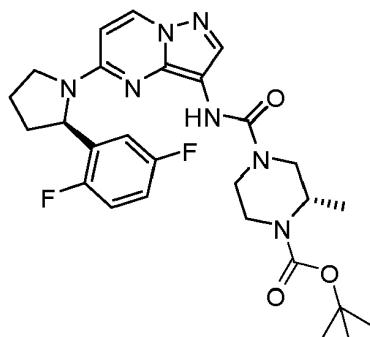
Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 26, se sustituyó la 1-isopropilpiperazina con 2,6-dimetilpiperazina [predominantemente *cis*, Aldrich], dando el producto final como un sólido amarillento (34 mg, 78 %). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

55

Ejemplo 30

60

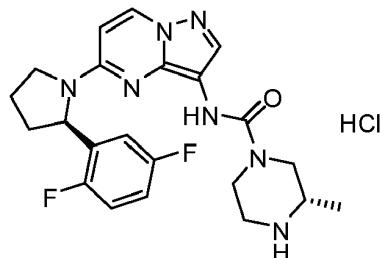
65



15 4-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

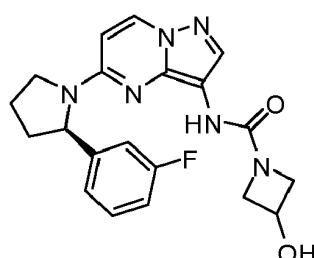
20 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 26, se sustituyó la 1-isopropilpiperazina con 2-methylpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, dando el producto final como un sólido amarillento (47 mg, 90 %). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

25 Ejemplo 31



35 Al 4-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 30; 47 mg, 0,087 mmol), se añadió 1 mL de solución de HCl 4 N (dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró, dando el producto final sal de HCl como un polvo amarillento fino. MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

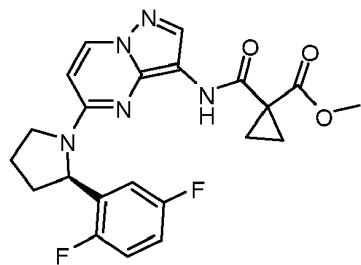
40 Ejemplo 32*



(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

55 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(3-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amino (Ejemplo 6, Etapa A; 50 mg, 0,17 mmol) se añadió CDI (41 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (28 mg, 0,25 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,059 mL, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 55 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (64 mg, 96 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 397,2 (M+H).

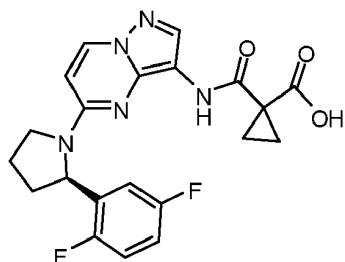
60 Ejemplo 33*

5
10

1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 43 mg, 0,14 mmol), ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (24 mg, 0,16 mmol) y HATU (62 mg, 0,16 mmol) se añadió 0,7 mL de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,053 mL, 0,30 mmol) a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua, salmuera (5 mL cada uno), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 72 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillento (36 mg, 60 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

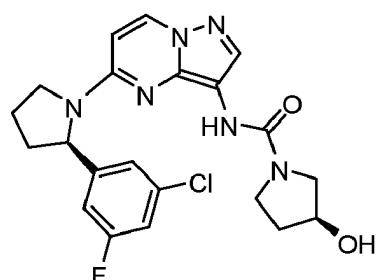
Ejemplo 34*

25
30

35 Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico

Se disolvió 1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo (Ejemplo 33; 24 mg, 0,054 mmol), en una mezcla de solvente de THF/MeOH/agua (0,3/0,3/0,2 mL), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (6 mg, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante cinco horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL), se acidificó con HCl 1 N (acuoso) hasta pH 3 y se filtró, dando el producto final como un sólido blanco fino (19 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 428,2 (M+H).

45 Ejemplo 35

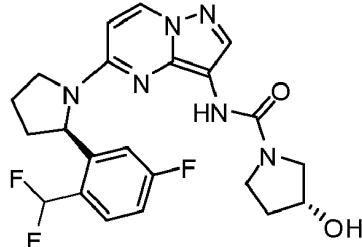
50
55

(S)-N-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

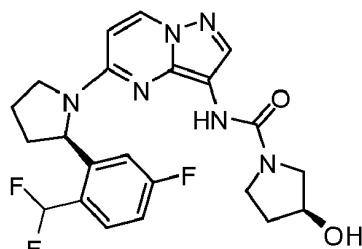
A una solución de DCM (0,6 mL) de (R)-5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 11, Etapa A; 20 mg, 0,06 mmol), se añadió CDI (20 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (16 mg, 0,18 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante la noche antes de concentrarla y purificarla directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 60 % para producir el producto final como un sólido (50 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

65

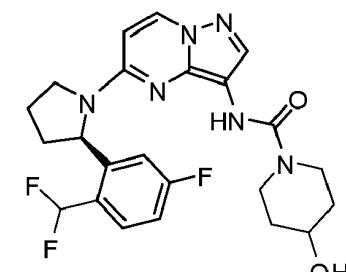
Ejemplo 36



Ejemplo 37

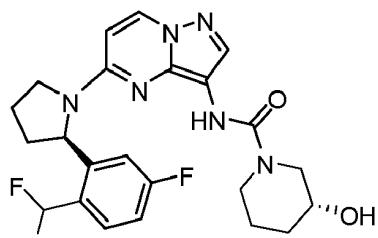


Ejemplo 38



Ejemplo 39

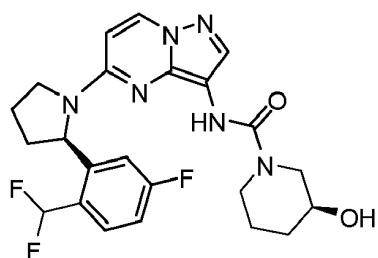
65



(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluoromethyl)-5-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hydroxipiperidin-1-carboxamida

15 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 36, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), dando el producto final como un sólido (10 mg, 74 %). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

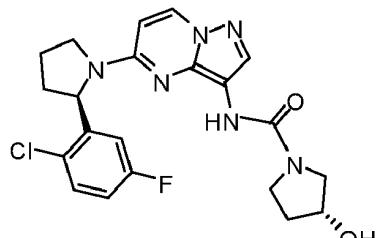
Ejemplo 40



30 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluoromethyl)-5-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hydroxipiperidin-1-carboxamida

35 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 36, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), dando el producto final como un sólido (11 mg, 80 %). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

Ejemplo 41



50 (R)-N-(5-((R)-2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hydroxipirrolidin-1-carboxamida

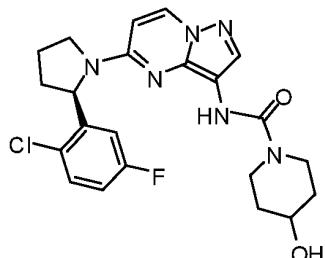
55 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (10 mg, 0,030 mmol, se preparó como se describe en el Ejemplo 8) se añadió CDI (10 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (5 mg, 0,06 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonaítrilo/agua del 5 al 50 % para producir el producto final como un sólido (9 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

Ejemplo 42

60

65

5



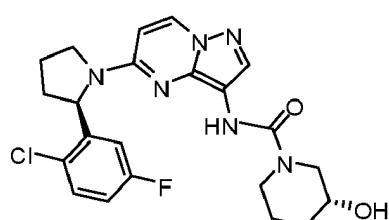
10

(R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxamide

15 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 41, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol con piperidin-4-ol, dando el producto final como un sólido (8 mg, 60 %). MS (apci) m/z = 459,2 (M+H).

Ejemplo 43

20



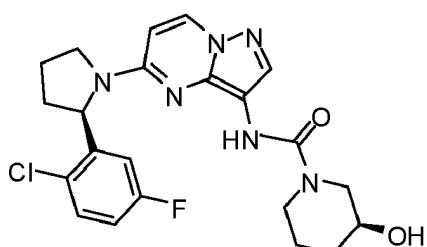
25

(R)-N-((R)-2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypiperidin-1-carboxamide

30 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 41, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), dando el producto final como un sólido (9,4 mg, 69 %). MS (apci) m/z = 459,1 (M+H).

Ejemplo 44

35



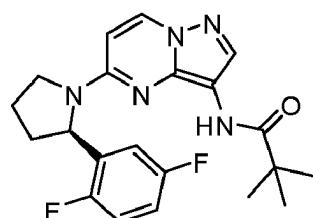
45

(S)-N-((R)-2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypiperidin-1-carboxamide

50 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 41, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), dando el producto final como un sólido (9,3 mg, 68 %). MS (apci) m/z = 459,2 (M+H).

Ejemplo 45*

55



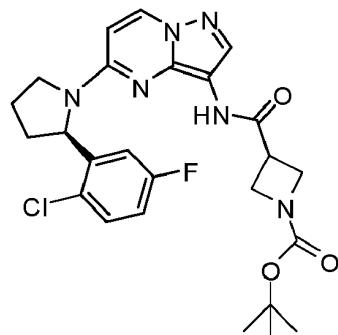
60

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pivalamida

65 Una solución de DCM (0,5 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (Preparación B; 20 mg, 0,063 mmol) se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de anhídrido piválico (26 mg, 0,14 mmol) y piridina (12 mg, 0,14 mmol). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura

ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 65 % para producir el producto final como un sólido espumoso amarillento (19 mg, 75 %). MS (apci) m/z = 400,2 (M+H).

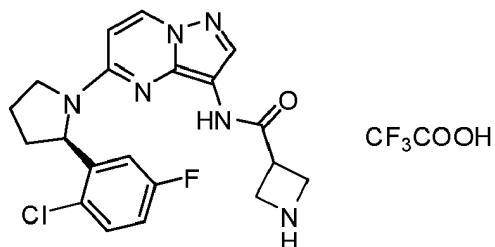
5 Ejemplo 46*



10 20 3-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl)azetidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

15 25 30 A una mezcla de (R)-5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (Ejemplo 8, Etapa A; 20 mg, 0,06 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (15 mg, 0,072 mmol) y HATU (28 mg, 0,072 mmol) se añadieron 0,6 mL de acetonitrilo para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,032 mL, 0,18 mmol) a la reacción. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 70 % para producir el producto final como un sólido blanquecino (19 mg, 61 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,0 (M+H).

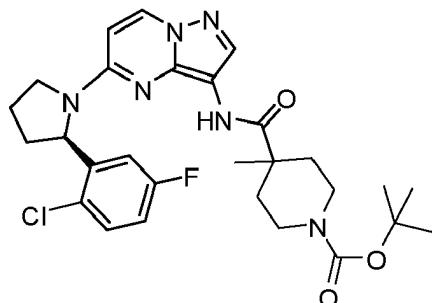
Ejemplo 47*



35 40 Trifluoroacetato de (R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)azetidin-3-carboxamida

45 Al 3-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl)azetidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 46; 17 mg, 0,033 mmol), se añadieron 0,5 mL de solución de TFA al 50 % en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró, dando el producto final (sal de TFA) como un polvo beige fino (12 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

50 Ejemplo 48*

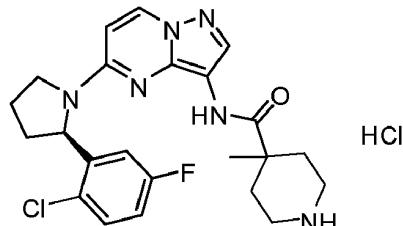


55 60 65 4-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl)-4-methylpiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

A una mezcla de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Etapa A; 25 mg, 0,075 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (22 mg, 0,090 mmol) y HATU (34 mg, 0,090 mmol) se añadieron 0,6 mL de DMF para preparar una solución. Despues de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,039 mL, 0,23 mmol) a la reacción. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 80 % para producir el producto final como un polvo amarillento (28 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 557,1 (M+H).

Ejemplo 49*

10

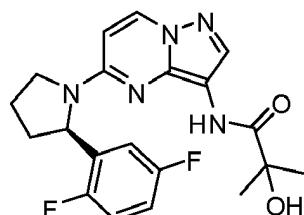


15 Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperidin-4-carboxamida

20 Al 4-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 48; 28 mg, 0,05 mmol), se añadió 1 mL de solución de HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró, dando el producto final (sal de HCl) como un polvo beige fino. MS (apci) m/z = 457,1 (M+H).

Ejemplo 50*

30

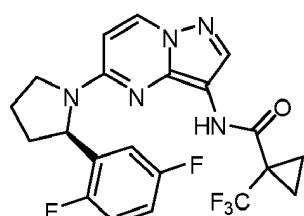


40 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

45 A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (10 mg, 0,095 mmol) y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 mL de acetonitrilo para preparar una solución. Despues de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en metanol y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 55 % para producir el producto final como un sólido blanquecino (21 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 402,2 (M+H).

50 Ejemplo 51*

55



60 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

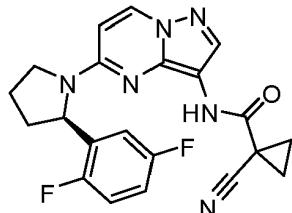
65 A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,095 mmol) y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 mL de DMF para preparar una solución. Despues de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción. Se dejó calentar la reacción a temperatura

ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada uno), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 72 % para producir el producto final como un sólido beige (23 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 452,2 (M+H).

5

Ejemplo 52*

10



15

(R)-1-ciano-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida

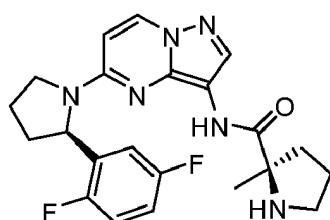
20

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, se sustituyó el ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido blanco (18 mg, 56 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 409,2 (M+H).

25

Ejemplo 53*

30



35

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida

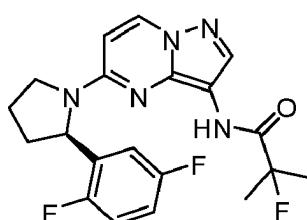
35

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (22 mg, 0,095 mmol) y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 mL de DMF para preparar una solución. Despues de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada una), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 68 % para producir el producto N-Boc protegido, 2-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ylcarbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, como un sólido beige (32 mg, 73 % de rendimiento). La desprotección se llevó a cabo al añadir 1 mL de solución de HCl 4 N en dioxano al producto protegido anterior. Despues de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se trató con éter (1 mL) y se filtró, dando el producto final como un sólido blanquecino. MS (apci) m/z = 427,2 (M+H).

40

Ejemplo 54*

50



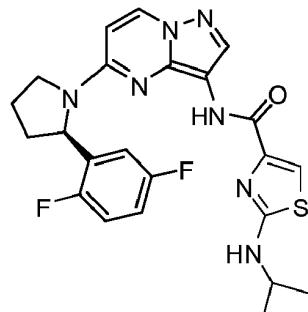
60

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida

65

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, se sustituyó el ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico con ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillo pálido (25 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 404,2 (M+H).

Ejemplo 55*

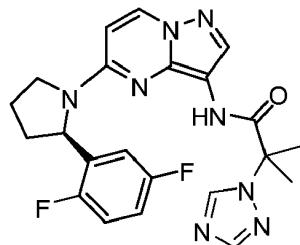


15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, se sustituyó el ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico con bromhidrato de ácido 2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido beige (34 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

20

Ejemplo 56*

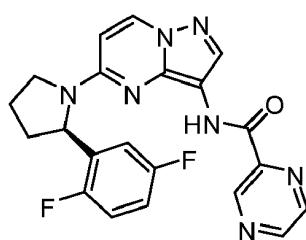


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida

35 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, se sustituyó el ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico con ácido 2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento pálido (26 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 453,1 (M+H).

Ejemplo 57*

40



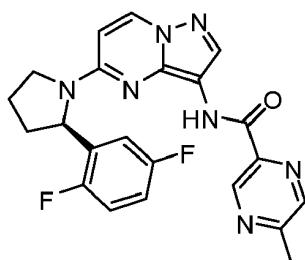
50 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirazina-2-carboxamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido pirazin-2-carboxílico (12 mg, 0,095 mmol) y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 mL de DMF para preparar una solución. Despues de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada uno), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 65 % para producir el producto final como un sólido amarillento (31 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 422,2 (M+H).

Ejemplo 58*

65

5



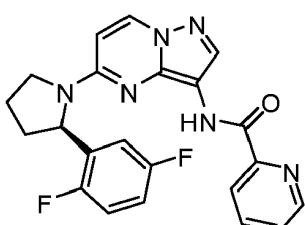
10

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-methylpyrazin-2-carboxamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido 5-methylpirazin-2-carboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (9 mg, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 436,2 (M+H).

Ejemplo 59*

20



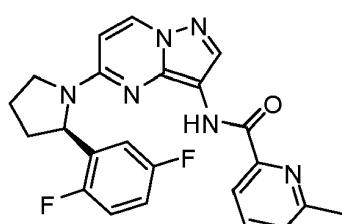
25

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)picolinamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido picolínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (31 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

Ejemplo 60*

35



40

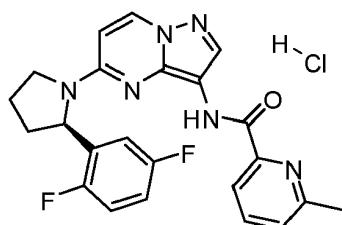
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-methylpicolinamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido 6-methylpicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (30 mg, 87 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

50

Ejemplo 60A*

55



60

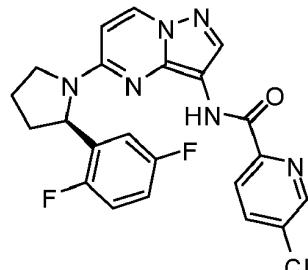
Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-methylpicolinamida

A una solución de metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-methylpicolinamida (10,3 mg, 0,0237 mmol) se añadió HCl como una solución de dioxano (30 µL). Después de 30

minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida como un sólido amarillo.

Ejemplo 61*

5



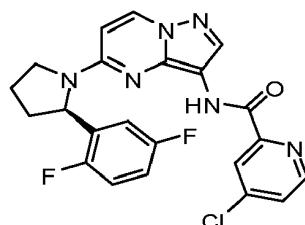
15

(R)-5-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido 5-cloropicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (24 mg, 67 % de rendimiento).
MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Ejemplo 62*

25



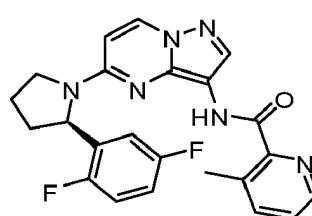
30

(R)-4-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

35 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido 4-cloropicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido beige (30 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Ejemplo 63*

40



45

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida

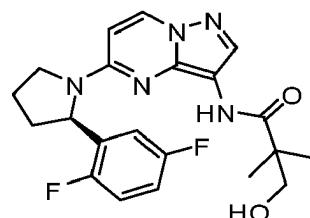
50

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido 3-metilpicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido beige (33 mg, 96 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

55

Ejemplo 64*

60

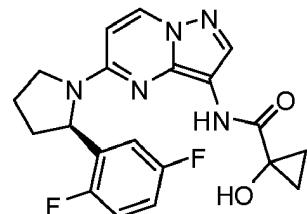


65

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento pálido (22 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 416,2 (M+H).

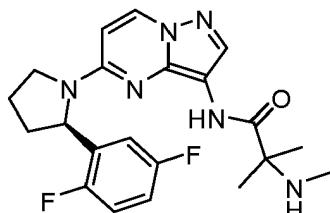
5 Ejemplo 65*



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido beige (6 mg, 16 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 400,2 (M+H).

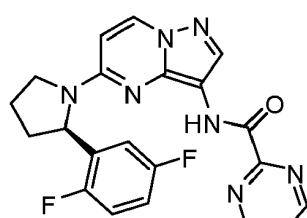
15 Ejemplo 66*



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida

35 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, se sustituyó el ácido pirazin-2-carboxílico con clorhidrato de ácido 2-metil-2-(metilamino)propanoico, para proporcionar el producto final como un sólido (2 mg, 6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,1 (M+H).

40 Ejemplo 67*

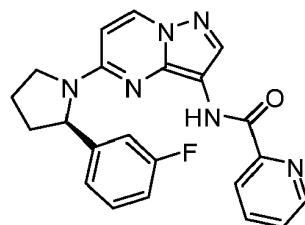


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida

50 A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido pirimidin-2-carboxílico (12 mg, 0,095 mmol) y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 mL de DMF. Se agregaron unas gotas de DMSO para obtener una solución. Despues de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, luego a 80 °C durante 16 horas. La reacción no se completó antes del procesamiento. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada uno), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 60 % para producir el producto final como un sólido amarillento claro (3 mg, 9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 422,2 (M+H).

55 60 Ejemplo 68*

5



10

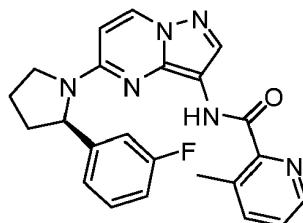
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 30 mg, 0,1 mmol), ácido picolínico (15 mg, 0,12 mmol) y HATU (46 mg, 0,12 mmol) se añadieron 0,7 mL de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,053 mL, 0,3 mmol) a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada uno), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 70 % para producir el producto final como un sólido amarillento (35 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

20

Ejemplo 69*

25



30

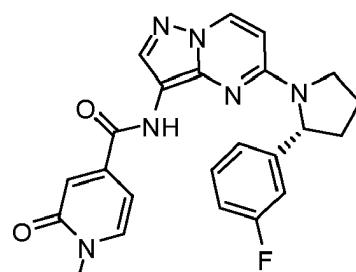
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida

35 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, se sustituyó el ácido picolínico con ácido 3-metilpicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido (35 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

40

Ejemplo 70*

45



50

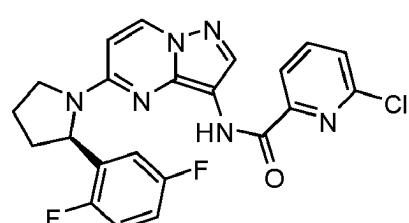
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida

55 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, se sustituyó el ácido picolínico con ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (18 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

60

Ejemplo 71*

65

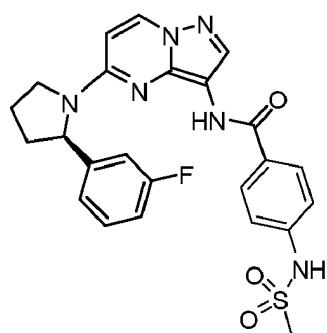


(R)-6-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, se sustituyó la (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B), y se sustituyó el ácido picolínico con ácido 6-cloropicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (9,1 mg, 31 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Ejemplo 72*

10



15

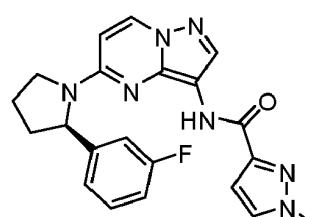
20

(R)-4-(etilsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida

25 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, se sustituyó el ácido picolínico con ácido 4-(etilsulfonamido)benzoico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (32 mg, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

Ejemplo 73*

30



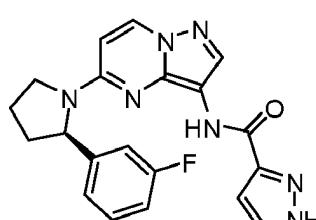
40

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

45 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 68, se sustituyó el ácido picolínico con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (32 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 406,3 (M+H).

Ejemplo 74*

50



55

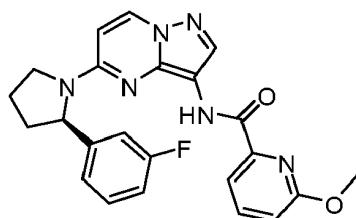
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

60 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, se sustituyó el ácido picolínico con ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (14 mg, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H).

Ejemplo 75*

65

5



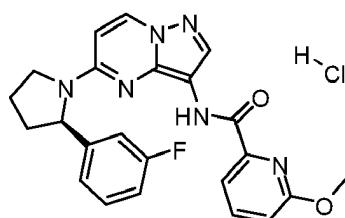
10 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida

15 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, se sustituyó el ácido picolínico con ácido 6-metoxipicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (28 mg, 64 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

15

Ejemplo 75A*

20



25

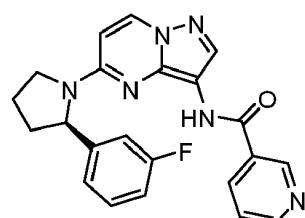
Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida

30 A una solución de metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida (10,1 mg, 0,0234 mmol) se añadió HCl como una solución de dioxano (30 µL). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida como un sólido amarillo.

35

Ejemplo 76*

40



45

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida

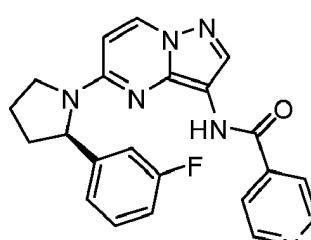
45

50 A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amino (Ejemplo 6, Etapa A; 30 mg, 0,1 mmol), ácido nicotínico (25 mg, 0,2 mmol) y HATU (77 mg, 0,2 mmol) se añadieron 0,7 mL de DMF para preparar una solución. Despues de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,053 mL, 0,3 mmol) a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada una), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetona/agua del 5 al 57 % para producir el producto final como una sólido amarillento (30 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

55

Ejemplo 77*

60



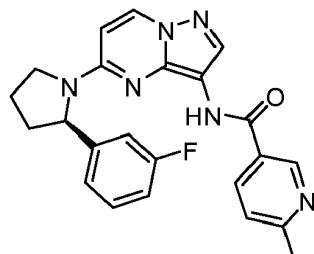
65

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isonicotinamida

Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 76, se sustituyó el ácido nicotínico por ácido isonicotínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (20 mg, 49 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

5 Ejemplo 78*

10



15

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilnicotinamida

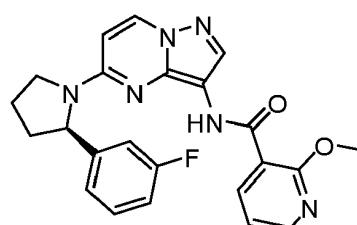
20

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 76, se sustituyó el ácido nicotínico con ácido 6-metilnicotínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (27 mg, 64 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

25

Ejemplo 79*

30



35

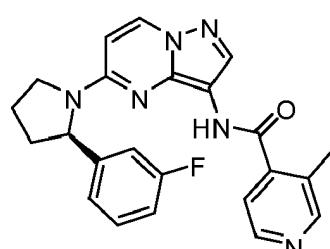
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metoxinicotinamida

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 76, se sustituyó el ácido nicotínico con ácido 2-metoxinicotínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (32 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

40

Ejemplo 80*

45



50

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilisonicotinamida

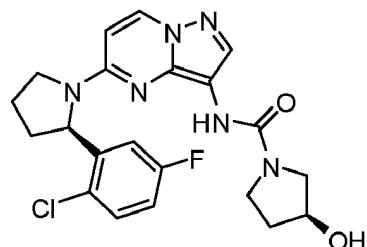
55

Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 76, se sustituyó el ácido nicotínico con ácido 3-metilisonicotínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (22 mg, 52 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

60

Ejemplo 81

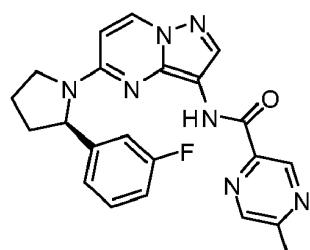
65



(S)-N-(5-((R)-2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidina-1-carboxamida

15 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Etapa A; 30 mg, 0,09 mmol) se añadió CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (15,8 mg, 0,181 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 53 % para producir el producto final como un polvo espumoso amarillo (33 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

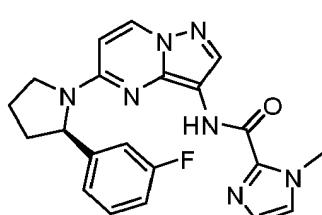
20 Ejemplo 82*



(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-methylpyrazine-2-carboxamida

35 A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 50 mg, 0,17 mmol, se preparó como se describe en un ejemplo anterior), ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (46 mg, 0,34 mmol) y HATU (128 mg, 0,34 mmol) se añadieron 0,7 mL de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,088 mL, 0,5 mmol) a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró directamente, se enjuagó con acetonitrilo y luego con éter, para proporcionar el producto final como un sólido beige (44 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 418,2 (M+H).

40 Ejemplo 83*

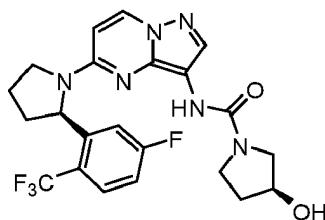


(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-methyl-1H-imidazol-2-carboxamida

55 A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 40 mg, 0,13 mmol, se preparó como se describe en un ejemplo anterior), ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (34 mg, 0,27 mmol) y HATU (102 mg, 0,27 mmol) se añadió 1,0 mL de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió gota a gota DIEA (0,07 mL, 0,4 mmol) a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada uno), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 65 % para producir el producto final como una sólido amarillo (37 mg, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

65 Ejemplo 84

5



10 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

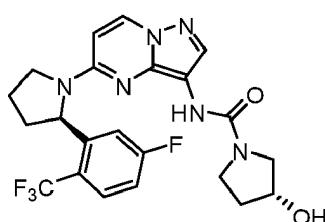
15 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(S-fluoro-2-(trifluorometil)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con la Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina.

Etapa B: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina: Se preparó por el método de la Preparación A, se sustituyó el 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno en la Etapa A.

20 Etapa C: Preparación de (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (1 mL) de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,068 mmol) se añadió CDI (22 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (18 mg, 0,21 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante la noche antes de concentrarla y purificarla directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 60 % para producir el producto final como un sólido amarillento (28 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Ejemplo 85

30

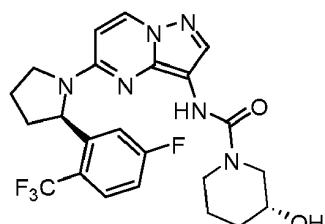


40 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 84, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (R)-pirrolidin-3-ol, dando el producto final como un sólido amarillento (26 mg, 79 %). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

45 Ejemplo 86

50



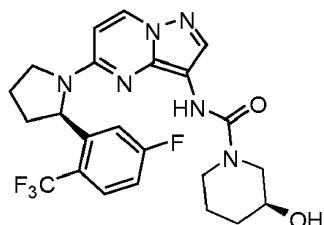
55 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida

60 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 84, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (R)-piperidin-3-ol, dando el producto final como un sólido amarillento (37 mg, 91 %). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Ejemplo 87

65

5



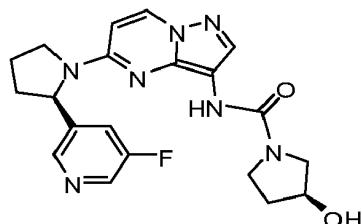
10 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida

15 Se preparó por el método que se describe en el Ejemplo 84, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (S)-piperidin-3-ol, dando el producto final como un sólido amarillento (39 mg, 97 %). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

15

Ejemplo 88*

20



25

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

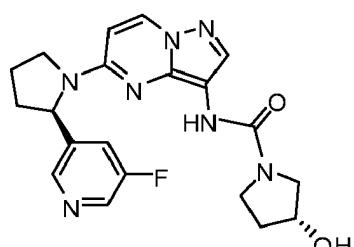
30 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Se preparó de acuerdo con la Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina.

35 Etapa B: Preparación de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina: Se preparó por el método de la Preparación A, se sustituyó el 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 3-bromo-5-fluoropiridina en la Etapa A.

40 Etapa C: Preparación de (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (1 mL) de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,084 mmol) se añadió CDI (27 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (15 mg, 0,17 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante la noche antes de concentrarla y purificarla directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 40 % para producir el producto final como un sólido (27 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

45 Ejemplo 89*

50



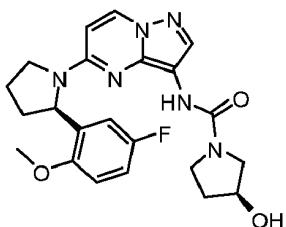
55

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

60 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 88, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (R)-pirrolidin-3-ol, dando el producto final como un sólido (28 mg, 81 %). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Ejemplo 90

65



10 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: se preparó de acuerdo con la Preparación B, se sustituyó la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina.

15 Etapa B: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina: Se preparó por el método de la Preparación A, se sustituyó el 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno en la Etapa A.

20 Etapa C: Preparación de (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida: A una solución de DCM (5 mL) de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,076 mmol) y DIEA (0,04 mL, 0,23 mmol) se añadió CDI (25 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante una hora, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (20 mg, 0,23 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante la noche antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 60 % para producir el producto final como un sólido amarillento (28 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

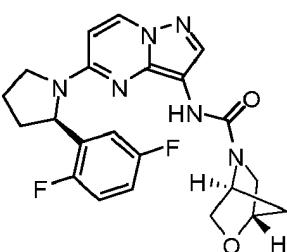
Ejemplo 91



35 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida

40 Se preparó de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 90, se sustituyó el (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (S)-piperidin-3-ol, dando el producto final como un sólido amarillento. MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Ejemplo 92*

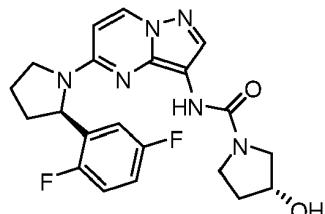


55 (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-oxa-5-azabicielo[2.2.1]heptan-5-carboxamida

A una solución de DCM (1,0 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol) se añadió CDI (51 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Despues de agitar durante 90 minutos, se añadió clorhidrato de (1S, 4S)-2-oxa-5-azabicielo[2.2.1]heptano (43 mg, 0,32 mmol) en una porción, seguido de DIEA (0,083 mL, 0,48 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse y purificarse directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 0 al 60 % para producir el producto final como un polvo amarillento pálido (60 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

65

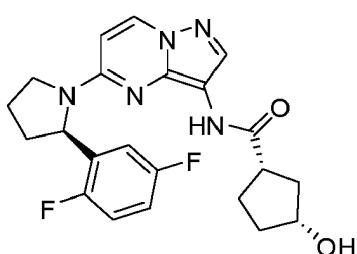
Ejemplo 93



(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamide

15 Se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 92, se sustituyó el clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicielo[2.2.1]heptano por (R)-pirrolidin-3-ol. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa con eluyente acetonitrilo/agua del 5 al 50 %, dando el producto final como un sólido (89 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

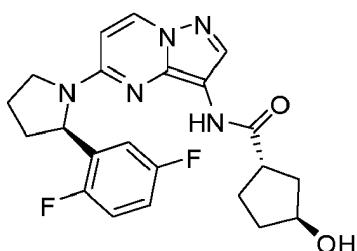
Ejemplo 94*



30 (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxycyclopentanocarboxamide

Una solución de DMA (1 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol), ácido (1S,3R)-3-hydroxycyclopentanocarboxílico (23 mg, 0,17 mmol) [se adquirió de AFID Therapeutics Inc.] y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) (56 mg, 0,17 mmol) se enfrió primero en un baño de agua helada, luego se añadió gota a gota DIEA (0,083 mL, 0,48 mmol) a la reacción. Luego se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se filtró al vacío, dando el producto crudo como un sólido beige. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 57 % para producir el producto final como un sólido (20 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 428,2 (M+H).

Ejemplo 95*

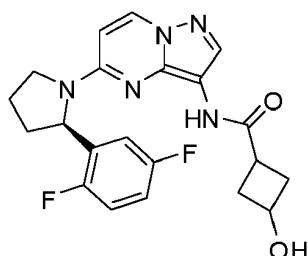


55 (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxycyclopentanocarboxamide

Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 94, se sustituyó el ácido (1S,3R)-3-hidroxycyclopentanocarboxílico con ácido (1S,3S)-3-hidroxycyclopentanocarboxílico (23 mg, 0,17 mmol) [se adquirió de AFID Therapeutics Inc.] El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 53 % para producir el producto final como un sólido (35 mg, 52 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 428,2 (M+H).

Ejemplo 96*

5



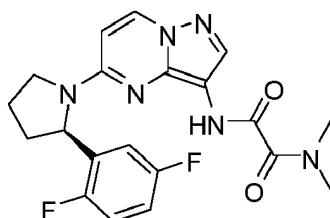
10

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclobutanocarboxamida

Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 94, se sustituyó el ácido (1S,3R)-3-hidroxiciclopentanocarboxílico con ácido 3-hidroxiciclobutanocarboxílico (20 mg, 0,17 mmol) [se adquirió de Parkway Scientific]. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 53 % para producir el producto final como un sólido (8 mg, 12 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 414,2 (M+H).

20 Ejemplo 97*

25



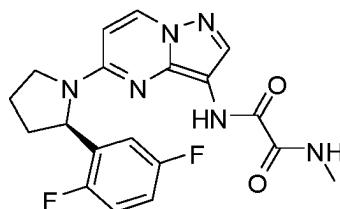
30 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²,N²-dimetiloxalamida

A una solución de DCM (1 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol) se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (19,4 mg, 0,159 mmol), seguido de DIEA (0,0829 mL, 0,476 mmol). Después de que disminuyó la exotermia suave y la reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, se añadió dimetilamina (0,8 mL, 1,6 mmol) [THF, 2 M]. La reacción se calentó a reflujo suave durante unos minutos, se dejó enfriar de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora hasta que se completó. La reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 60 % para producir el producto final como un sólido amarillo pálido (48 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,1 (M+H).

40

Ejemplo 98*

45



50

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²-metiloxalamida

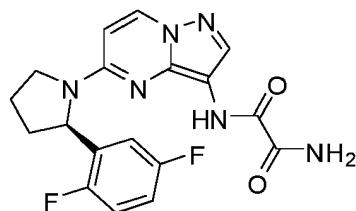
55 Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, se sustituyó la dimetilamina con metanamina (THF, 2 M), y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en lugar de a reflujo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 60 % para producir el producto final como un sólido blanco (50 mg, 79 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 401,1 (M+H).

60

Ejemplo 99*

65

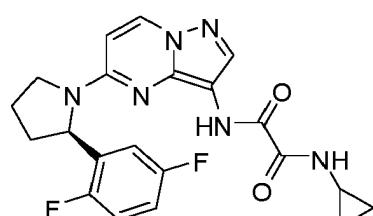
5

10 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida

Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, se sustituyó la dimetilamina con amoniaco (metanol, 7 M), y la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 55 % para producir el producto final como un sólido blanco (50 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 387,1 (M+H).

15 Ejemplo 100*

20



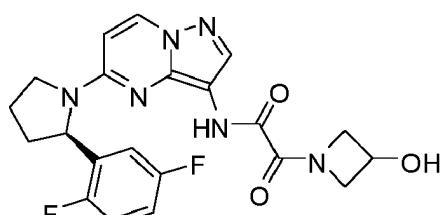
25

(R)-N¹-ciclopropil-N²-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida

30 Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, se sustituyó la dimetilamina con ciclopropanamina, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en lugar de a reflujo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 65 % para producir el producto final como un sólido blanco (50 mg, 74 % rendimiento). MS (apci) m/z = 427,2 (M+H).

35 Ejemplo 101*

40



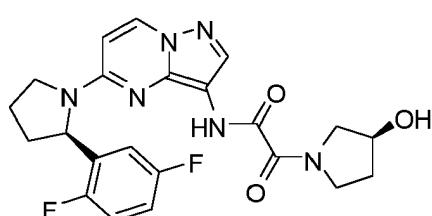
45

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoacetamida

50 Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, se sustituyó la dimetilamina con azetidin-3-ol, y la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 55 % para producir el producto final como un sólido amarillo pálido (53 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 443,1 (M+H).

55 Ejemplo 102*

60



65

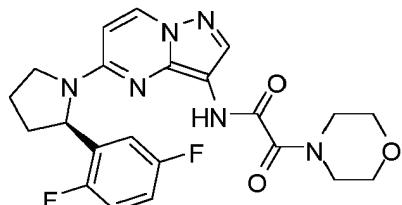
N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoacetamida

Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, se sustituyó la dimetilamina con (S)-pirrolidin-3-ol, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora en lugar de a reflujo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 55 % para producir el producto final como un sólido amarillento pálido (54 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

5

Ejemplo 103*

10



15

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-morpholin-2-oxoacetamide

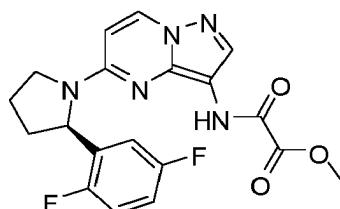
20

Se preparó por el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, se sustituyó la dimetilamina con morfolina, y la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo/agua del 5 al 60 % para producir el producto final como un sólido amarillento pálido (52 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 457,1 (M+H).

25

Ejemplo 104*

30



35

2-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oxoacetato de (R)-metilo

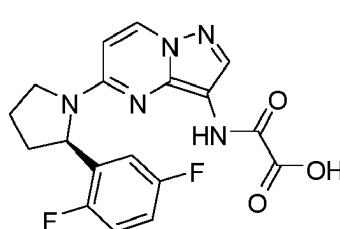
40

Una solución de DCM (5 mL, 0,7928 mmol) de (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amina (Preparación B; 250 mg, 0,7928 mmol) y DIEA (0,2071 mL, 1,189 mmol) se enfrió primero en un baño de agua helada, luego se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,07657 mL, 0,8325 mmol) a la reacción. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos hasta que se completó. La reacción se lavó con ácido cítrico al 10 % (acuoso). La capa acuosa se lavó a contracorriente con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con agua/salmuera 1:1, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo de aceite crudo se purificó directamente mediante cromatografía de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexanos 1:1 a 2:1, dando el producto final como un polvo espumoso amarillento pálido (270 mg, 85 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 402,2 (M+H).

45

Ejemplo 105*

50



55

Ácido (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oxoacético

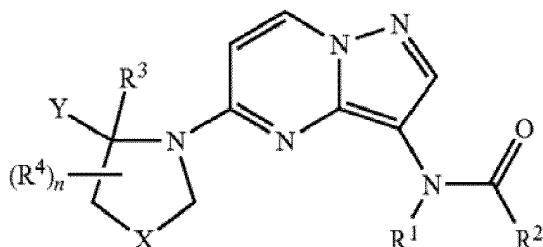
60

Se disolvió el 2-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oxoacetato de (R)-metilo (Ejemplo 104; 100 mg, 0,249 mmol) en una mezcla de solventes de THF:MeOH:agua (2:2:1, 1 mL), seguido de la adición de LiOH-H₂O (31,4 mg, 0,747 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta que se completó. La reacción se concentró, se volvió a disolver en agua (20 mL) y se acidificó con HCl 6 N. El precipitado se filtró al vacío, se enjuagó con agua, heptano y se secó a alto vacío, dando el producto final como un polvo fino de color amarillento pálido (50 mg, 52 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 386,1 (MH).

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer que presenta una o más de sobreexpresión, activación, amplificación y mutación de una Trk quinasa, en un mamífero, en donde

R¹ es H o (alquilo C1-6);

20 R² es NR^bR^c; en donde NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y opcionalmente tiene un segundo heteroátomo de anillo o grupo que se selecciona de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, CO₂C(CH₃)₃ y oxo;

25 Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alcoxi (C1-4), CF₃ y CHF₂;

X es -CH₂-;

R³ es H o (alquilo C1-4);

30 cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (C1-a), OH, alcoxi (C1-4), NH₂, NH(alquilo C1-4) y CH₂OH; y

n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

- 35 3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde n es 0 o 1.

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R1 es H.

- 40 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R3 es H.

6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

45 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-carboxamida;

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;

50 (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-carboxamida;

4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;

55 (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazin-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazin-1-carboxamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;

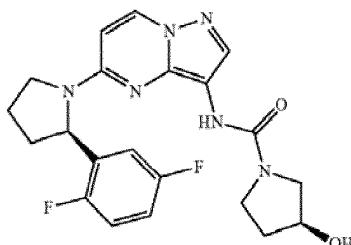
N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

60 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;

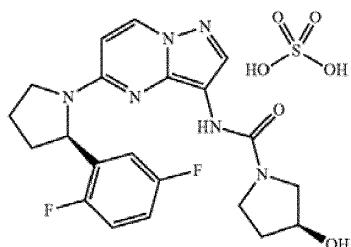
clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida;

65 (S)-N-(5-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;

- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 5 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 10 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 15 (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 20 (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 25 (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 30 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida; y
 35 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto de Fórmula Id es una sal de trifluoroacetato, una sal de sulfato de hidrógeno o una sal de clorhidrato.
- 40 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de Fórmula Id es una sal de sulfato de hidrógeno.
9. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el compuesto es:
- 45
- 50
- 55 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 10. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto es:



5



10

Sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida.

15

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la Trk quinasa se selecciona de una o más de: TrkA, TrkB y TrkC.

20

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el cáncer es un tumor sólido.

25

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de tiroides, un cáncer de páncreas, un melanoma y un cáncer colorrectal.

30

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un cáncer renal, un cáncer de ovario, un cáncer de próstata, un neuroblastoma, un mieloma múltiple, un astrocitoma, un meduloblastoma, un glioma, un adenocarcinoma de pulmón, metástasis ósea y tumor neuroendocrino de células grandes.

35

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.