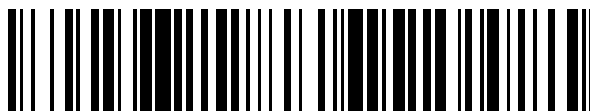


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 740**

51 Int. Cl.:

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2015** **PCT/EP2015/078762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016** **WO16091774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2015** **E 15804823 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 3230287**

54 Título: **Derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida con piperidina con actividad inhibidora sobre la replicación del virus sincicial respiratorio (vsr)**

30 Prioridad:

08.12.2014 EP 14196782

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

19.03.2019

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

TAHRI, ABDELLAH;
VENDEVILLE, SANDRINE, MARIE, HELENE;
JONCKERS, TIM, HUGO, MARIA;
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD;
DEMIN, SAMUËL, DOMINIQUE;
HU, LILI y
COOYMANS, LUDWIG, PAUL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 704 740 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

Derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida con piperidina con actividad inhibidora sobre la replicación del virus sincicial respiratorio (vsr)

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a compuestos de pirazolopirimidina bicíclicos sustituidos novedosos que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen una actividad inhibidora sobre la replicación del virus sincicial respiratorio (VSR). La invención se refiere además a la preparación de tales compuestos novedosos, a composiciones que comprenden estos compuestos y a los compuestos para su uso en el tratamiento de la infección por el virus sincicial respiratorio.

Antecedentes

- 10 El virus sincicial respiratorio o VSR humano es un virus de ARN grande, miembro de la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *pneumoviridae* junto con el virus VSR bovino. El VSR humano es el responsable de una gama de enfermedades de las vías respiratorias en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la causa principal de enfermedades de las vías respiratorias inferiores durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de los bebés entran en contacto con el VSR en su primer año de vida, y casi todos ellos en sus dos primeros años. La infección en niños pequeños puede provocar daño en los pulmones que persiste durante años y puede contribuir al desarrollo de una enfermedad pulmonar crónica en etapas posteriores de la vida (sibilancia crónica, asma). Los niños mayores y los adultos suelen padecer un resfriado común (fuerte) tras la infección por VSR. En la tercera edad, vuelve a aumentar la susceptibilidad y se ha relacionado el VSR con una serie de brotes de neumonía en personas de edad avanzada que provocan una mortalidad significativa.
- 20 La infección con un virus de un subgrupo determinado no protege contra una infección posterior con un VSR aislado del mismo subgrupo en la siguiente estación invernal. Por lo tanto, la reinfección con VSR es habitual, a pesar de la existencia de tan sólo dos subtipos, A y B.

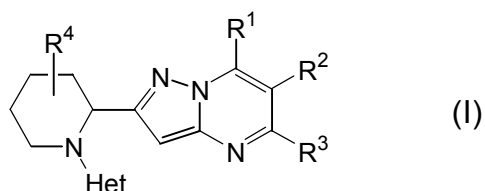
- 25 En la actualidad, sólo se han aprobado tres fármacos para su uso contra la infección por VSR. El primero es ribavirina, un análogo nucleosídico que proporciona un tratamiento en forma de aerosol para infecciones por VSR graves en niños hospitalizados. La vía de administración por aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el costo y la elevada variabilidad de su eficacia limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® (IG-VSR) y Synagis® (palivizumab), inmunoestimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a usarse de manera preventiva. Ambos son muy costosos y requieren administración parenteral.

- 30 Hasta la fecha, otros intentos de desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el VSR han fracasado. Las vacunas desactivadas fracasaron a la hora de proteger contra la enfermedad y, de hecho, en algunos casos potenciaron la enfermedad durante una infección posterior. Se han probado vacunas vivas atenuadas y han tenido un éxito limitado. Obviamente, se necesita un fármaco atóxico, eficaz y fácil de administrar contra la replicación de VSR. Se preferiría especialmente el suministro de fármacos contra la replicación de VSR que pudieran administrarse por vía oral.

- 35 Los compuestos que exhiben actividad contra el VSR se divulgan en los documentos WO-2011/163518, WO-2013/096681 y WO-2013/158776.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluida cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde



- 40 R^1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , mono- o di(alquilo C_{1-4})amino o heterociclilo¹;
 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^3 es alquilo C_{1-4} , halo, cicloalquilo C_{3-6} , mono- o di(alquilo C_{1-4})amino o heterociclilo²;
 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo o halo;

- 45 Heterociclilo¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino; donde cada heterociclilo¹ está sustituido de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halo, polihalo(alquilo C_{1-4}), (alquiloxi C_{1-4})carbonilo, amino, (alquilo C_{1-4})aminocarbonilo o (alquilo C_{1-4})sulfonilo;

Heterociclilo² es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino; donde cada heterociclilo² está sustituido de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, polihalo(alquilo C₁₋₄), (alquilo C₁₋₄)carbonilo, amino, (alquilo C₁₋₄)carbonilamino o (alquilo C₁₋₄)sulfonilo;

Het se selecciona entre furano, tiofeno, pirazolo, oxazolo, tiazolo, piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, quinolino, isoquinolino, cinolino, quinazolino, quinoxalino, 1,5-naftiridino, 1,6-naftiridino, 1,7-naftiridino, 1,8-naftiridino, pirido[2,3-*d*]pirimidino, pirido[3,2-*d*]pirimidino, 9*H*-purino, tiazolo[5,4-*d*]pirimidino, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidino, oxazolo[5,4-*d*]pirimidino, tieno[2,3-*d*]pirimidino o tieno[3,2-*d*]pirimidino; donde cada Het está sustituido de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, (alquilo C₁₋₄)tio, hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, hidroxycarbonilo, (alquilo C₁₋₄)carbonilo, (alquilo C₁₋₄)sulfonilamino, aminocarbonilo, trifluorometilo, (alquilo C₁₋₄)carbonilamino, di[(alquilo C₁₋₄)carbonil]amino, (alquilo C₁₋₄)sulfonilaminocarbonilo, (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilaminocarbonilo, (cicloalquilo C₃₋₆)sulfonilaminocarbonilo, HO-NH-(C=NH)-; oxazolo o triazolilo cada uno sustituido de manera opcional con uno o dos alquilo C₁₋₄;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en las definiciones anteriores:

- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;

- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;

- se pretende que alquilo C₁₋₆ incluya alquilo C₁₋₄ y sus homólogos superiores que tengan 5 o 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;

- cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

- polihalo(alquilo C₁₋₄) se define como alquilo C₁₋₄ polisustituido con halo, en especial alquilo C₁₋₄ (tal como se ha definido anteriormente en la presente) sustituido con de 2 a 6 átomos halógenos tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares.

Se pretende que la expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en la presente, incluya los compuestos de fórmula (I) y sus sales y los solvatos.

Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces mostrados únicamente como líneas continuas y no como enlaces en cuña continua o en cuña con trazo discontinuo, o en las que se indica de otra manera que tienen una configuración particular (por ejemplo, *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Se pretende que las expresiones "compuesto de fórmula (I)" e "intermedios de síntesis de fórmula (I)", anteriormente y a continuación en la presente, incluyan sus estereoisómeros y sus formas tautoméricas.

Los términos "estereoisómeros" y las expresiones "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente y a continuación en la presente se usan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como la *trans*; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración *cis* como en la *trans*.

Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.

Se especifica la configuración absoluta según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Se especifica la configuración en un átomo asimétrico con *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar con (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que hagan rotar la luz polarizada en un plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que hagan rotar luz polarizada en un plano.

Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y de la manera más preferida menos de un 1% de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, como *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indique explícitamente en la fórmula (I) anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Se entiende que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Con el fin de evitar dudas, los compuestos de fórmula (I) pueden contener los átomos indicados en cualquiera de sus formas isotópicas naturales o no naturales. A este respecto, las realizaciones de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que (a) el compuesto de fórmula (I) no está enriquecido ni marcado isotópicamente con respecto a ningún átomo del compuesto; y (b) el compuesto de fórmula (I) está enriquecido o marcado isotópicamente con respecto a uno o más átomos del compuesto. Los compuestos de fórmula (I) que están enriquecidos o marcados isotópicamente (con respecto a uno o más átomos del compuesto) con uno o más isótopos estables incluyen, por ejemplo, compuestos de fórmula (I) que están enriquecidos o marcados isotópicamente con uno o más átomos tales como deuterio, ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}O o similares.

Se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tal como se han mencionado anteriormente en la presente comprendan las formas de sales de adición de ácido atóxicas y terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma de base con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

En cambio, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. En la presente, el término "solvato" se utiliza para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el agua o etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando dicho disolvente es el agua.

Los compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

a) R^1 es hidrógeno; o

b) R^1 es alquilo C_{1-4} , mono- o di(alquil C_{1-4})amino o heterociclilo¹; o

c) R^1 es heterociclilo¹; o

d) R^2 es hidrógeno; o

e) R^2 es alquilo C_{1-4} , o

f) R^3 es cicloalquilo C_{3-6} ; o

g) R^3 es alquilo C_{1-4} , mono- o di(alquil C_{1-4})amino; o

h) R^3 es heterociclilo²; o

i) R^4 es hidrógeno; o

j) Heterociclilo¹ es piperazinilo sustituido de manera opcional con uno sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halo, polihalo(alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4})carbonilo, amino, (alquil C_{1-4})aminocarbonilo o (alquil C_{1-4})sulfonilo; o

k) Heterociclilo¹ es morfolinilo sustituido de manera opcional con uno sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₄, hidroxi, halo, polihalo(alquilo C₁₋₄), (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, amino, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo o (alquil C₁₋₄)sulfonilo; o

l) Het es quinazolinilo sustituido de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)tio, hidroxi, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, hidroxycarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, aminocarbonilo, trifluorometilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilamino, di[(alquiloxi C₁₋₄)carbonil]amino, (alquil C₁₋₄)sulfonilaminocarbonilo, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)(alquiloxi C₁₋₆)carbonilamino, di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilaminocarbonilo, (cicloalquil C₃₋₆)sulfonilaminocarbonilo, HO-NH-(C=NH)-; oxazolilo o triazolilo, cada uno sustituido de manera opcional con uno o dos alquilo C₁₋₄.

En una primera realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), incluida cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o heterociclilo¹;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo²;

R⁴ es hidrógeno;

Heterociclilo¹ es piperazinilo o morfolinilo; donde cada heterociclilo¹ está sustituido de manera opcional con un sustituyente seleccionado entre (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo o (alquil C₁₋₄)sulfonilo;

Heterociclilo² es azetidínilo o pirrolidinilo; donde cada heterociclilo² está sustituido de manera opcional con un sustituyente seleccionado entre hidroxi o amino;

Het se selecciona entre quinazolinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, tiazolo[5,4-*d*]pirimidinilo, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, oxazolo[5,4-*d*]pirimidinilo o tieno[2,3-*d*]pirimidinilo; donde cada Het está sustituido de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)tio, hidroxi, hidroxycarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, aminocarbonilo, trifluorometilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilamino, di[(alquiloxi C₁₋₄)carbonil]amino, (alquil C₁₋₄)sulfonilaminocarbonilo, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)(alquiloxi C₁₋₆)carbonilamino, di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilaminocarbonilo, (cicloalquil C₃₋₆)sulfonilaminocarbonilo, HO-NH-(C=NH)-; oxazolilo o triazolilo cada uno sustituido de manera opcional con uno o dos alquilo C₁₋₄;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Un primer grupo de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R¹ es heterociclilo¹, R² es hidrógeno y R³ es heterociclilo².

Un segundo grupo de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R¹ es hidrógeno, R² es alquilo C₁₋₄ y R³ es heterociclilo².

Un tercer grupo de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno y R³ es heterociclilo².

Un cuarto grupo de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R¹ es alquilo C₁₋₄, R² es hidrógeno y R³ es heterociclilo².

Un quinto grupo de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno y R³ es alquilo C₁₋₄.

Un sexto grupo de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno y R³ es cicloalquilo C₃₋₆.

Un séptimo grupo de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde Het es quinazolinilo.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción que se describen en la presente a continuación, utilizando métodos sintéticos conocidos en el campo de la química orgánica o modificaciones y derivatizaciones con las cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en la presente se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos habituales conocidos en la técnica tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar. Los métodos preferidos incluyen, sin carácter limitante, los que se describen a continuación.

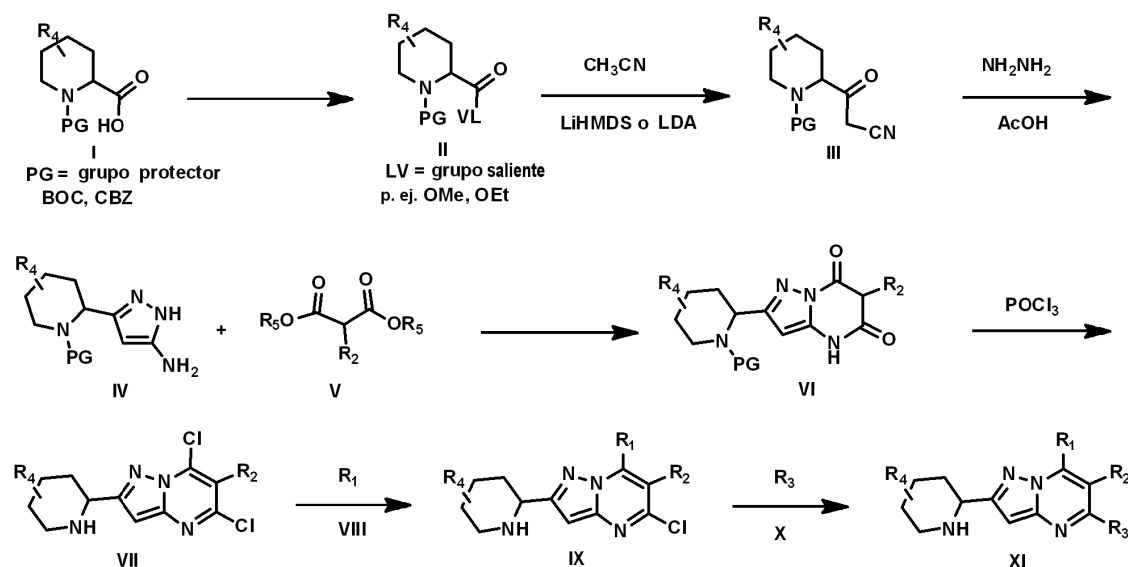
Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos o sensibles en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores tradicionales muy conocidos por el experto.

- 5 A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se consiguen mediante procedimientos estándar, los cuales son conocidos por los químicos expertos.

Los esquemas generales 1-3 describen los métodos que se utilizaron para preparar los compuestos de la invención. Los métodos generales descritos en esos esquemas también se pueden utilizar para preparar compuestos adicionales de la invención.

- 10 El material de partida **I** es una piperidina protegida (PG) que porta un grupo carboxilo en el átomo de carbono adyacente al nitrógeno anular que tiene preferentemente la estereoquímica (*S*). Esta piperidina también puede estar sustituida con diferentes grupos. Los grupos protectores del nitrógeno anular de la piperidina son preferentemente BOC o CBZ y se pueden introducir o eliminar durante la síntesis utilizando los métodos descritos en: Green y Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis, 3.^a Edición. En el esquema 1, el grupo de ácido carboxílico del aminoheterociclo cíclico *N*-protegido **I** se activa en primer lugar con un grupo saliente Los grupos salientes típicos son ésteres de alquilo (por ejemplo, éster de metilo o etilo) y estos se generan mediante el tratamiento del ácido carboxílico con el alcohol adecuado en condiciones ácidas no acuosas o poco acuosas o mediante el tratamiento con yoduro de metilo en presencia de una base como carbonato de cesio o una similar. Como alternativa, el ácido se puede activar en forma de la amida de Weinreb utilizando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos, por ejemplo, EDCI/HOBT, HATU, DCC, etc. Una vez que el ácido está activado en forma de éster o amida de Weinreb **II**, se realiza la adición de un anión de acetonitrilo. El anión generado a partir del acetonitrilo y una base fuerte, por ejemplo, hexametildisilazida de litio o sodio (LiHMDS) o bases de alquil-litio, por ejemplo, *n*BuLi, cuando se hace reaccionar con el éster o la amida de Weinreb genera la cianocetona **III**. La reacción de la cianocetona con una sal de acetato de hidrazina genera a continuación el aminopirazol intermedio **IV**. Este es un intermedio clave en la formación de los heterociclos bicíclicos **VI** con diferentes cadenas laterales mediante diferentes reacciones de condensación. La condensación del aminopirazol **IV** con el malonato **V** genera el análogo bicíclico **VI**. El tratamiento de **VI** con POCl₃ puro a una temperatura elevada (en algunos casos las bases orgánicas como la diisopropiletilamina o trietilamina pueden mejorar la reacción) proporcionó a continuación el dicloruro **VII**. Normalmente, en las condiciones con POCl₃ se produce la eliminación de los grupos protectores lábiles en condiciones ácidas, por ejemplo, BOC, pero si esta es parcial, se puede emplear un tratamiento adicional con ácido, por ejemplo, HCl 4 N en dioxano, para eliminar el material protegido con BOC restante. Si se utilizan otros grupos protectores, entonces se pueden utilizar los procedimientos descritos en Green y Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3.^a Edición para eliminar el grupo protector. El desplazamiento del cloruro adyacente al nitrógeno cabeza de puente en **VII** se puede llevar a cabo con nucleófilos **VIII**, normalmente a la temperatura ambiente para obtener **IX**. Un nucleófilo **VIII** típico sería una amina que se puede hacer reaccionar en ausencia o presencia de una base tal como la trietilamina. El segundo y menos reactivo cloruro se desplaza normalmente a continuación a una temperatura elevada superior a 50 °C. El resultado de estos desplazamientos nucleófilos con amina son los compuestos de estructura **XI** (esquema 1).

Esquema 1

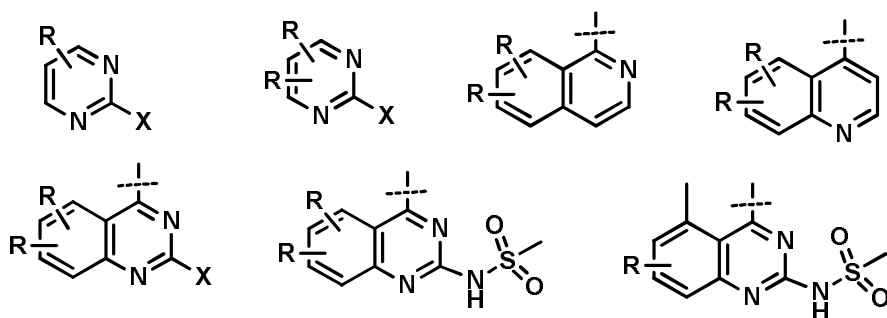


Los compuestos **XIII** se pueden sintetizar de acuerdo con las realizaciones divulgadas en la presente a partir de un compuesto que tiene un grupo amino **XI** y un compuesto de tipo haluro heterocíclico **XII**. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base y un catalizador con un metal de transición de los Grupos 8-10. Un ejemplo de una reacción entre un compuesto de tipo haluro heterocíclico y una amina para generar un compuesto de tipo amina *N*-heterocíclica se puede representar en el esquema 2. Resumiendo, se hace reaccionar un haluro heterocíclico **XII** con un compuesto de tipo amina **XI** en presencia de una base y un complejo con un metal (M) de transición de los Grupos 8-10 que incluye un ligando quelante (LL) para formar un compuesto de tipo *N*-arilamina. El catalizador con el metal de transición de acuerdo con las realizaciones divulgadas en la presente es un complejo con un metal de transición de los Grupos 8-10. En ciertas realizaciones, el metal de transición de los Grupos 8-10 comprende al menos uno de: paladio, platino y níquel. En algunas realizaciones, el metal de transición de los Grupos 8-10 es paladio.

El compuesto heterocíclico utilizado en el proceso de la presente invención puede ser un compuesto heterocíclico de fórmula **XII**:

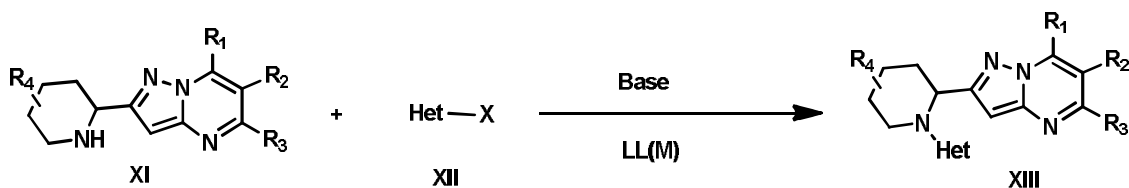
fórmula XII

Grupos heterocíclicos preferidos en el compuesto de fórmula **XII**:



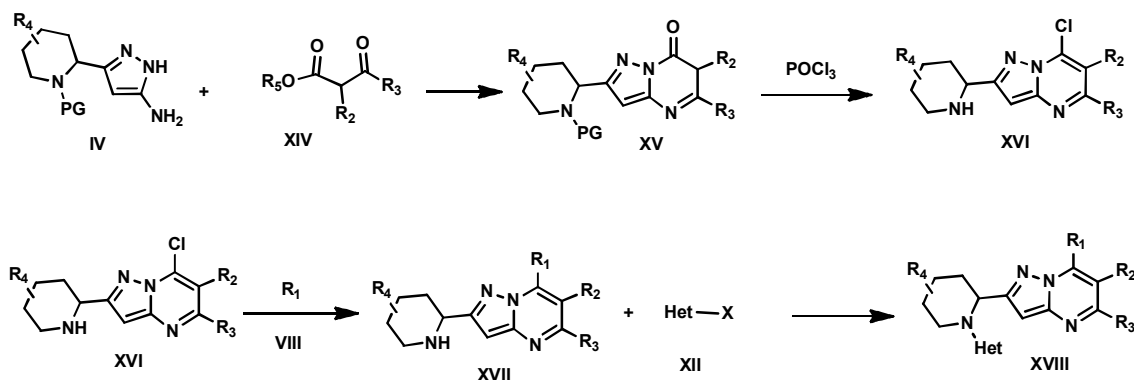
En la fórmula **XII**, X puede ser cualquier átomo de tipo haluro (F, Cl, Br, I) o cualquier grupo saliente que contiene azufre (por ejemplo, triflato, sulfonato, tosilato y similares) del que exista constancia en la técnica. Se prefieren especialmente los cloruros en el proceso de la presente invención.

Esquema 2



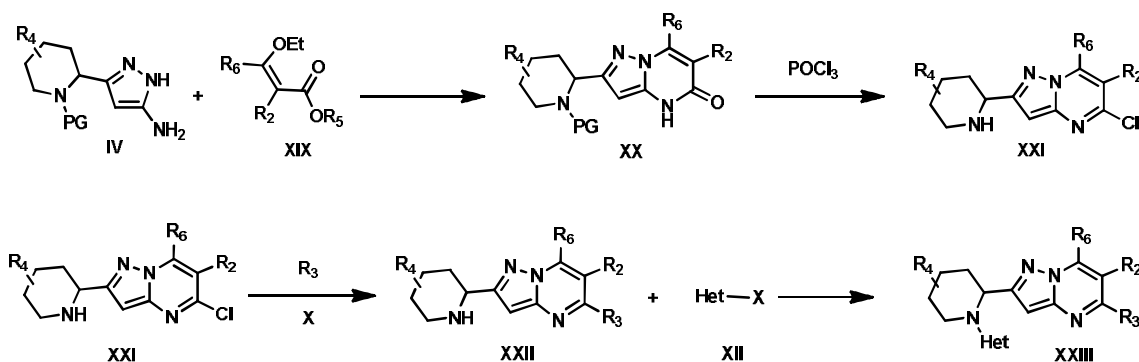
Una condensación alternativa del aminopirazol **IV** utilizando los beta-cetoésteres (por ejemplo, 2-metilacetoacetato) en presencia de ácido (ácido acético) a una temperatura elevada da lugar al esqueleto de pirazo-pirimidiona **XV**. El tratamiento de **XV** con POCl₃ puro a una temperatura elevada (en algunos casos las bases impedidas como la diisopropilamina pueden mejorar la reacción) proporcionó a continuación el dicloruro **XVI**. Normalmente, en las condiciones con POCl₃ se produce la eliminación de los grupos protectores lábiles en condiciones ácidas, por ejemplo, BOC, pero si esta es parcial, se puede emplear un tratamiento adicional con ácido, por ejemplo, HCl 4 N en dioxano, para eliminar el material protegido con BOC restante. Si se utilizan otros grupos protectores, entonces se pueden utilizar los procedimientos descritos en Green y Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3.^a Edición para eliminar el grupo protector. El desplazamiento del cloruro adyacente al nitrógeno cabeza de puente en **XVI** se puede llevar a cabo con los nucleófilos **VIII**, normalmente a la temperatura ambiente para obtener compuestos de tipo **XVII**. Un nucleófilo típico sería una amina que se puede hacer reaccionar en ausencia o presencia de una base tal como trietilamina y que permite después alquilar la amina libre **XVII** mediante varios heterociclos tal como se describe en el esquema 2 para producir los compuestos finales **XVIII** del esquema 3.

Esquema 3



Una ciclación alternativa adicional del aminopirazol **IV** conlleva el tratamiento con un acrilato, por ejemplo, **XIX** en presencia de base, por ejemplo, carbonato de cesio, y calentar para generar **XX**. El tratamiento adicional de **XX** para activar ese OH como un grupo saliente puede incluir la conversión en un cloruro **XXI** utilizando POCl_3 y calor. Los grupos protectores ácidos, por ejemplo, BOC, se pueden eliminar en las condiciones de POCl_3 o si no, siguiendo los procedimientos descritos en Green y Wurtts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3.^a Edición, se pueden eliminar cualesquiera grupos protectores. El cloruro se puede desplazar con nucleófilos **X** para generar los compuestos **XXII**. Finalmente, el compuesto **XXII** con la NH libre se alquila a continuación tal como se ha descrito previamente en el esquema 2 para obtener los compuestos de tipo **XXIII** (esquema 4).

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar además interconvirtiendo los compuestos de fórmula (I) entre sí según reacciones de transformación de grupo conocidas en la técnica.

Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y están comercializados o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción tradicionales conocidos de manera general en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en la presente se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros mediante procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o selectiva y los enantiómeros se liberan a partir de las ellas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) conlleva la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Las infecciones virales que pueden tratarse utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones provocadas por orto- y paramixovirus y, en particular, por el virus sincicial respiratorio (VSR) humano y bovino. Además, varios compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas de VSR. Además, muchos de los compuestos de esta invención presentan un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad, incluida una semivida, ABC y valores máximos aceptables, y no presentan fenómenos desfavorables tales como una retención en el tejido y una velocidad de inicio insuficientes.

La actividad antiviral *in vitro* contra VSR de los compuestos de la presente se estudió tal como se describe en la parte experimental de la descripción y también puede demostrarse en un ensayo de reducción del rendimiento vírico. La actividad antiviral *in vivo* contra VSR de los compuestos de la presente puede demostrarse en un modelo de prueba utilizando ratas algodóneras tal como se describe en Wyde *et al.* en Antiviral Research, 38, págs. 31 - 42 (1998).

Adicionalmente, en la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de ácido o base, como principio activo en mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde el portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Se desea que estas composiciones farmacéuticas estén en una forma farmacéutica unitaria adecuada, preferentemente, para la administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

Por ejemplo, al preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones de inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros componentes para mejorar la solubilidad del principio activo. Las disoluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, utilizando un portador farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. También se pueden preparar suspensiones inyectables utilizando portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender de manera opcional un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, de manera opcional combinados con proporciones minoritarias de aditivos adecuados que no provoquen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar con el fin de facilitar la administración del principio activo a la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, una unción dorsal puntual o una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas para preparar las composiciones acuosas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas de la invención en una forma farmacéutica unitaria debido a la uniformidad de la dosificación y a su facilidad de administración. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Son ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias los comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de estos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto formas deglutibles como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas por medios tradicionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), materiales de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de papa, glicolato sódico de almidón y similares), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y similares. Tales comprimidos también se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Los preparados líquidos para la administración oral pueden presentarse en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco para su mezcla con agua y/u otro portador líquido adecuado antes de su uso. Tales preparados líquidos se pueden preparar utilizando métodos tradicionales, de manera opcional con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), portadores no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, saborizantes, agentes enmascarantes y conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo de potasio,

ciclamato de sodio, alitamo, un edulcorante de dihidrochalcona, monelina, esteviósido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferentemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante espesante tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Convenientemente, los edulcorantes intensos se utilizan en concentraciones

5 bajas. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede estar comprendida entre aproximadamente un 0.04% y un 0.1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante espesante se puede utilizar de forma eficaz en concentraciones más altas comprendidas entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 35%, preferentemente entre aproximadamente un 10% y un 15% (peso/volumen).

Los saborizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes con sabor amargo en las formulaciones de dosis baja son preferentemente saborizantes con sabor a fruta tales como sabor a cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos saborizantes puede proporcionar resultados muy buenos. En las formulaciones de dosis alta pueden necesitarse saborizantes farmacéuticamente aceptables más potentes tales como caramelo, chocolate, menta fresca, fantasía y similares. Cada saborizante puede estar presente en la composición final con una concentración comprendida entre aproximadamente un 0.05% y un 1%

15 (peso/volumen). De manera conveniente, se utilizan combinaciones de dichos saborizantes potentes. Preferentemente, se utiliza un saborizante que no experimenta ningún cambio ni pérdida de sabor y/o color en las condiciones de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, de manera conveniente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo, mediante inyección intravenosa rápida o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, que incluyen un conservante añadido. Pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotonzantes, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar presente en forma de polvo que ha de ser mezclado con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios tradicionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

En general se contempla que una cantidad diaria eficaz como antiviral será de 0.01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular utilizado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como también de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como bien conocen los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en la presente son solamente orientativos.

También se puede utilizar como medicamento otro agente antiviral combinado con un compuesto de fórmula (I). Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro compuesto antiviral, como un preparado combinado para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento antiviral. Los diferentes fármacos se pueden combinar en un preparado individual junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con interferón beta o factor alfa de necrosis tumoral con el fin de tratar o prevenir infecciones por VSR.

A continuación en la presente se ilustrará la invención con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Parte experimental**Abreviaturas**

(M+H) ⁺	ion molecular protonado
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
a	ancho
CH ₃ Cl	cloroformo
CH ₃ CN	acetonitrilo
CH ₃ OH	metanol
CH ₃ ONa	metanolato de sodio
d	doblete
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DIPE	éter diisopropílico
DMF	dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
Et	etilo
eq.	equivalente
EtOAc	acetato de etilo
HOAc	ácido acético
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
m/z:	relación de la masa con respecto a la carga
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
MHz	megahercio
min	minuto(s)
N ₂	nitrógeno
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
RMN	resonancia magnética nuclear (espectroscopía)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Ph	fenilo
c	cuartete

TA	temperatura ambiente
s	singlete
sat	saturado
t	triplete
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

RMN

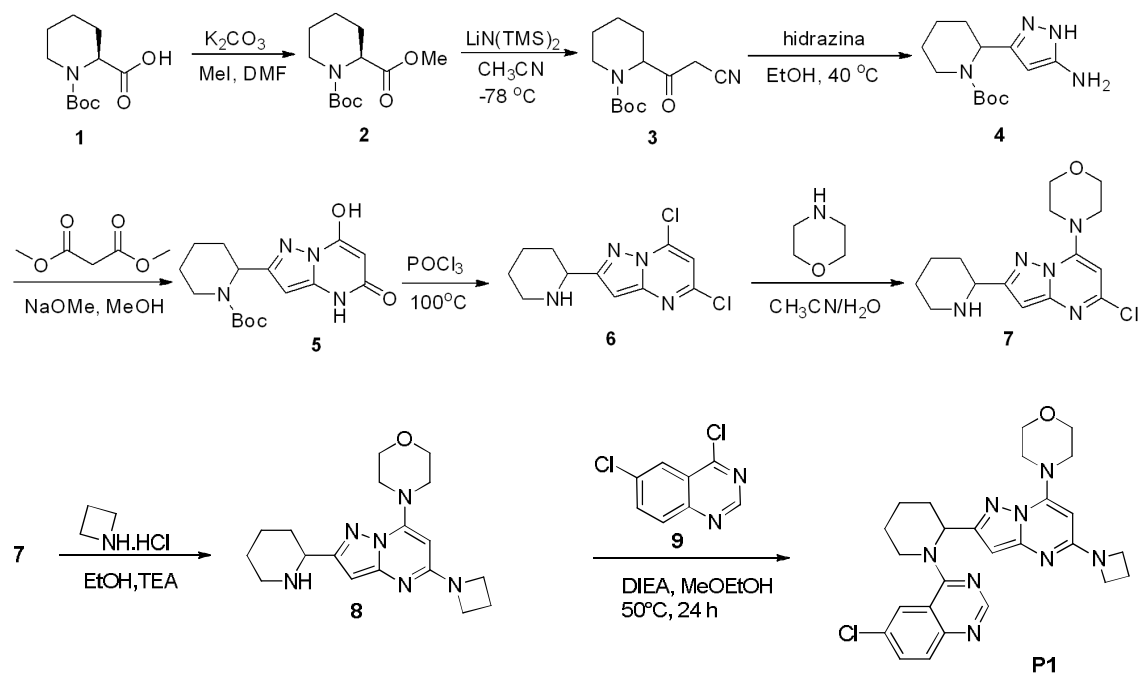
Para varios compuestos, se registraron los espectros de ^1H RMN en un espectrómetro DPX-400 de Bruker que funcionaba a 400 MHz o un DPX-360 de Bruker que funcionaba a 360 MHz utilizando como disolvente cloroformo-*d* (cloroformo de o deuterado, CDCl_3) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetilo-*d*₆). Los desplazamientos químicos (δ) se indican como partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) que se utilizó como patrón interno.

Rotación óptica:

La rotación óptica se midió utilizando un polarímetro 341 de Perkin Elmer. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz en la longitud de onda de la línea D del sodio (589 nm) a una temperatura de 20 °C. La longitud del paso de la celda es de 1 dm. Después del propio valor, se menciona la concentración y el disolvente de la solución que se empleó para medir la rotación óptica.

Parte experimentalA. Síntesis química de los intermedios y compuestos de fórmula (I)**Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina P1**

Esquema 5

Etapa 1: Síntesis de (S)-piperidino-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo 2

Se añadió carbonato de potasio (108.50 g, 785.09 mmol) a una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidino-2-carboxílico **1** (90 g, 392.55 mmol) en DMF (900 mL). Se añadió yodometano (83.58 g, 588.82 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio **2** (90 g, rendimiento: 85%).

$m/z = 244$ (M+H)⁺.

Etapas 2: síntesis de 2-(2-cianoacetil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **3**

A una solución de CH₃CN (1.30 mL, 24.66 mmol) en THF seco (40 mL) se añadió gota a gota LiHMDS (22.61 mL, 22.61 mmol) a -78 °C. La solución se agitó durante 20 min a -78 °C. Se añadió una solución de **2** (5 g, 22.55 mmol) en THF seco (10 mL) gota a gota a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una solución de HOAc (5 mL, 76.67 mmol) en THF (50 mL) a la mezcla. La solución se calentó hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio **3** crudo (4 g, rendimiento: 69%).

$m/z = 253$ (M+H)⁺.

Etapas 3: 2-(5-amino-1*H*-pirazol-3-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **4**

Se añadieron hidrazina hidratada (100 mL) y etanol (500 mL) al intermedio **3** (80 g, 317.70 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio **4** (80 g, rendimiento: 76%).

$m/z = 267$ (M+H)⁺.

Etapas 4: síntesis de 2-(7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **5**

El intermedio **4** (70 g, 262.82 mmol) se disolvió en metanol (700 mL), a continuación se añadió malonato de dimetilo (85.19 g, 394.23 mmol) a la solución y después se añadió una solución de CH₃ONa en CH₃OH (al 25%, 85.19 g, 394.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua al residuo, el pH se ajustó a 6-7 añadiendo ácido acético, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio **5** (85 g, rendimiento: 63%) el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$m/z = 335$ (M+H)⁺.

Etapas 5: síntesis de 5,7-dicloro-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina **6**

Se añadió el intermedio **5** (25 g, 74.77 mmol) a POCl₃ puro (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó para proporcionar el intermedio **6** (15 g, rendimiento: 63%) el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$m/z = 272$ (M+H)⁺.

Etapas 6: síntesis de 4-(5-cloro-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina **7**

Se añadió el intermedio **6** (35 g, 129.08 mmol) a CH₃CN (100 mL) y H₂O (100 mL). A la mezcla anterior se añadieron NaHCO₃ (21.69 g, 258.16 mmol) y morfolina (11.25 g, 129.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se evaporaron los disolventes, se añadió diclorometano, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano:acetato de etilo, de 1:0 a 0:1) para generar el intermedio **7** (25 g, rendimiento: 51%).

$m/z = 322$ (M+H)⁺.

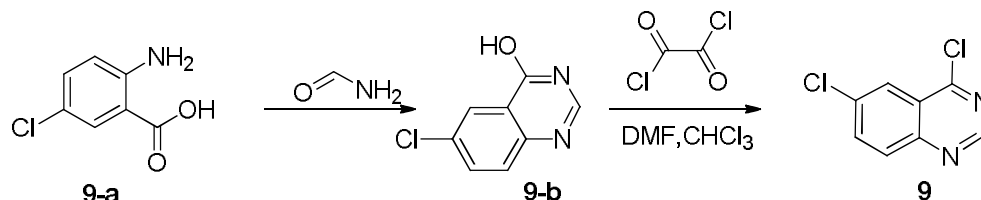
Etapas 7: síntesis de 4-(5-(azetidín-1-il)-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina **8**

Se añadieron clorhidrato de azetidina (29.07 g, 310.75 mmol) y TEA (62.89 g, 621.49 mmol) a una solución del intermedio **7** (20 g, 62.15 mmol) en etanol (1000 mL). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo 1/10). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN (200 mL). Se añadió K₂CO₃ (100 g, 723.54 mmol) a una solución. La mezcla se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente al vacío. Se liofilizó el residuo. Se aisló el intermedio **8** (6 g, rendimiento: 27%).

$m/z = 343$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.52-1.66 (m, 4 H) 1.90 (m, 1 H) 1.97 (m, 1 H) 2.37-2.40 (m, 2 H) 2.79 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.55-3.58 (m, 4 H) 3.81 (m, 1 H) 3.93-3.95 (m, 4 H) 4.09-4.13 (m, 4 H) 5.09 (s, 1 H) 6.04 (s, 1 H).

Etapla 8: síntesis de 4,6-dicloroquinazolina 9



5 Síntesis de 6-cloroquinazolin-4-ol 9-b

Se añadió ácido 2-amino-5-clorobenzoico **9-a** (5 g, 29 mmol) a la formamida (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó varias veces con etanol para generar el intermedio **9-b** (5 g, 86%). $m/z = 181$ (M+H)⁺.

Síntesis de 4,6-dicloroquinazolina 9

- 10 El intermedio **9-b** (3 g, 16.61 mmol) se disolvió en CHCl₃ (30 mL). Se añadieron cloruro de oxalilo (2.8 g, 33.22 mmol) y DMF (0.1 mL). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó para proporcionar el intermedio **9** (2.5 g, rendimiento: 68%).

$m/z = 200$ (M+H)⁺.

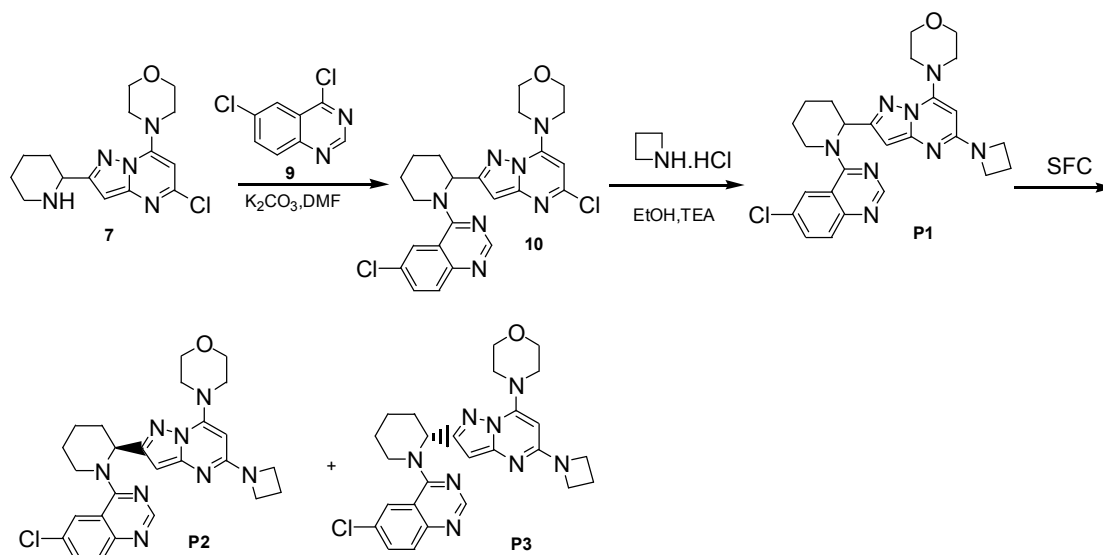
Etapla 9: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P1

- 15 La sal con TFA del intermedio **8** (400 mg, 0.87 mmol) se disolvió en metoxietanol (20 mL) y se añadieron el intermedio **9** (235 mg, 1.18 mmol) y diisopropiletilamina (0.6 mL, 3.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se vertió sobre una solución con agua helada y se agitó durante 15 min. El sólido se separó por filtración sucesivamente, se lavó con agua, se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO₄ y se filtró. La solución resultante se concentró y el sólido se secó en el horno para generar un compuesto sólido amarillento **P1** (380 mg, 85%).

$m/z = 506$ (M+H)⁺.

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.86 (m, 5 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H), 2.25 - 2.37 (m, 3 H), 3.47 - 3.58 (m, 6 H), 3.63 - 3.75 (m, 5 H), 3.96 - 4.07 (m, 5 H), 4.21 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 5.81 - 5.86 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.72 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H)

Síntesis de (S)-4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P2 y (R)-4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P3



Etapas 1: síntesis de 4-(5-cloro-2-(1-(6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina 10

A una solución del intermedio **7** (1 g, 3.11 mmol) y el intermedio **9** (0.62 g, 3.11 mmol) en DMF (20 mL) se añadió K_2CO_3 (2.15 g, 15.54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo de 10:1 a 0:1) para generar el intermedio **10** (450 mg, rendimiento: 27%).

$m/z = 485 (M+H)^+$.

Etapas 2: síntesis de (S)-4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P2 y (R)-4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P3

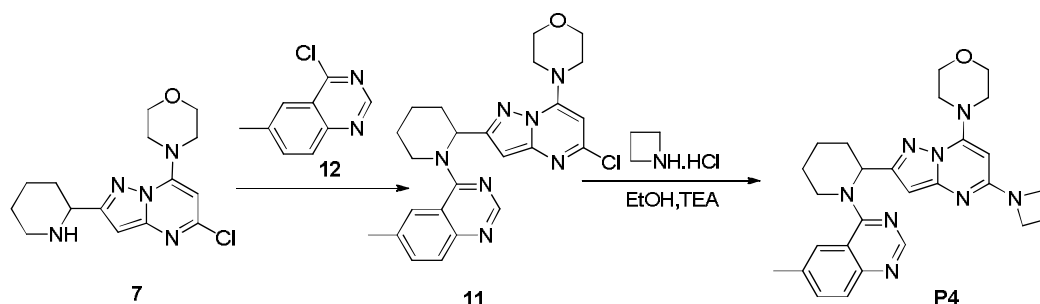
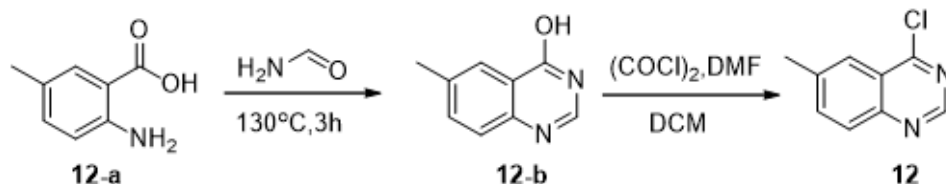
Se añadieron clorhidrato de azetidina (0.39 g, 4.13 mmol) y TEA (0.84 g, 8.26 mmol) a una solución del intermedio **10** (0.4 g, 0.83 mmol) en etanol (50 mL). La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante SFC. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. El residuo se liofilizó para generar el compuesto **P2** (44.10 mg, rendimiento: 10%) y el compuesto **P3** (43.30 mg, rendimiento: 10%).

$m/z = 506 (M+H)^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.79-1.83 (m, 4 H) 2.01-2.06 (m, 1 H) 2.37-2.49 (m, 3 H) 3.45-3.49 (m, 3 H) 3.55-3.63 (m, 2 H) 3.80-3.90 (m, 4 H) 4.15 (m, 4 H) 4.25 (m, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.61 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H) 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H).

P2: $[\alpha]_D^{20} = -280.83^\circ$ (589 nm, $c = 0.24\%$ p/v, DMF, 20 °C)

P3: $[\alpha]_D^{20} = +270^\circ$ (589 nm, $c = 0.24\%$ p/v, DMF, 20 °C)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P4**Etapas 1: síntesis de 4-(5-cloro-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina 11****Síntesis de 6-metilquinazolin-4-ol 12-b**

Se añadió ácido 2-amino-5-metilbenzoico **12-a** (5 g, 33.08 mmol) a la formamida (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó varias veces con etanol para obtener el intermedio **12-b** (4.5 g, 76%).

$m/z = 161 (M+H)^+$.

Síntesis de 4-cloro-6-metilquinazolina 12

El intermedio **12-b** (2.1 g, 13.11 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (30 mL). Se añadieron cloruro de oxalilo (1.97 g, 23.26 mmol) y DMF (0.1 mL). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó para obtener el intermedio **12** (1.5 g, 58%).

$m/z = 179 (M+H)^+$.

A una solución del intermedio **7** (0.5 g, 1.55 mmol) y el intermedio **12** (0.28 g, 1.55 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió K₂CO₃ (1.07 g, 7.77 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 72 h a 50 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo de 0:1 a 1:1) para generar el intermedio **11** (350 mg, rendimiento: 44%).

$m/z = 464$ (M+H)⁺.

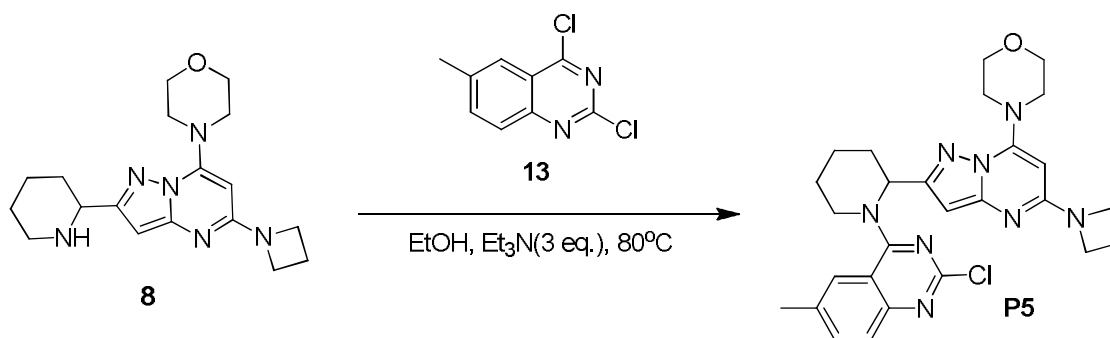
Etapas 2: síntesis de 4-(5-cloro-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P4**

Se añadieron clorhidrato de azetidina (0.30 g, 3.24 mmol) y TEA (0.66 g, 6.47 mmol) a una solución del intermedio **11** (0.3 g, 0.65 mmol) en etanol (10 mL). La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC. La fracción deseada se recogió y se neutralizó hasta pH = 8-9 con una solución de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se liofilizó para generar el **P4** (111.00 mg, 35%).

$m/z = 485$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.67-1.79 (m, 4 H) 2.17 (m, 1 H) 2.42 (m, 6 H) 3.43-3.45 (m, 3 H) 3.60-3.61 (m, 2 H) 3.81 (m, 4 H) 4.11 (m, 4 H) 4.23 (m, 1 H) 5.09 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 7.52(d, J=9.2 Hz, 1 H) 7.76-7.78(m, 2 H) 8.66 (s, 1 H).

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P5**

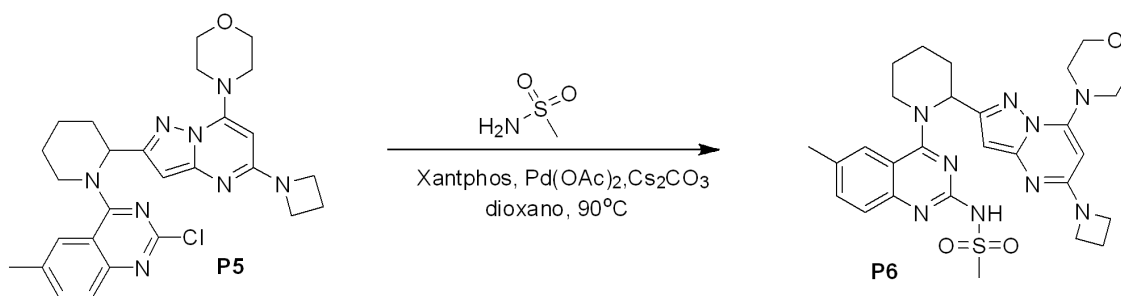


Una mezcla del intermedio **8** (500 mg, 1.460 mmol, 1 eq.), la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina comercializada **13** (622 mg, 2.920 mmol, 2 eq.) y Et₃N (443 mg, 4.38 mmol, 3 eq.) en etanol (20 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se recogió. El sólido se lavó con etanol enfriado (2 x 3 mL) para generar el compuesto **P5** (540 mg, 69%).

$m/z = 520$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.66 - 1.88 (m, 4 H) 1.97 - 2.13 (m, 1 H) 2.32 - 2.54 (m, 6 H) 3.38 - 3.52 (m, 3 H) 3.55 - 3.68 (m, 2 H) 3.86 (m, 4 H) 4.13 (t, J=7.53 Hz, 4 H) 4.34 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.51 (dd, J1=8.53, J2=1.51 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H).

Síntesis de N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolin-2-il)metanosulfonamida **P6**



Se añadió acetato de paladio (8.6 mg, 0.038 mmol, 0.1 eq.) a una mezcla del compuesto **P5** (200 mg, 0.385 mmol, 1 eq.), metanosulfonamida (73 mg, 0.77 mmol, 2 eq.), Xantphos (22 mg, 0.038 mmol, 0.1 eq.) y Cs₂CO₃ (250 mg, 0.77 mmol, 2 eq.) en dioxano (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1.5 h con microondas. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo para generar el compuesto del título **P6** (98 mg, 42.34%).

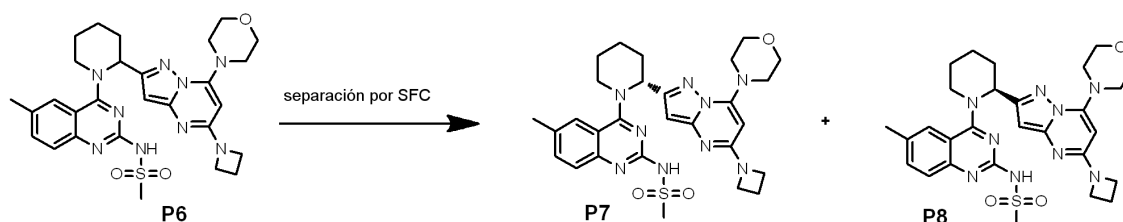
$m/z = 578 (M+H)^+$.

$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.89 (m, 4H) 1.90 (m, 1H) 2.31 (s, 3 H) 2.40 (m, 2 H) 2.51 (m, 1H) 3.20 (s, 3H) 3.50 (m, 3H) 3.68 (m, 1H) 3.89 (m, 4H) 4.13 (m, 4H) 4.62 (a, 1H) 5.13 (s, 1H) 6.12 (s, 1H) 7.41-7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.46-7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) 7.66 (s, 1H).

5 **(R)-N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolin-2-il)metanosulfonamida P7 y (S)-N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolin-2-il)metanosulfonamida P8**

Se llevó a cabo una purificación mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO_2 , EtOH con un 0.2% de $i\text{PrNH}_2$) lo que proporcionó ambos enantiómeros relativos:

10

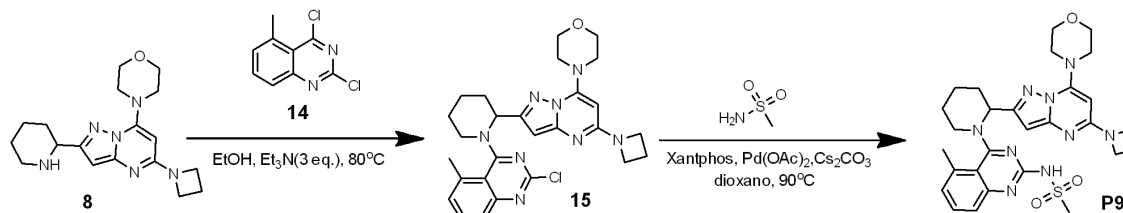


$m/z = 578 (M+H)^+$.

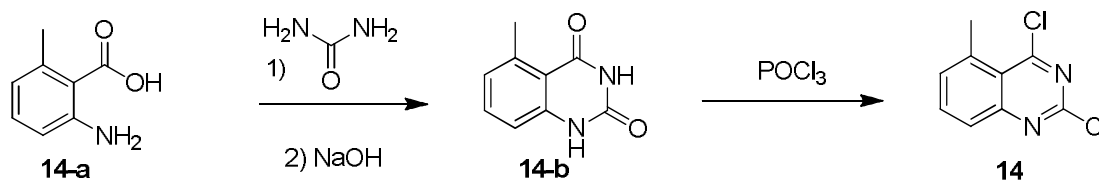
$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.89 (m, 4H) 1.90 (m, 1H) 2.31 (s, 3 H) 2.40 (m, 2 H) 2.51 (m, 1H) 3.20 (s, 3H) 3.50 (m, 3H) 3.68 (m, 1H) 3.89 (m, 4H) 4.13 (m, 4H) 4.62 (a, 1H) 5.13 (s, 1H) 6.12 (s, 1H) 7.41-7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.46-7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) 7.66 (s, 1H).

15

Síntesis de N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolin-2-il)metanosulfonamida P9



Síntesis de 2,4-dicloro-5-metilquinazolina 14



20

Etapas 1: síntesis de 5-metilquinazolino-2,4(1H,3H)-diona 14-b

Se calentaron el ácido 2-amino-6-metilbenzoico **14-a** (10 g, 66.15 mmol) y la urea (39.73 g, 661.54 mmol) a 160 °C y se agitó durante 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 100 °C y se añadieron 40 mL de H_2O . La suspensión obtenida se dejó en agitación durante 10 min y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en una solución 0.2 M acuosa de hidróxido de sodio (100 mL). La solución se calentó a 100 °C durante 5 min, lo que provocó que se formara un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, la solución se neutralizó hasta $\text{pH} = 7$ con HCl concentrado y el sólido blanco se separó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, se purificó disgregándolo en acetato de etilo caliente (100 mL) y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El filtrado se recogió y se secó al vacío para generar el intermedio **14-b** (6.4 g, rendimiento: 49%).

25

30

$m/z = 177 (M+H)^+$.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 6.93 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=8.14$ Hz, 1 H) 7.44 (t, $J=7.81$ Hz, 1 H) 10.99 (s, 1 H) 11.03 (s a, 1 H)

Etapa 2: síntesis de 2,4-dicloro-5-metilquinazolina **14**

Una mezcla del intermedio **14-b** (1 g, 5.68 mmol), dietilanilina (2.267 mL, 14.19 mmol) en POCl₃ (5 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se vertió con cuidado sobre hielo triturado. La mezcla se neutralizó hasta pH = 7 con NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para generar el intermedio **14** (950 g, rendimiento: 68%).

$m/z = 214$ (M+H)⁺.

Etapa 3: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **15**

Una mezcla del intermedio **8** (500 mg, 1.46 mmol), el intermedio **14** (933.13 mg, 4.38 mmol) y trietilamina (443.21 mg, 4.38 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se recogió. El sólido se lavó con etanol enfriado (2 x 5 mL) para generar el compuesto **15** deseado (400 mg, 48%).

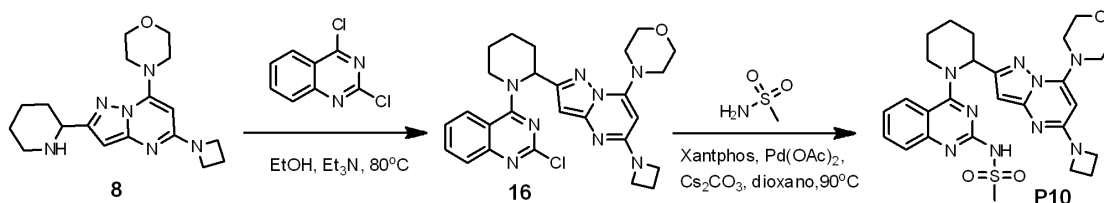
$m/z = 520$ (M+H)⁺.

Etapa 4: síntesis de N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolin-2-il)metanosulfonamida **P9**

A una mezcla del compuesto **15** (200 mg, 0.385 mmol), metanosulfonamida (73.24 mg, 0.77 mmol), xantphos (23.15 mg, 0.04 mmol) y Cs₂CO₃ (250.88 mg, 0.77 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 1.5 h con microondas. La mezcla se filtró. El precipitado se trató con MeOH y se filtró. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó y el pH de las fracciones que contenían el producto se ajustó a 7~8 con NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se evaporó al vacío. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 mL). La fase orgánica se concentró al vacío para generar el compuesto **P9** (105 mg, rendimiento: 45%).

$m/z = 578$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55-1.85 (m, 4 H) 2.10-2.62 (m, 5 H) 2.69-2.85 (m, 5 H) 3.35 (s, 3 H) 3.59-3.86 (m, 8 H) 4.07-4.17 (m, 4 H) 5.21 (s, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.17-7.23 (m, 2 H) 7.55-7.58 (m, 1 H).

Síntesis de N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-quinazolin-2-il)metanosulfonamida **P10****Etapa 1: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P16****

La mezcla del intermedio **8** (250 mg, 0.73 mmol, 1 eq.), 2,4-dicloroquinazolina (290 mg, 1.46 mmol, 2 eq.) y trietilamina (221 mg, 2.19 mmol, 3 eq.) en etanol (20 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (50% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener **16** con una pureza de un 75%. Después de cristalizar en EtOAc y éter de petróleo, se obtuvo el intermedio del título **16** como un sólido blanco (160 mg, 43.42%).

$m/z = 506$ (M+H)⁺.

¹HRMN (CDCl₃ 400MHz) δ ppm 1.72-1.84 (m, 4H) 2.03 (m, 1H) 2.38-2.50 (m, 3H) 3.47-3.52 (m, 3H) 3.61-3.68 (m, 2H) 3.84-3.93 (m, 4H) 4.12-4.15 (t, J = 7.4Hz, 4H) 4.41-4.45 (d, J=12.80 Hz, 1H) 5.11(s, 1H) 5.96 (s a, 1H) 6.15 (s, 1H) 7.29-7.33 (m, 1H) 7.66-7.70 (m, 1H) 7.78-7.80 (d, J = 8.5Hz, 1H) 7.98-8.00 (d, J = 8.3Hz, 1H).

Etapa 2: síntesis de N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)quinazolin-2-il)metanosulfonamida **P10**

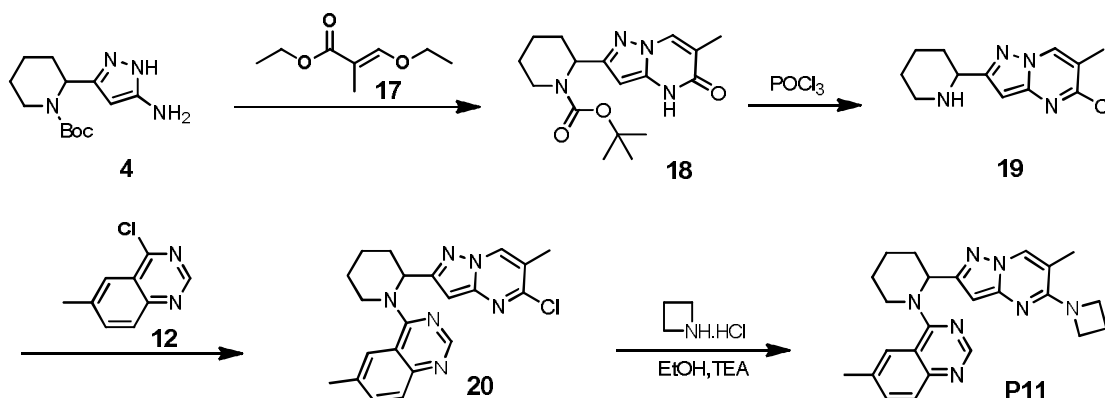
Una mezcla del intermedio **16** (60 mg, 119 μmol, 1 eq.), metanosulfonamida (34 mg, 357 μmol, 3 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (14 mg, 0.2 eq.), acetato de paladio (II) (5.3 mg, 0.2 eq.) y carbonato de cesio (116 mg, 357 μmol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 110 °C durante 18 h en N₂. La mezcla de reacción se

diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC y las fracciones se liofilizaron. El sólido se trató con SAX-SPE para obtener el compuesto **P10** como un sólido amarillo (24 mg, 34%).

$m/z = 564 (M+H)^+$.

- 5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1.89 (a, 4H) 2.22 (m, 1H) 2.58 (m, 3H) 3.08 (s, 3H) 3.59 (a, 1H) 3.89 (d, 4H) 3.91 (m, 4H) 4.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H) 4.62 (a, 1H) 5.27 (s, 1H) 6.29 (s, 1H) 6.33 (a, 1H) 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 7.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H) 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina **P11**



10 Etapa 1: síntesis de 2-(6-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **18**

El intermedio **4** (5.00 g, 18.08 mmol) se disolvió en DMF seca (112 mL), a continuación se añadieron Cs_2CO_3 (9.00 g, 27.62 mmol) y (*E*)-3-etoxi-2-metilacrilato de etilo **17** (4.30 g, 27.18 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 3 días. Se evaporó la DMF y el aceite marrón oscuro se vertió sobre agua helada. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, el producto se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0% hasta un 10% de MeOH y diclorometano. Después de evaporar las fracciones de interés, los autores obtuvieron el intermedio **18** como un sólido amarillo (1100 mg, 18%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 - 1.71 (m, 13 H) 1.73 - 1.88 (m, 1 H) 2.09 (d, $J = 1.10$ Hz, 3 H) 2.32 (d, $J = 13.64$ Hz, 1 H) 2.70 - 2.92 (m, 1 H) 3.93 - 4.13 (m, 1 H) 5.35 - 5.54 (m, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 10.56 - 10.76 (m, 1 H)

20 $m/z = 333.20 (M+H)^+$

Etapa 2: síntesis de 5-cloro-6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina **19**

Se añadió POCl_3 (6.15 mL, 66.19 mmol) al intermedio **18** (1100 mg, 3.31 mmol) a la temperatura ambiente y a continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó el POCl_3 . El residuo se coevaporó 3 veces con tolueno para obtener el intermedio **19** como una espuma marrón que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

$m/z = 250.96 (M+H)^+$

Etapa 3: síntesis de 4-(6-metil-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)morfolina **20**

Se disolvieron en el intermedio **19** (150 mg, 0.30 mmol) crudo y 4-cloro-6-metilquinazolina **12** (107 mg, 0.60 mmol) en 2-metoxietanol (3.79 mL) y a continuación, se añadió diisopropiltilamina (619 μL , 3.59 mmol). La solución se calentó a 100 °C durante toda la noche. Se detuvo el calentamiento y la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió morfolina (1.035 mL, 11.97 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 3 h. A continuación, se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un 2.5% (MeOH/NH_3) y diclorometano. El aceite obtenido se recrystalizó en éter diisopropílico. Los cristales blanquecinos formados se filtraron para obtener el intermedio **20** (52 mg, 38%).

35 $m/z = 444.25 (M+H)^+$

PF = 180.64 °C

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.57 - 1.80 (m, 4 H) 1.92 - 2.08 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.34 - 2.46 (m, 4 H) 3.20 - 3.28 (m, 4 H) 3.45 (t a, $J = 11.20$, 11.20 Hz, 1 H) 3.67 - 3.83 (m, 4 H) 4.21 (d a, $J = 13.90$ Hz, 1 H) 5.85 (s a, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.64 (d a, $J = 8.40$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J = 8.58$ Hz, 1 H) 7.83 (s a, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H)

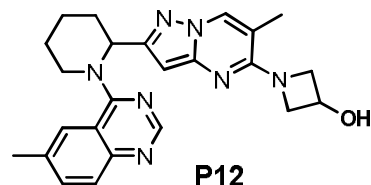
Etapa 4: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina **P11**

Se calentó una solución del intermedio **20** (145 mg, 0.37 mmol), clorhidrato de azetidina (69 mg, 0.74 mmol) y éter diisopropilético (191 μ L, 1.11 mmol) en EtOH (10 mL) a 65 °C durante 3.5 h. Se evaporó todo el disolvente y el sólido húmedo amarillo se calentó a reflujo en acetonitrilo. El sólido insoluble restante se separó por filtración cuando estaba caliente y el filtrado se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche. Los cristales se separaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo. El producto se recrystalizó de nuevo en MeOH y acetonitrilo. Los cristales blancos se filtraron y se lavaron con acetonitrilo para obtener el producto del título **P11** (72 mg, 47%).

m/z = 414.12 (M+H)⁺

PF = 205.49 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 - 1.79 (m, 4 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.15 (d, J =0.88 Hz, 3 H) 2.27 (cuin, J =7.59 Hz, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 5 H) 5.77 - 5.84 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 7.63 (dd, J =8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.71 (d, J =8.58 Hz, 1 H) 7.82 (s a, 1 H) 8.40 - 8.45 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H)

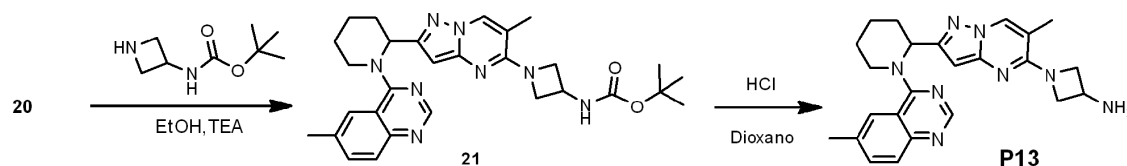
Síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ol **P12**

Se preparó el compuesto **P12** de la misma manera que el compuesto **P11** utilizando el intermedio **20** y azetidín-3-ol como materiales de partida.

m/z = 430.12 (M+H)⁺

PF = 233.08 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 1.80 (m, 4 H) 1.87 - 2.03 (m, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 2.31 - 2.40 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.38 - 3.50 (m, 1 H) 3.93 (dd, J =9.13, 4.73 Hz, 2 H) 4.16 - 4.28 (m, 1 H) 4.32 - 4.44 (m, 2 H) 4.46 - 4.59 (m, 1 H) 5.61 - 5.71 (m, 1 H) 5.76 - 5.84 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 1 H) 7.67 - 7.75 (m, 1 H) 7.83 (s a, 1 H) 8.45 (s a, 1 H) 8.56 (s, 1 H)

Síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-amina **P13****Etapa 1: síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ilcarbamato de *tert*-butilo **21****

Se preparó el intermedio **21** de la misma manera que el compuesto **P11** utilizando el intermedio **20** y azetidín-3-ilcarbamato de *tert*-butilo como materiales de partida.

m/z = 529.25 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 1.67 - 1.89 (m, 4 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 2.15 (d, J =0.88 Hz, 3 H) 2.41 - 2.46 (m, 4 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 4.02 - 4.11 (m, 2 H) 4.27 - 4.37 (m, 1 H) 4.37 - 4.46 (m, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 6.22 - 6.35 (m, 1 H) 7.10 - 7.30 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 7.97 (s a, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)

Etapa 2: síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-amina **P13**

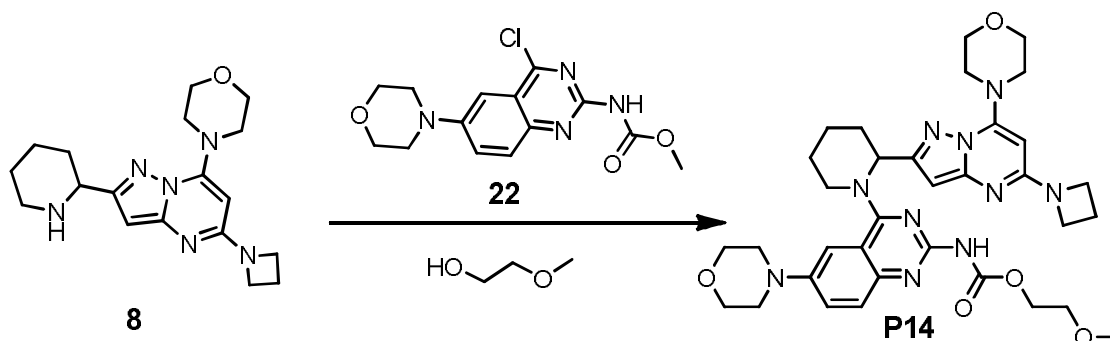
Una solución del intermedio **21** (215 mg, 0.39 mmol) y una solución 4 M de HCl en dioxano (6 mL, 24 mmol) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el dioxano y el crudo se purificó mediante cromatografía en

columna eluyendo con un gradiente desde un 0.5% hasta un 10% (MeOH/NH₃) y diclorometano. Después de evaporar el disolvente, los autores obtuvieron el compuesto **P13** como un sólido blanco (18 mg, 10%).

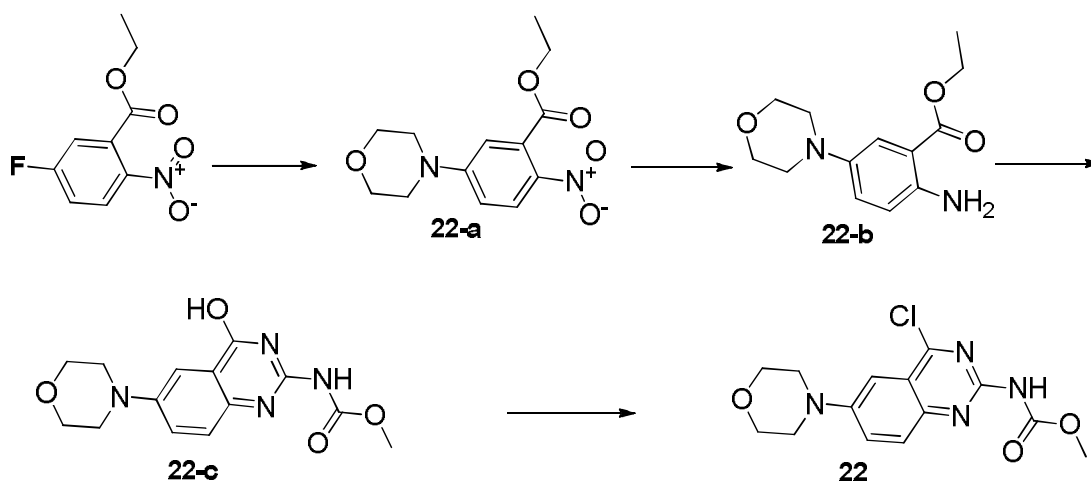
$m/z = 429.20$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.57 - 1.75 (m, 4 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.11 - 2.20 (m, 3 H) 2.31 - 2.40 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.70 - 3.89 (m, 3 H) 4.16 - 4.27 (m, 1 H) 4.29 - 4.39 (m, 2 H) 5.76 - 5.84 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 7.63 (dd, *J*=8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.71 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.42 - 8.46 (m, 1 H) 8.55 (s, 1 H).

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-morfolinoquinazolin-2-ilcarbamato de 2-metoxietilo P14



Síntesis de (4-cloro-6-morfolinoquinazolin-2-il)carbamato de metilo 22



Etapas 1: síntesis de 5-morfolino-2-nitrobenzoato de etilo 22-a

Se disolvió 5-fluoro-2-nitrobenzoato de etilo (5 g, 23.46 mmol) en DMF (150 mL) y a continuación, se añadió morfolina (6.13 g, 70.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se redisolvió en diclorometano, se lavó con una solución 1 M de HCl, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para generar el intermedio **22-a**.

Etapas 2: síntesis de 2-amino-5-morfolinobenzoato de etilo 22-b

Se disolvió 5-morfolino-2-nitrobenzoato de etilo **22-a** (6.574 g, 23.46 mmol) en una mezcla de EtOH (150 mL) y THF (250 mL), a continuación se añadió Pd/C (10%) (2.496 g, 2.35 mmol) la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre dicalite y el filtrado se evaporó a sequedad para generar el intermedio **22-b** deseado como un sólido marrón (6.24 g, cuantitativo).

Etapas 3: síntesis de 4-hidroxi-6-morfolinoquinazolin-2-ilcarbamato de metilo 22-c

Se disolvieron 2-amino-5-morfolinobenzoato de etilo **22-b** (6.24 g, 24.93 mmol), 1,3-bis(metoxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (5.91 g, 28.67 mmol) y ácido acético (7.14 mL, 124.65 mmol) en 100 mL de MeOH y se agitó durante toda la noche a 75 °C. Se añadió más ácido acético (1 mL, 17.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 días. Se ajustó el pH a 5 con ácido acético. Los componentes volátiles se evaporaron a sequedad. A continuación, el residuo se redisolvió en 15 mL de MeOH y se añadieron 100 mL de agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico para generar el intermedio del título **22-c** como un sólido marrón (5.28 g, 70%).

Etapa 4: síntesis de 4-cloro-6-morfolinoquinazolin-2-ilcarbamato de metilo **22**

Se suspendió (4-hidroxi-6-morfolinoquinazolin-2-il)carbamato de metilo **22-c** (1.00 g, 3.29 mmol) en acetonitrilo seco (12.38 mL), a continuación se añadió POCl₃ (1.15 mL, 12.4 mmol) a la temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se evaporó la mezcla a sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno. El crudo se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio en agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó con éter diisopropílico. El sólido se separó por filtración para obtener el intermedio del título **22** como un sólido marrón oscuro.

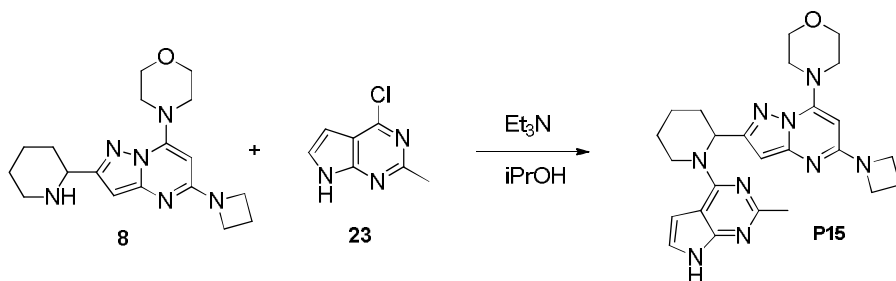
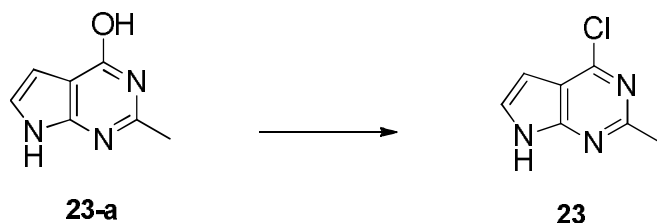
$m/z = 323.15$ (M+H)⁺

Etapa 5: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-morfolinoquinazolin-2-ilcarbamato de 2-metoxietilo **P14**

Se calentó una solución del intermedio **8** (80 mg, 0.23 mmol), (4-cloro-6-morfolinoquinazolin-2-il)carbamato de metilo **22** (152 mg, 0.23 mmol) y diisopropilamina (117 µL, 0.68 mmol) en 2-metoxietanol (1.79 mL) a 100 °C durante toda la noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0.5% hasta un 10% de MeOH en DCM. Después de evaporar el disolvente, los autores obtuvieron un aceite que se purificó con éter diisopropílico y la suspensión se sonicó durante 5 min. El sólido se filtró y se lavó con algo de éter diisopropílico para obtener el compuesto del título **P14** como un polvo marrón (38 mg, 24%).

$m/z = 673.34$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 - 1.80 (m, 4 H) 1.93 - 2.06 (m, 1 H) 2.24 - 2.40 (m, 3 H) 2.95 - 3.11 (m, 4 H) 3.28 (s, 3 H) 3.30 - 3.34 (m, 1 H) 3.42 - 3.59 (m, 6 H) 3.64 - 3.75 (m, 8 H) 4.01 (t, *J*=7.37 Hz, 4 H) 4.14 - 4.22 (m, 2 H) 4.22 - 4.32 (m, 1 H) 5.33 (s, 1 H) 5.70 - 5.81 (m, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 7.17 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=9.68, 2.64 Hz, 1 H) 9.83 (s a, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P15****Síntesis de 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **23****

Se disolvió 2-metil-3H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7H)-ona **23-a** (10.54 g, 70.6 mmol) en tolueno (20 mL) en una atmósfera inerte. Se añadieron gota a gota DIPEA (24 mL, 141 mmol, 2 eq.) y POCl₃ (19.5 mL, 212 mmol, 3 eq.) a 70 °C y la mezcla se calentó a continuación hasta 106 °C. Después de 16 h, la solución se concentró al vacío, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron al vacío para generar un aceite gris que se suspendió en agua/heptanos para obtener el intermedio **23** (5.9 g, 50%) como un sólido blanco.

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P15**

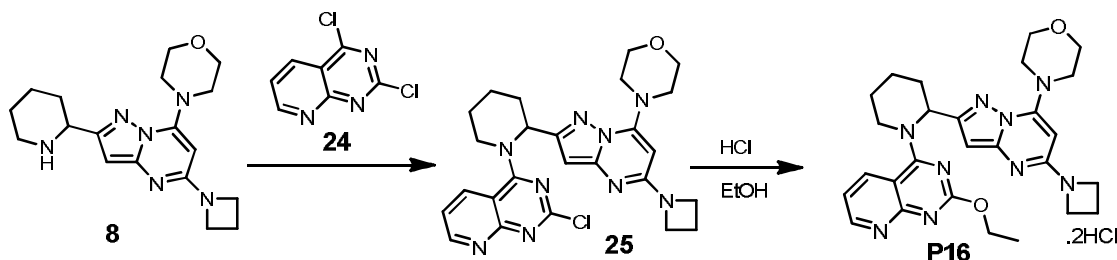
A una solución del intermedio **8** (100 mg, 0.28 mmol) en isopropanol (3 mL) se añadió el intermedio **23** (47 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) y Et₃N (0.118 mL, 0.84 mmol, 3 eq.) en un tubo resistente a la presión sellado. La solución se

calentó hasta 140 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC prep. para generar el compuesto del título **P15** (36 mg, 27%).

$m/z = 474 (M+H)^+$

1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.52 - 1.58 (m, 1 H) 1.58 - 1.69 (m, 2 H) 1.73 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 1.91 (s a, 1 H) 2.24 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 3.27 (t, $J=12.03$ Hz, 1 H) 3.47 (s a, 4 H) 3.58 - 3.68 (m, 4 H) 3.97 (t, $J=7.34$ Hz, 4 H) 4.61 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 6.21 (s a, 1 H) 6.42 (s a, 1 H) 6.98 (s a, 1 H) 11.17 (s a, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-etoxipirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina **P16**



Etap 1: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-cloropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina **25**

El intermedio **8** (200 g, 0.584 mmol) se disolvió en etanol (10 mL), y a continuación se añadieron 2,4-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidina **24** (117 mg, 0.58 mmol) y trietilamina (177 mg, 1.75 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12 h. Se evaporó el disolvente. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo 1/10). El residuo resultante se liofilizó para generar un sólido blanco (78.3 mg, 27%).

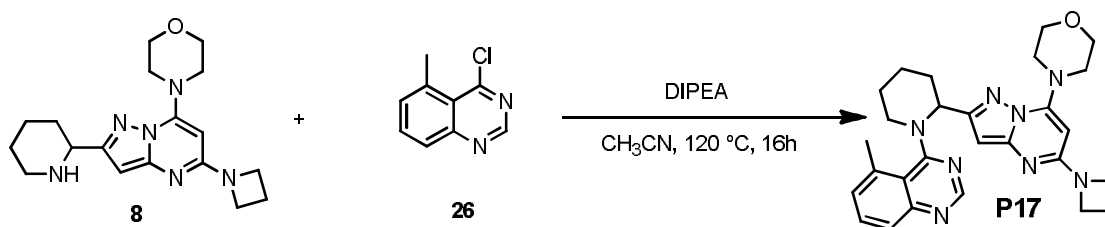
Etap 2: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-etoxipirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina **P16**

A una solución del intermedio **25** (67 mg, 0.13 mmol) en EtOH (10 mL) se añadieron 100 μ L de HCl·iPrOH (6 N) y la solución se calentó a 40 °C durante 16 h. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0% hasta un 10% de MeOH en DCM. Después de evaporar, se obtuvo el compuesto del título **P16** (20 mg, 25%).

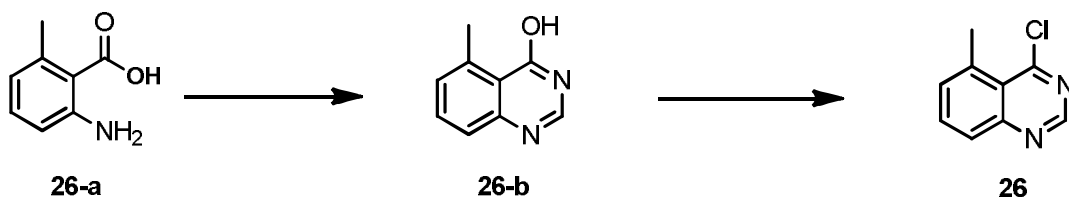
$m/z = 516 (M+H)^+$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.71 (s a, 4 H) 1.92 - 2.11 (m, 1 H) 2.23 - 2.39 (m, 3 H) 3.40 - 3.58 (m, 5 H) 3.61 - 3.74 (m, 4 H) 4.01 (t, $J=7.37$ Hz, 4 H) 4.20 (d a, $J=13.90$ Hz, 1 H) 4.40 (c, $J=7.00$ Hz, 2 H) 5.28 (s, 1 H) 5.79 - 5.88 (m, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 7.19 (dd, $J=8.58, 4.40$ Hz, 1 H) 8.38 (dd, $J=8.14, 1.54$ Hz, 1 H) 8.76 - 8.82 (m, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina **P17**



Síntesis de 4-cloro-5-metilquinazolina **26**



Etapas 1: síntesis de 5-metilquinazolin-4-ol 26-b

- 5 Se disolvió el ácido 2-amino-6-metilbenzoico **26-a** (4 g, 26 mmol) en 10 mL de formamida y la solución se calentó hasta 120 °C. Después de 4 h, se añadió agua y el sólido se separó por filtración. El sólido se lavó adicionalmente con agua y se secó en el horno para generar el intermedio **26-b** (3.25 g, 77%).

$m/z = 160 (M+H)^+$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.77 (s, 3 H) 7.25 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.62 (t, $J=7.90$ Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 11.89 (s a, 1 H)

Etapas 2: síntesis de 4-cloro-5-metilquinazolina 26

- 10 A una solución del intermedio **26-b** (100 mg, 0.62 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió DIPEA (0.23 mL, 1.88 mmol, 3 eq.). La solución resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió $POCl_3$ gota a gota a la solución. Después de 16 h, se concentró la solución al vacío para generar el intermedio **26**.

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P17

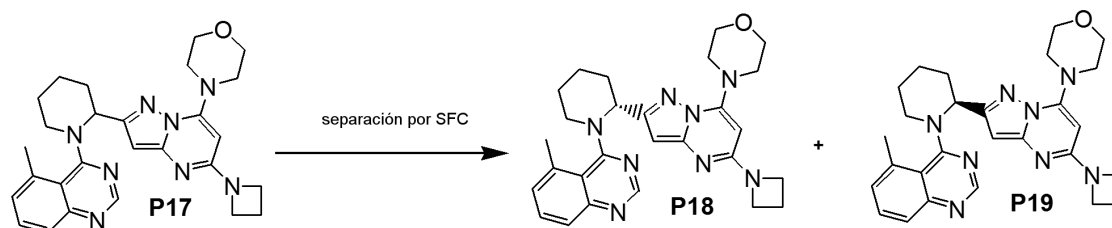
- 15 A una solución del intermedio **8** (230 mg, 0.67 mmol) en CH_3CN (10 mL) en un tubo sellado se añadieron DIPEA (2.3 mL, 13.4 mmol, 20 eq.) y 4-cloro-5-metilquinazolina **26** (120 mg, 0.67 mmol, 1 eq.). La solución se calentó a 120 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y el crudo se purificó mediante HPLC prep. para generar el compuesto **P17** (28 mg, 9%).

$m/z = 485 (M+H)^+$

- 20 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.54 - 1.86 (m, 4 H) 2.08 - 2.13 (m, 2 H) 2.28 - 2.33 (m, 2 H) 2.86 (s, 3 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 3.39 - 3.44 (m, 2 H) 3.49 - 3.54 (m, 2 H) 3.62 - 3.69 (m, 4 H) 4.00 (t, $J=7.41$ Hz, 4 H) 5.31 (s, 1 H) 5.75 (t, $J=4.40$ Hz, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 7.37 (d, $J=6.90$ Hz, 1 H) 7.60 - 7.63 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 8.53 (s, 1 H)

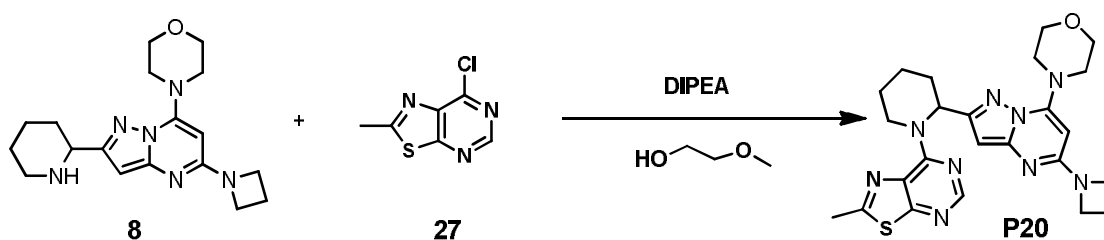
- 25 **Síntesis de (R)-4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P18 y (S)-4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P19**

Se llevó a cabo una purificación mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO_2 , EtOH con un 0.2% de $iPrNH_2$) lo que proporcionó ambos enantiómeros relativos:

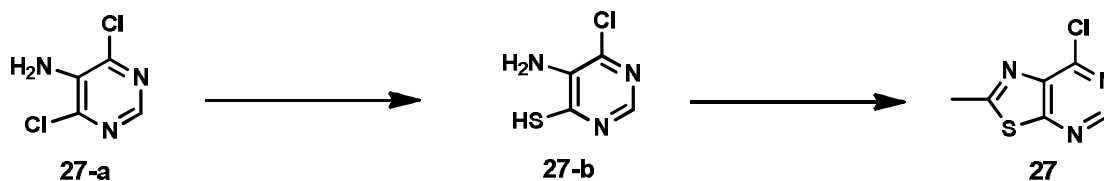


P18: $[\alpha]_D^{20} = +210.64^\circ$ (589 nm, $c = 0.3855\%$ p/v, DMF, 20 °C)

- 30 **Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P20**



Síntesis de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-*d*]pirimidina 27



Etapa 1: síntesis de 5-amino-6-cloropirimidino-4-tiol 27-b

- 5 A una solución de sulfanilo de sodio hidratado (2.48 g, 33.54 mmol) en agua (6 mL) se añadieron MeOH (50 mL) y 4,6-dicloropirimidin-5-amina **27-a** (5 g, 30.49 mmol). La mezcla resultante se agitó a refluxo durante una hora a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se secó al vacío para generar el intermedio **27-b** (3.63 g, 74%).

$m/z = 161 (M+H)^+$

Etapa 2: síntesis de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-*d*]pirimidina 27

Una solución de 5-amino-6-cloropirimidino-4-tiol **27-b** (4.7 g, 29.1 mmol) en ortoacetato de trietilo (150 mL) se agitó a 150 °C durante una hora. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y a continuación, se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en éter diisopropílico con algo de acetonitrilo. Se recogió precipitado por filtración y se secó al vacío para generar el intermedio **27** (0.9 g, 4.85 mmol).

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-metiltiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina P20

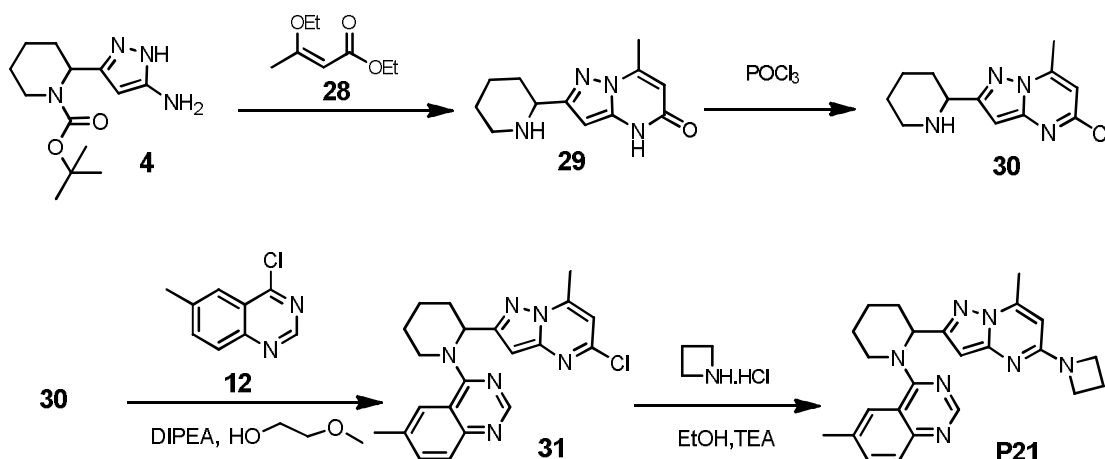
- Una solución del intermedio **8** (378.9 mg, 1 mmol), 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-*d*]pirimidina **27** (185.6 mg, 1 mmol), la base de Hunig (0.7 mL, 4.22 mmol) y 2-metoxietanol (10 mL) se agitó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Se evaporaron las fracciones correspondientes. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico y un 10% de acetonitrilo. Los cristales blancos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para generar el compuesto **P20** (163 mg, 33%).

$m/z = 491.62 (M+H)^+$

25 mp: 229.8 °C

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.48 - 1.83 (m, 2 H), 1.91 - 2.06 (m, 1 H), 2.29 (quin, $J=7.5$ Hz, 1 H), 2.39 (d, $J=13.7$ Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 3.21 (m, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 4 H), 3.56 - 3.70 (m, 4 H), 3.98 (t, $J=7.5$ Hz, 4 H), 5.16 - 5.30 (m, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina P21



Etap 1: síntesis de 7-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)ona 29

Se añadieron el (Z)-3-etoxibut-2-enoato de etilo **28** (33 g, 208.60 mmol) y Cs_2CO_3 (54 g, 165.74 mmol) a una solución del intermedio **4** (30 g, 112.64 mmol) en DMF (180 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se lavó con salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter isopropílico (200 mL) y a continuación se secó (al vacío, 45 °C, 1 h) para generar el intermedio **29** (25 g, 65.37%).

$m/z = 233 \text{ (M+H)}^+$

Etap 2: síntesis de 5-cloro-7-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina 30

Se agitó una mezcla del intermedio **29** (22.5 g, 67.69 mmol) en POCl_3 (377.5 g) a 100 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió acetonitrilo (200 mL). La mezcla se neutralizó con NH_3 (7 M en metanol) hasta un pH = 8. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1) para generar el intermedio **30** (13.97 g, 80.47%).

$m/z = 251 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.52 - 1.73 (m, 4 H) 1.76 - 1.86 (m, 1 H) 1.99 - 2.02 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 2.83-2.88 (m, 1 H) 3.15-3.18 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.14-4.17 (dd, $J_1=10.8$, $J_2=2.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H)

Etap 3: síntesis de 4-(2-(5-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina 31

Se agitó una solución del intermedio **30** (501.5 mg, 2 mmol), 4-cloro-6-metilquinazolina **12** (535.9 mg, 3 mmol) y metoxietanol (5 mL) a 120 °C durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó dos veces con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó con sílice con diclorometano/metanol- NH_3 98/2. Las fracciones correspondientes se evaporaron y el residuo se cristalizó en éter diisopropílico con un 10% de acetonitrilo. El precipitado verdoso se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el intermedio **31** (645 mg, 82%).

$m/z = 392.9 \text{ (M+H)}^+$

mp: 154.2 °C

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.62 - 1.81 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.69 (s, 2 H), 4.16 (s a, 1 H), 5.95 (s a, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.63 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.79 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina P21

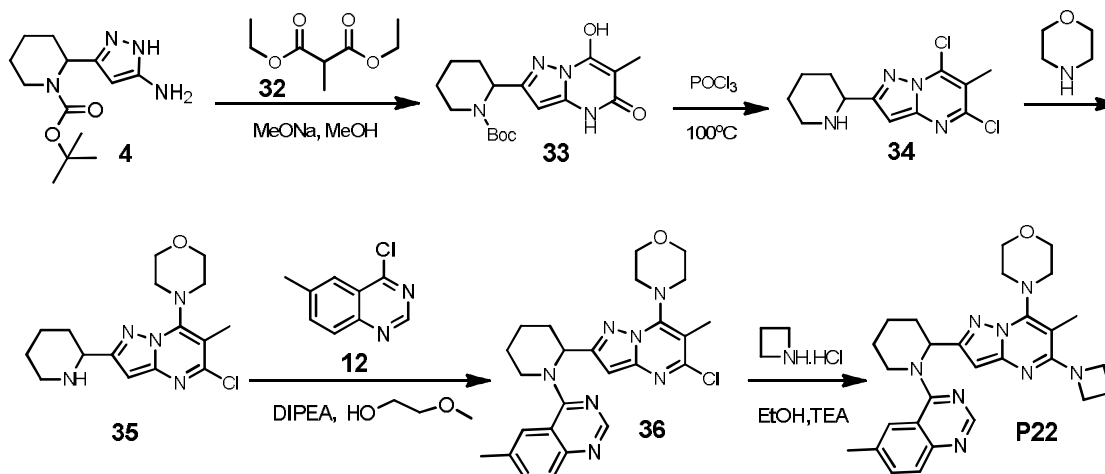
Se agitó una solución del intermedio **31** (196.45 mg, 0.5 mmol), clorhidrato de azetidina (93.56 mg, 1 mmol), la base de Hunig (0.26 mL, 1.5 mmol) y etanol (5 mL) a 60 °C durante el fin de semana. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó con agua y se agitó durante una hora. El precipitado se separó por filtración y se recristalizó en acetonitrilo. Los cristales blancos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para generar el compuesto **P21** (175 mg, 84%).

$m/z = 413.5 \text{ (M+H)}^+$

mp: 192.43 °C

^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.58 - 1.78 (m, 4 H), 1.90 - 2.05 (m, 1 H), 2.25 - 2.39 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 4.03 (t, $J=7.5$ Hz, 4 H), 5.80 (s a, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 6.12 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H)

5 **Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-6-metil-7-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina P22**



Etapas 1: síntesis de 2-(7-hidroxi-6-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo 33

10 Se añadió metanolato de sodio (50 mL; 93.87 mmol) recién preparado a una solución del intermedio **4** (5 g, 18.77 mmol) y 2-metilmalonato de dietilo **32** (3.93 g, 22.53 mmol) en metanol (50 mL). La solución se calentó a reflujo durante 15 h. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua al residuo, el pH de la solución se ajustó a 4-5 añadiendo ácido acético. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el intermedio **33** crudo (8.5 g, rendimiento: 91%).

15 $m/z = 349$ ($M+H$) $^+$

Etapas 2: 5,7-dicloro-6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina 34

20 Se añadió tricloruro de fósforo (30 mL) al intermedio **33** (6.5 g, 18.66 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CH_3CN (30 mL). Se ajustó el pH de la solución a 7 añadiendo una solución de amoníaco en metanol. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20/1 (solución de amoníaco al 0.5% en metanol)). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo. El sólido se secó al vacío para generar el intermedio **34** (1.12 g, 21%).

$m/z = 286$ ($M+H$) $^+$

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.22-1.25 (m, 1 H) 1.65-1.68 (m, 2 H) 2.04 - 2.08 (m, 1 H) 2.24 - 2.28 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 3.08 (s a, 1 H) 3.57 (s a, 1 H) 3.69 - 3.80 (m, 1 H) 4.48 (s a, 1 H) 7.21 (s, 1 H).

Etapas 3: síntesis de 5-cloro-6-metil-7-(piperidin-1-il)-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina 35

30 Se agitó una solución del intermedio **34** (1120 mg, 3.93 mmol), morfolina (377 mg, 4.32 mmol), la base de Hunig (1.35 mL, 7.85 mmol) en etanol (25 mL) a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se cristalizó en éter diisopropílico con aproximadamente un 50% de acetonitrilo. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron al vacío para generar el intermedio **35** (1060 mg, 80%).

$m/z = 335.8$ ($M+H$) $^+$

Etapas 4: 4-(2-(5-cloro-6-metil-7-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina 36

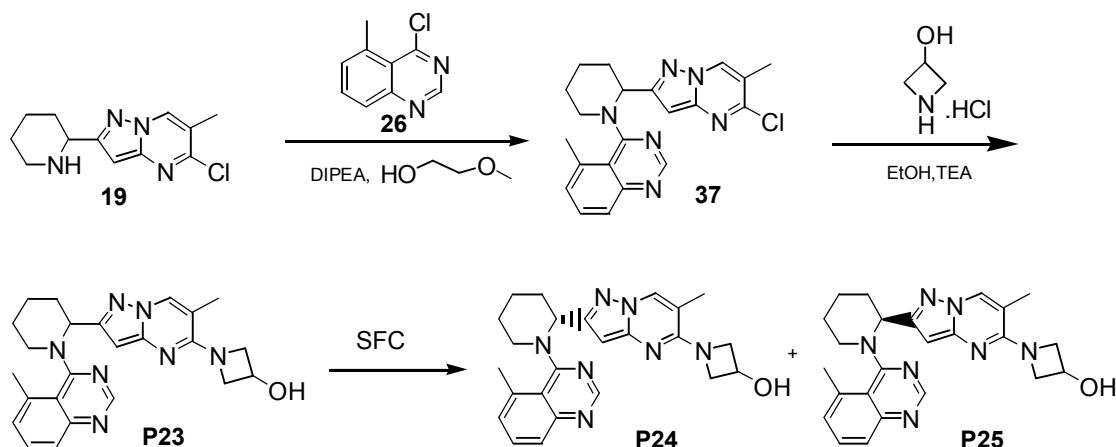
35 Una solución del intermedio **35** (1060 mg, 3.16 mmol), 4-cloro-6-metilquinazolina **12** (845.7 mg, 4.73 mmol), la base de Hunig (1.1 mL, 6.32 mmol) y 2-metoxietanol (20 mL) se agitó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se evaporó, se añadió agua al residuo y se extrajo con diclorometano 3 veces. La fase orgánica combinada se secó sucesivamente con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 98/2 como eluyente. Las fracciones correspondientes se evaporaron para generar el intermedio **36** (1400 mg, 92%).

Etapas 5: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-6-metil-7-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-metilquinazolina **P22**

Se preparó el compuesto **P22** de la misma manera que el compuesto **P21** utilizando el intermedio **36** como material de partida.

5 $m/z = 498.6$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 - 1.87 (m, 4 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.07 (s, 3 H) 2.24 (quin, *J*=7.57 Hz, 2 H) 2.34 - 2.40 (m, 1 H) 2.42 - 2.46 (m, 3 H) 3.34 - 3.40 (m, 4 H) 3.49 (br ddd, *J*=13.62, 10.60, 3.63 Hz, 1 H) 3.64 - 3.71 (m, 4 H) 4.10 (t, *J*=7.67 Hz, 4 H) 4.19 (br d, *J*=14.13 Hz, 1 H) 5.81 - 5.88 (m, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 7.59 (dd, *J*=8.48, 1.61 Hz, 1 H) 7.65 - 7.73 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H)

10 Síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-ol **P23**

P24: $[\alpha]_D^{20} = +251.32^\circ$ (589 nm, *c* = 0.3975% p/v, DMF, 20 °C)

P25: $[\alpha]_D^{20} = -264.8^\circ$ (589 nm, *c* = 0.375% p/v, DMF, 20 °C)

Etapas 1: síntesis de 4-(2-(5-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolina **37**

15 Se disolvió el intermedio **19** (500 mg, 1.72 mmol) en 2-metoxietanol (30 mL). Se añadieron DIPEA (0.89 mL, 5.17 mmol, 3 eq.) y 4-cloro-5-metilquinazolina **26** (324.26 mg, 1.72 mmol, 1 eq.) a la solución y se calentó hasta 80 °C. Después de agitar 16 h, la solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/(NH₃/MeOH) 7 N) para generar el intermedio **37** deseado (735 mg, 86%).

LCMS $m/z = 393$ (M+H)⁺

20 Etapas 2: síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-ol **P23**

El intermedio **37** (735 mg, 1.5 mmol) se disolvió en EtOH (50 mL). Se añadieron el clorhidrato de azetidin-3-ol (327 mg, 3 mmol, 2 eq.) y DIPEA (0.77 mL, 4.5 mmol, 3 eq.) y la solución se calentó a reflujo durante 16 h. A continuación, se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se añadió hielo y la solución se agitó durante 1 h. El sólido se separó por filtración y se secó en el horno para generar el compuesto **P23** (440 mg, 68%).

25 LCMS $m/z = 430$ (M+H)⁺

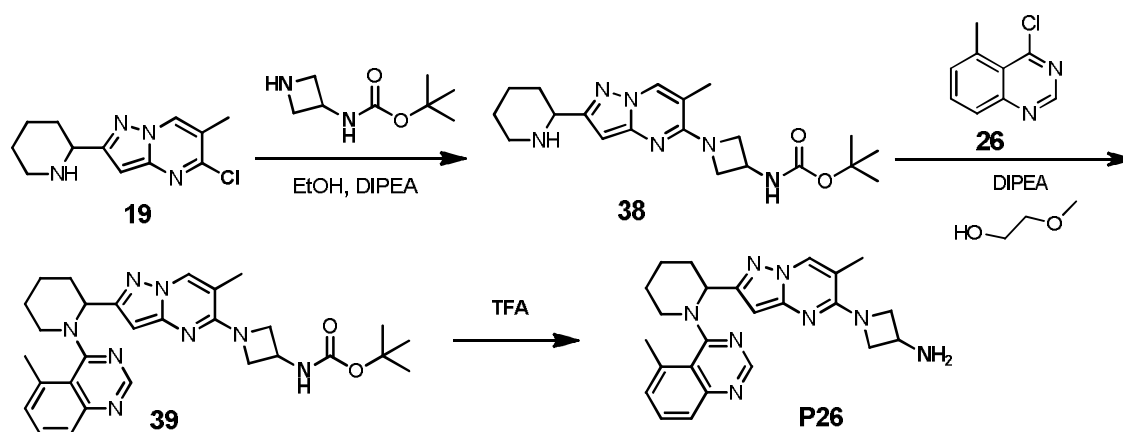
¹H RMN (400 MHz, 420 K, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 - 1.70 (m, 3 H) 1.76 - 1.89 (m, 1 H) 2.11 (d, *J*=1.21 Hz, 3 H) 2.13 - 2.31 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 3.42 - 3.60 (m, 2 H) 3.90 (dd, *J*=9.28, 4.84 Hz, 2 H) 4.34 (t, *J*=8.10 Hz, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 4.73 - 5.12 (m, 1 H) 5.47 - 5.58 (m, 1 H) 5.64 (s, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 1 H) 7.46 - 7.63 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H)

30 (*R*)-1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-ol **P24** y (*S*)-1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-ol **P25**

Estos dos enantiómeros se aislaron mediante separación SFC utilizando el compuesto **P23**.

Se llevó a cabo una purificación mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con un 0.2% de iPrNH₂) lo que proporcionó ambos enantiómeros relativos:

35 Síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-amina **P26**



Etapa 1: síntesis de 1-(6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **38**

Se calentó una solución del intermedio **19** (1300 mg, 5.185 mmol), azetidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1786 mg, 10.37 mmol) y la base de Hunig (2 mL, 11.606 mmol) en EtOH (30 mL) a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió dicalite y la mezcla se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna. La columna se eluyó con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de MeOH y un 90% de DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el residuo se recrystalizó en ACN. Después de la filtración, los autores obtuvieron un sólido cristalino blanco, este es una mezcla del intermedio del título **38** deseado y el reactivo de partida azetidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (2204 mg), que se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

$m/z = 387.26$ (M+H)⁺

Etapa 2: síntesis de 1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **39**

El crudo obtenido en la etapa 1, el intermedio **38** (250 mg, 0.647 mmol), 4-cloro-5-metilquinazolina **26** (182 mg, 0.97 mmol) y la base de Hunig (368 µL, 2.135 mmol) se mezclaron en 2-metoxietanol (4.36 mL) y se calentaron a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 5% de MeOH y un 95% de DCM. Todas las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener una espuma amarilla que tenía tan solo una pureza de un 52% (315 mg). El crudo se utilizó como tal en la etapa 3.

$m/z = 529.28$ (M+H)⁺

Etapa 3: 1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-amina **P26**

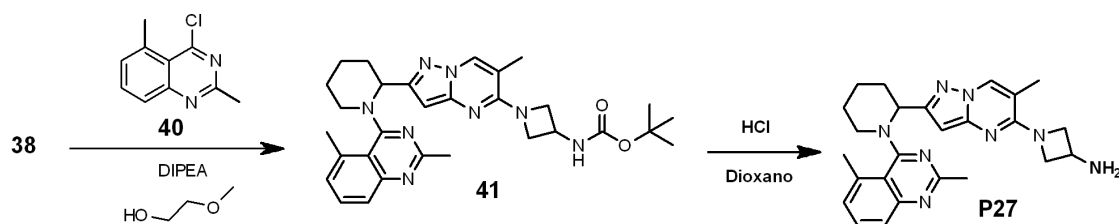
El crudo obtenido en la etapa 2 y el intermedio **39** (157 mg, 0.297 mmol) se disolvieron en DCM (1.9 mL). A continuación, se añadió TFA (227 µL, 2.97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se basificó con NH₃ 7 M en MeOH y se evaporaron todos los disolventes. El residuo se purificó con agua y el sólido formado se separó por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna. La columna se eluyó con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de (MeOH/NH₃) y un 90% de DCM. Todas las versiones puras se evaporaron para obtener el producto del título **P26** como un sólido blanco (76 mg, 59%).

$m/z = 429.30$ (M+H)⁺

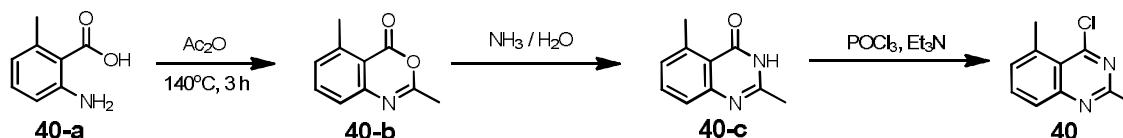
PF = 221.07°C

¹H RMN at 150°C (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 5.75 - 5.37 (m, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.60 - 3.37 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 - 1.32 (m, 6H)

Síntesis de 1-(2-(1-(2,5-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-amina **P27**



Síntesis de 4-cloro-2,5-dimetilquinazolina **40**



Etapa 1: síntesis de 2,5-dimetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona **40-b**

- 5 Una solución de ácido 2-amino-6-metilbenzoico **40-a** (20.0 g, 132 mmol) en anhídrido acético (100 mL) se agitó a 140 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener el intermedio del título **40** (20.0 g, 77.7%).

Etapa 2: síntesis de 2,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona **40-c**

- 10 Se calentó a reflujo una mezcla del intermedio **40-b** (20.0 g, 114 mmol) e hidróxido de amonio (50 mL) durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 25 °C. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. La masa retenida sobre el filtro se secó al vacío a 40 °C durante 1 h para generar el intermedio del título **40-c** (20 g, 90.5%).

Etapa 3: síntesis de 4-cloro-2,5-dimetilquinazolina **40**

- 15 Se añadió trietilamina (5.05 g, 49.9 mmol) a una mezcla del intermedio **40-c** (2.90 g, 16.7 mmol) en oxocloruro de fósforo (108 g, 709 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (50 mL) y la solución se añadió a agua hielo (50 g). La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (2 x 50 mL), una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% (2 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró al vacío para generar el intermedio **40** (1.91 g, 58.61%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.80 (s, 3 H) 3.00 (s, 3H) 7.41 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H).

- 20 Etapa 4: síntesis de (1-(2-(1-(2,5-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)carbamato de *tert*-butilo **41**

- 25 El intermedio **38** crudo (250 mg, 0.647 mmol), el intermedio **40** (190 mg, 0.97 mmol) y la base de Hunig (368 µL, 2.135 mmol) se mezclaron en 2-metoxietanol (4.36 mL) y se calentaron a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 5% de MeOH y un 95% de DCM. Todas las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener una espuma amarilla del intermedio **41** que tenía tan solo una pureza de un 55% (427 mg). El crudo se utilizó como tal en la etapa 5.

$m/z = 543.36 (M+H)^+$

- 30 Etapa 5: síntesis de 1-(2-(1-(2,5-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-amina **P27**

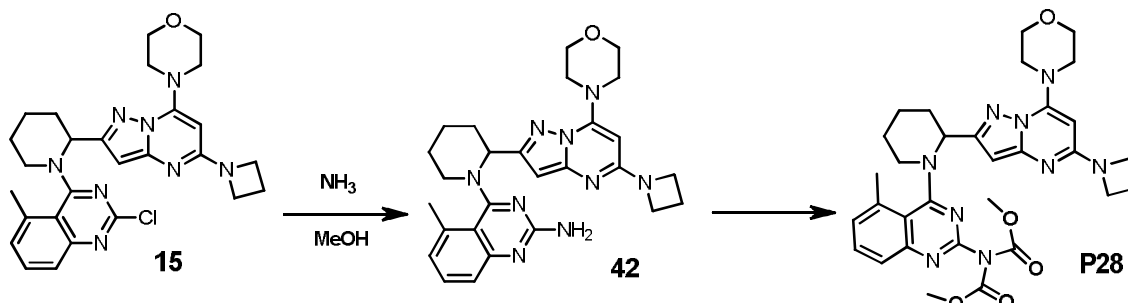
- 35 Se disolvió el intermedio **41** crudo (427 mg (pureza de tan solo un 55%), 0.433 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (21.64 mL, 86.551 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y a continuación se basificó con una solución saturada de Na₂CO₃. El producto se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna. La columna de sílice se eluyó con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 4% de (MeOH/NH₃) y un 96% de DCM. Todas las fracciones puras se evaporaron. El residuo se purificó con DIPE para obtener el producto del título **P27** como un sólido blanco (11 mg, 6%).

$m/z = 443.6 (M+H)^+$

PF = 176.85°C

¹H RMN at 150°C (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.74 - 5.44 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 3H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.94 - 1.38 (m, 6H)

5 **Síntesis de (4-{2-[5-(azetidin-1-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]piperidin-1-il}-5-metilquinazolin-2-il)imidodicarbonato de dimetilo P28**



Etap 1: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolin-2-amina 42

10 Una suspensión del intermedio **15** (1031 mg, 1.902 mmol) en una solución 7 M de NH_3 en MeOH (25 mL, 175 mmol) se calentó en un reactor metálico sellado a 120 °C durante 4 días. Después de la evaporación, el residuo se purificó mediante purificación por HPLC. El producto purificado se disolvió en una mezcla de DCM y DIPE y la solución se evaporó de nuevo para obtener el intermedio del título **42** como un sólido blanco (473 mg, 47%).

$m/z = 500.3 \text{ (M+H)}^+$

PF = 252.24°C

15 ¹H RMN at 150°C (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 5.54 - 5.41 (m, 2H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.98 (t, *J*=7.5 Hz, 4H), 3.78 - 3.28 (m, 10H), 2.76 (s, 3H), 2.28 (quin, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.90 - 1.44 (m, 4H)

Etap 2: síntesis de (4-{2-[5-(azetidin-1-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]piperidin-1-il}-5-metilquinazolin-2-il)imidodicarbonato de dimetilo P28

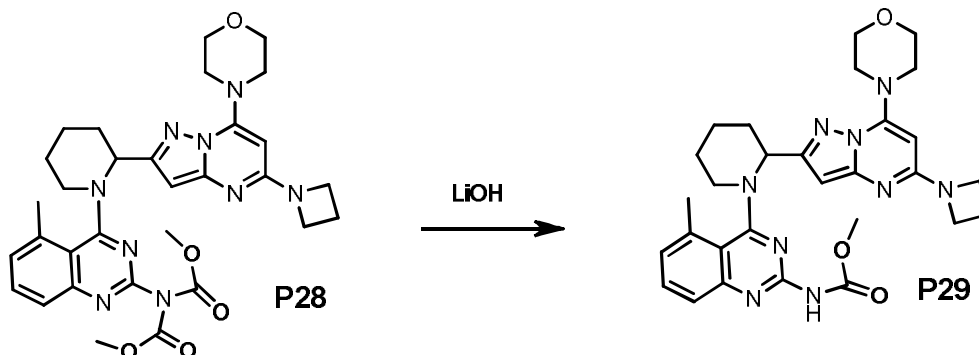
20 El intermedio **42** (100 mg, 0.188 mmol) se disolvió en DCM (2.21 mL). A continuación, se añadieron DIPEA (117 µL, 0.678 mmol) y clorofornato de metilo (cas = 79-22-1, 29 µL, 0.376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el DCM y el residuo se purificó con agua. La suspensión se sonicó durante 30 min y se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con agua y DIPE para obtener el compuesto del título **P28** como un polvo blanco (40 mg, 31%).

25 $m/z = 616.6 \text{ (M+H)}^+$

PF = 136.62°C

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.05 - 4.99 (m, 3H), 4.09 - 3.02 (m, 20H), 2.89 - 2.73 (m, 3H), 2.38 - 1.94 (m, 4H), 1.87 - 1.40 (m, 4H)

30 **Síntesis de (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolin-2-il)carbamato de metilo P29**

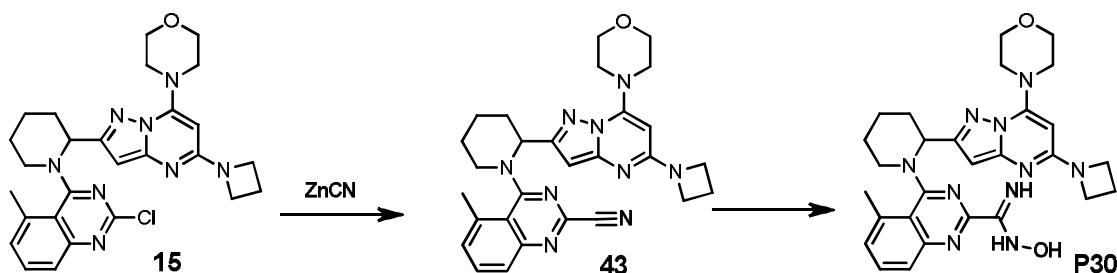


El compuesto **P28** (200 mg, 0.279 mmol) se disolvió en MeOH (6.0 mL) y THF (6.0 mL). A continuación, se añadió una solución de LiOH (17 mg, 0.722 mmol) en agua (4.3 mL). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se neutralizó con una solución 1 M de HCl y se diluyó con algo de agua. La suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido blanco se recogió por filtración y el producto deseado se secó en un horno a vacío durante toda la noche para generar un sólido blanco **P29** (71 mg, 43%).

^1H RMN at 80°C (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.70 - 9.32 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=7.3$, 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.25 - 4.79 (m, 3H), 3.99 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 3.80 - 3.67 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.60 - 3.32 (m, 5H), 2.77 (s, 3H), 2.35 - 2.13 (m, 4H), 1.91 - 1.33 (m, 4H)

$m/z = 558.3$ (M+H) $^+$

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-N-hidroxi-5-metilquinazolino-2-carboximidamida P30



Etap 1: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolino-2-carbonitrilo 43

Una solución amarilla de **15** (2000 mg, 3.689 mmol), cianuro de zinc (cas = 557-21-1, 521 mg, 4.433 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (cas = 12150-46-8, 372 mg, 0.671 mmol) en NMP (44.6 mL) se desgasificó con N_2 durante 30 min. A continuación, se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (cas = 51364-51-3, 327 mg, 0.357 mmol) y el recipiente de reacción se selló y calentó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (176 mL) e inmediatamente se formó un precipitado. Esta suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con agua para obtener un sólido marrón oscuro. El sólido marrón húmedo se disolvió en DCM y se eliminó el agua restante mediante separación y secado con Na_2SO_4 . El residuo se recrystalizó en ACN y la mezcla se agitó durante toda la noche. Los cristales negros se filtraron y se lavaron con ACN y MeOH para obtener cristales púrpura/gris. El sólido se recrystalizó de nuevo en ACN y se agitó durante 6 h. A continuación, los cristales púrpura formados del intermedio **43** se filtraron, se lavaron con un poco de ACN y se secaron en el horno a vacío (1685 mg, 81%).

$m/z = 510.3$ (M+H) $^+$

Etap 2: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-N-hidroxi-5-metilquinazolino-2-carboximidamida P30

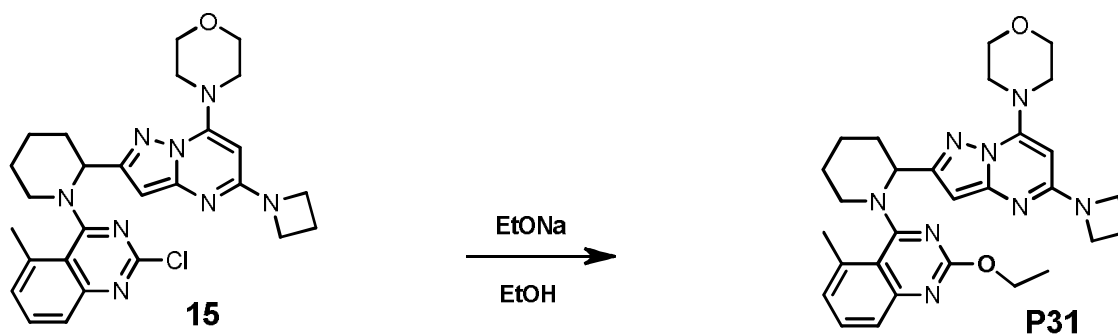
A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (3753 mg, 54 mmol) en agua (12.5 mL) se añadió Na_2CO_3 (625 mg, 5.9 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió una suspensión del intermedio **43** (1132 mg, 2 mmol) en EtOH (50 mL) a la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 16 h. Se añadió agua helada. Después de agitar durante 2 h, se filtró el sólido beige y se lavó con DIPE. El crudo se suspendió en una mezcla de un 95% de DCM y un 5% de MeOH y el precipitado restante se separó por filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna. La columna de sílice se eluyó con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de (MeOH/ NH_3) y un 90% de DCM. Después de evaporar las fracciones puras, los autores obtuvieron el producto deseado **P30** como un sólido beige (38 mg, 3%).

$m/z = 543.6$ (M+H) $^+$

PF = 205.46°C

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.82 - 9.46 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (dd, $J=1.4$, 6.3 Hz, 1H), 5.97 - 5.40 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 3.98 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 3.81 - 3.29 (m, 10H), 2.84 (s, 3H), 2.28 (quin, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.38 (m, 4H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-etoxi-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P31



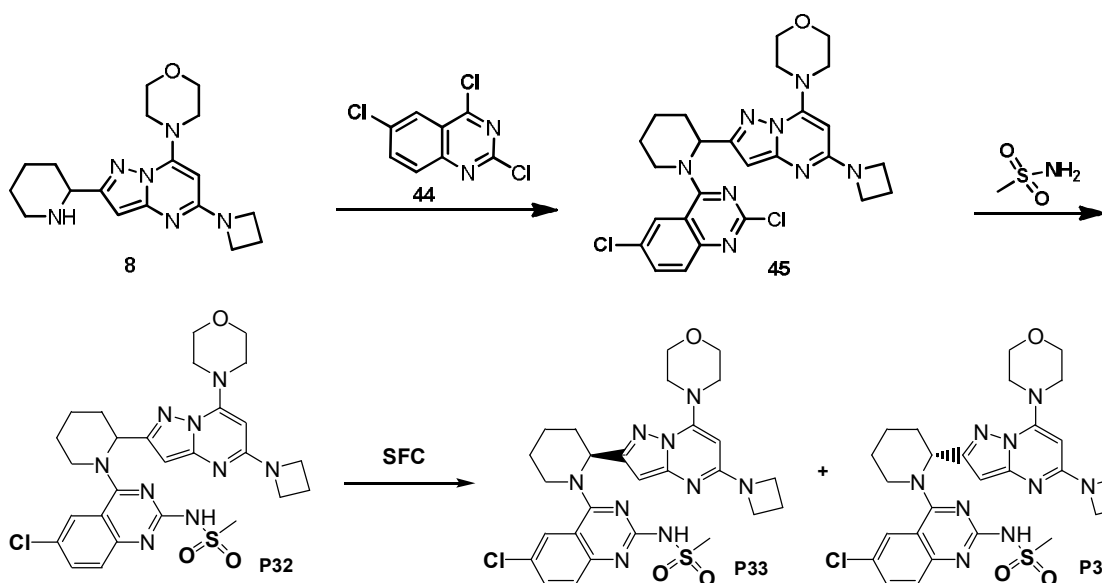
Una suspensión del intermedio **15** (150 mg, 0.277 mmol) en EtOH (2.39 mL) se trató con NaOEt (al 21% en EtOH) (525 μL , 1.407 mmol). La mezcla se purgó con N_2 , se selló y se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de MeOH y un 90% de DCM. Todas las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener una espuma blanca. La espuma se recrystalizó con DIPE y un 5% de ACN y la mezcla se agitó durante 3 días. Se obtuvo el compuesto del título **P31** cristalino blanco mediante filtración (46 mg, 29%).

$m/z = 529.3 \text{ (M+H)}^+$

PF = 186.90 °C

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.70 - 5.58 (m, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 4H), 3.74 - 3.57 (m, 4H), 3.56 - 3.37 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.40 (m, 4H), 1.27 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)

Síntesis de (S)-N-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-cloroquinazolin-2-il)metanosulfonamida P32



P33: $[\alpha]_D^{20} = -209.83^\circ$ (589 nm, $c = 0.3765\%$ p/v, DMF, 20 °C)

P34: $[\alpha]_D^{20} = +192.15^\circ$ (589 nm, $c = 0.242\%$ p/v, DMF, 20 °C)

Etapa 1: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2,6-dicloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P45

El intermedio **8** (1341 mg, 2.92 mmol), 2,4,6-tricloroquinazolin-4-yl chloride **44** (cas = 20028-68-6, 768 mg, 2.83 mmol) y DIPEA (cas = 7087-68-5, 1.24 mL, 7.183 mmol) se mezclaron en 2-metoxietanol (14.7 mL) y se calentaron a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se añadió lentamente sobre agua helada y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. El precipitado amarillo brillante formado se filtró sucesivamente, se lavó con agua y DIPE y se secó en el horno a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 5% de MeOH y un 95% de DCM. Después de evaporar las fracciones, se aisló el intermedio **45** (781 mg, 49%) como una espuma amarilla.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.2, 9.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.97 - 5.88 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 4.02 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 3.59 - 3.34 (m, 5H), 2.42 - 2.22 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 4H)

$m/z = 539.3$ (M+H) $^+$

5 Etapa 2: síntesis de *N*-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-cloroquinazolin-2-il)metanosulfonamida **P32**

Se mezclaron en dioxano (10 mL) el intermedio **45** (750 mg, 1.39 mmol), metanosulfonamida (264 mg, 2.781 mmol), carbonato de cesio (cas = 534-17-8, 1132 mg, 3.476 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (cas = 161265-03-8, 241 mg, 0.417 mmol) y acetato de paladio(II) (cas = 3375-31-3, 94 mg, 0.417 mmol). La suspensión se desgasificó con N_2 durante 10 min. El recipiente de reacción se selló y a continuación, se calentó a 110 °C durante 30 min en un horno de microondas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para purificarlo mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de (MeOH/ NH_3) y un 90% de DCM. Después de evaporar las fracciones de interés, los autores obtuvieron el producto del título **P32** como un sólido marrón (507 mg, 59%).

15 $m/z = 598.2$ (M+H) $^+$

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.06 (s a, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 1H), 7.76 (dd, $J=2.2, 9.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.38 - 5.80 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.35 (m, 5H), 3.11 - 2.87 (m, 3H), 2.44 - 2.25 (m, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 4H)

20 Etapa 3: síntesis de (*S*)-*N*-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-cloroquinazolin-2-il)metanosulfonamida **P33** y (*R*)-*N*-(4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-6-cloroquinazolin-2-il)metanosulfonamida **P34**

El compuesto **P32** (400 mg, 0.669 mmol) se purificó mediante SFC para obtener el compuesto el título, el enantiómero puro **P33**, como un sólido amarillento (173 mg, 43%) y el enantiómero puro **P34**, como un sólido amarillento (187 mg, 46%).

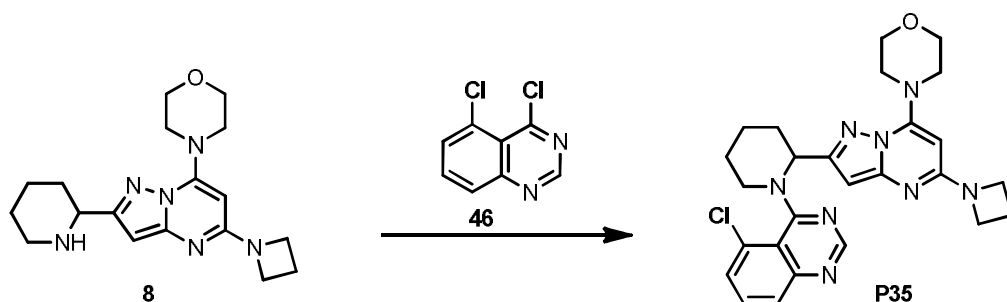
25 **P33**, SFC: 100% puro, $t_R = 1.94$ min

$m/z = 598.2$ (M+H) $^+$

P34, SFC: 98.65% puro, 1.35% $t_R = 1.89$ min y 98.65% $t_R = 2.74$ min.

$m/z = 598.2$ (M+H) $^+$

30 Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-cloroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina **P35**

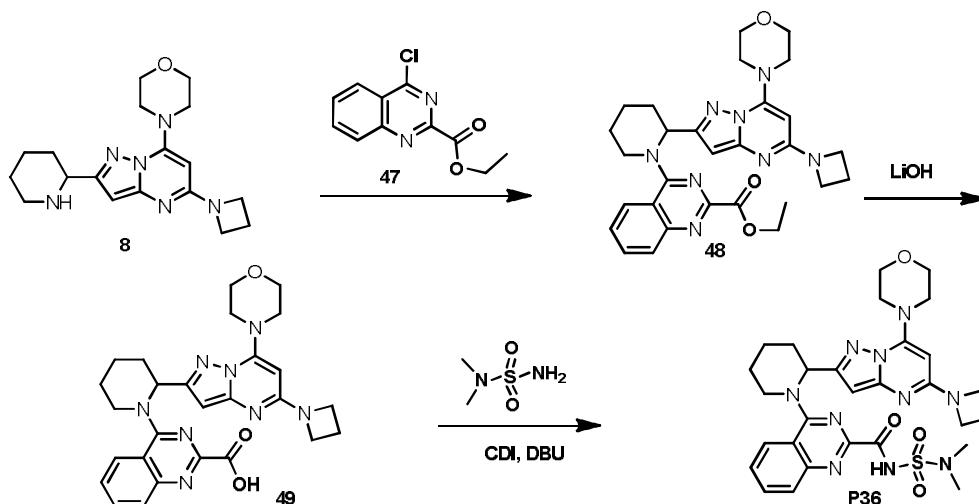


35 A una solución del intermedio **8** (300 mg, 0.63 mmol) en 2-metoxietanol (20 mL) se añadió 4,5-dicloroquinazolina **46** (CAS: 2148-55-2, 1.1 eq., 139 mg, 0.7 mmol) y DIPEA (3 eq., 0.33 mL, 1.9 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 16 h. La solución se concentró al vacío, se extrajo con DCM y se lavó con agua. Se recogieron las fases orgánicas combinadas, se secaron con MgSO_4 , se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0% hasta un 10% de MeOH en DCM. Después de evaporar, se obtuvo el compuesto **P35** (190 mg, 57%).

LCMS $m/z = 505$ (M+H) $^+$

40 ^1H RMN (400 MHz, 420 K, DMSO- d_6) δ ppm 1.48 - 1.90 (m, 4 H) 2.22 - 2.35 (m, 4 H) 3.43 - 3.56 (m, 5 H) 3.64 - 3.76 (m, 4 H) 3.84 (d, $J=13.89$ Hz, 1 H) 3.93 - 4.04 (m, 4 H) 5.18 (s, 1 H) 5.62 (s, 1 H) 5.66 (s a, 1 H) 7.51 (dd, $J=7.16, 1.61$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 1 H) 7.67 - 7.70 (m, 1 H) 8.45 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)quinazolino-2-carboxamida P36



Etapa 1: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)quinazolino-2-carboxilato de etilo 48

A una solución del intermedio **8** (1.2 g, 3.4 mmol) en 2-metoxietanol (40 mL) se añadió 4-cloroquinazolino-2-carboxilato de etilo **47** (0.97 g, 4.06 mmol) y DIPEA (3 eq., 1.75 mL, 10 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante 48 h. Después de enfriar hasta a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0% hasta un 10% de MeOH en DCM para obtener el intermedio **48** (998 mg, 75% puro, 40% de rendimiento) el cual se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 543 (M+H)⁺

Etapa 2: síntesis del ácido 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)quinazolino-2-carboxílico 49

A una solución del intermedio **48** (998 mg, 75% puro, 1.3 mmol) en 25 mL de THF/agua (3/1), se añadió LiOH (3 eq., 93 mg, 3.9 mmol). La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se ajustó el pH de la solución a 6 y la mezcla se concentró al vacío para obtener intermedio **49** (828 mg, 76% puro, 94% de rendimiento) el cual se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 515 (M+H)⁺

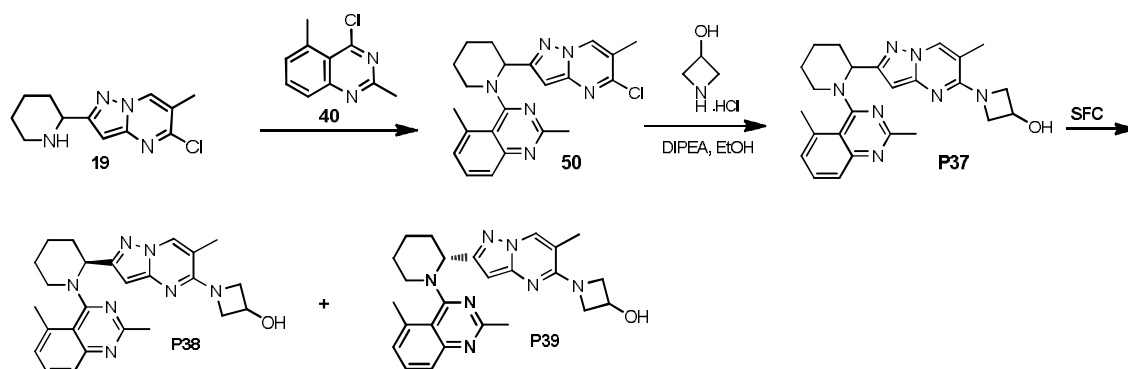
Etapa 3: síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)quinazolino-2-carboxamida P36

A una solución del intermedio **49** (300 mg, 0.37 mmol) se añadió CDI (120 mg, 0.73 mmol) en 3 mL de una solución de THF/DMF (1/1). La solución se calentó hasta 50 °C y se agitó durante una hora. Se añadieron N,N-dimetilsulfamida (136 mg, 1.1 mmol) y DBU (0.165 mL, 1.1 mmol) a la solución y se agitó durante una hora más a 50 °C. La solución se extrajo con DCM y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El crudo se purificó después mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0% hasta un 10% de MeOH en DCM. Después de la evaporación, se añadió agua al crudo y el sólido se separó por filtración y se secó en el horno para generar el compuesto **P36** (53 mg, 22%) como un sólido blanco.

LCMS m/z = 621 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, 360 K, DMSO-d₆) δ ppm 1.69 - 1.81 (m, 4 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 2.26 - 2.35 (m, 3 H) 2.35 - 2.42 (m, 1 H) 2.90 (s, 6 H) 3.49 - 3.57 (m, 5 H) 3.62 - 3.72 (m, 4 H) 4.01 (t, J=7.48 Hz, 4 H) 4.37 (d, J=13.42 Hz, 1 H) 5.27 (s, 1 H) 5.94 (s, 1 H) 6.05 (s a, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 7.93 (dd, J=8.36, 1.10 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=8.58 Hz, 1 H)

Síntesis de 1-(2-(1-(2, 5-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-ol P37



Etapas 1: síntesis de 4-(2-(5-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-2,5-dimetilquinazolina 50

A una solución del intermedio **19** (200 mg, 0.58 mmol) en 2-metoxietanol (40 mL) se añadió 4-cloro-2,5-dimetilquinazolina **40** (1 eq., 114 mg, 0.58 mmol, n.º CAS 147006-57-3) y DIPEA (3 eq., 0.3 mL, 1.7 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0% hasta un 10% de MeOH en DCM. Tras la evaporación, el crudo se purificó con éter dietílico para obtener el intermedio **50** (140 mg, 90% puro, 53% de rendimiento). El sólido se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 407 (M+H)⁺

Etapas 2: síntesis de 1-(2-(1-(2,5-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-ol P37

El intermedio **50** (140 mg, 0.31 mmol) se disolvió en 5 mL de EtOH a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron clorhidrato de azetidin-3-ol (68 mg, 0.62 mmol) y DIPEA (0.16 mL, 0.92 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 16 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y se añadió agua/EtOH (3/1), el sólido resultante se separó por filtración y se secó en el horno para obtener el compuesto **P37** (65 mg, 48%).

LCMS m/z = 444 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, 420 K, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 - 1.70 (m, 3 H) 1.76 - 1.89 (m, 1 H) 2.12 (d, *J*=0.81 Hz, 3 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 3.53 - 3.64 (m, 2 H) 3.94 (dd, *J*=9.69, 4.04 Hz, 2 H) 4.36 (t, *J*=8.10 Hz, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 5.74 (s a, 1 H) 5.79 (s a, 1 H) 7.27 (d, *J*=7.27 Hz, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H)

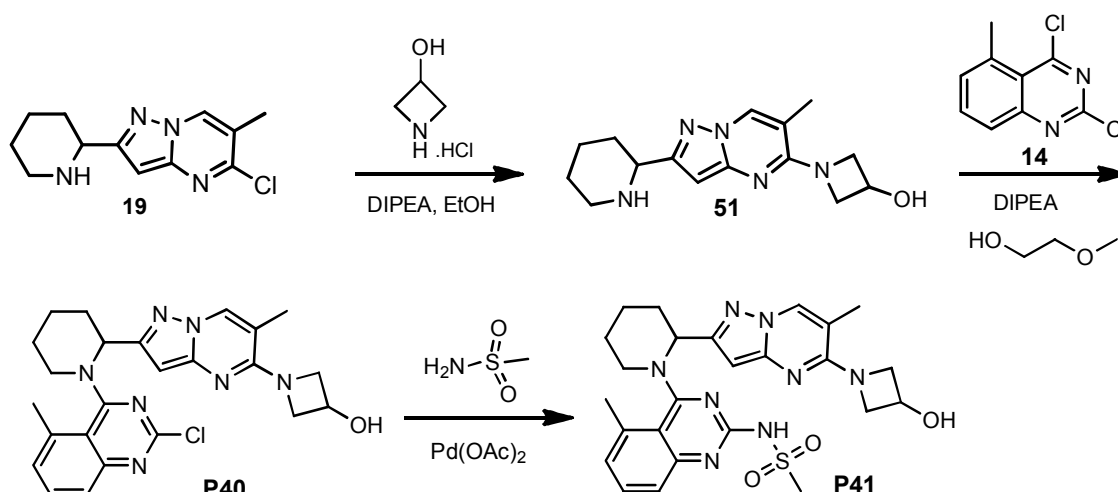
El compuesto **P37** (400 mg, 0.669 mmol) se purificó mediante SFC para obtener el compuesto del título, el enantiómero puro **P38** (44 mg):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.77 (m, 4 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 2.13 (d, *J*=0.66 Hz, 3 H) 2.25 - 2.43 (m, 4 H) 2.50 (s, 3 H) 3.32 - 3.46 (m, 1 H) 3.92 (dd, *J*=9.79, 4.73 Hz, 2 H) 4.20 (d, *J*=12.76 Hz, 1 H) 4.28 - 4.42 (m, 2 H) 4.43 - 4.57 (m, 1 H) 5.65 (d, *J*=6.16 Hz, 1 H) 5.78 (s a, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.80, 1.76 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H)

y el enantiómero puro **P39** (55 mg):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 - 1.77 (m, 4 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.28 - 2.43 (m, 4 H) 2.51 (s a, 3 H) 3.35 - 3.47 (m, 1 H) 3.94 (dd, *J*=9.79, 4.73 Hz, 2 H) 4.23 (d, *J*=12.76 Hz, 1 H) 4.38 (t, *J*=8.80 Hz, 2 H) 4.45 - 4.62 (m, 1 H) 5.62 (s a, 1 H) 5.83 (s a, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.58, 1.32 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.58 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H).

Síntesis de N-(4-(2-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolin-2-il)metanosulfonamida P41



Etapa 1: síntesis de 1-(6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ol **51**

A una solución del intermedio **19** (4.1 g, 11.9 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió clorhidrato de azetidín-3-ol (1.04 g, 14.3 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (10.2 mL, 60 mmol, 5 eq.) y la solución se calentó a reflujo durante toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío. El crudo se disolvió en DCM/MeOH (9/1) y las sales se separaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/NH₃(MeOH 7 N): 9/1) para obtener el intermedio **51** (1.9 g, 56%).

LCMS m/z = 288 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.84 (m, 5 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.16 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.82 - 2.96 (m, 1 H) 3.16 - 3.23 (m, 1 H) 3.95 (dd, *J*=9.57, 4.95 Hz, 2 H) 4.12 (dd, *J*=11.11, 2.97 Hz, 1 H) 4.34 - 4.44 (m, 2 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H).

Etapa 2: síntesis de 1-(2-(1-(2-cloro-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ol **P40**

A una solución del intermedio **51** (500 mg, 1.74 mmol) en 2-metoxietanol (30 mL) se añadieron 2,4-dicloro-5-metilquinazolina **14** (1.2 eq., 808 mg, 2.08 mmol) y DIPEA (3 eq., 0.9 mL, 5.2 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 2 h, la mezcla se concentró al vacío, se extrajo con DCM y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El crudo se purificó después mediante HPLC para obtener el compuesto del título **P40** (130 mg, 16%).

LCMS m/z = 464 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.39 - 1.55 (m, 1 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 1 H) 2.05 - 2.20 (m, 4 H) 2.23 - 2.32 (m, 1 H) 3.43 - 3.70 (m, 2 H) 3.89 - 3.98 (m, 2 H) 4.32 - 4.41 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 5.06 - 5.18 (m, 1 H) 5.59 - 5.68 (m, 1 H) 5.68 - 5.79 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 8.11 - 8.19 (m, 1 H)

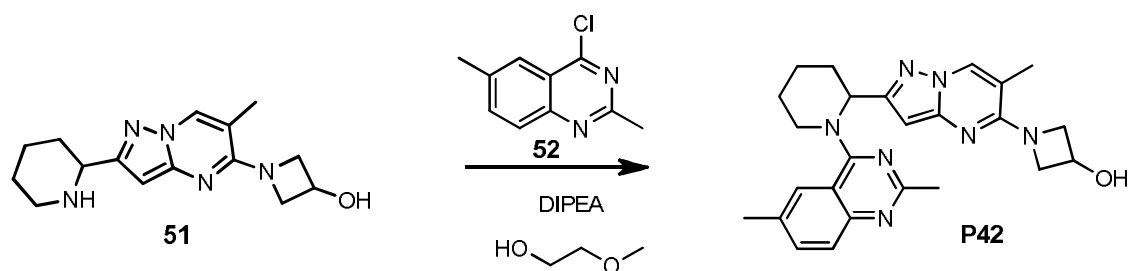
Etapa 3: síntesis de N-(4-(2-(5-(3-hidroxiazetidín-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolin-2-il)metanosulfonamida **P41**

A una solución del compuesto **P40** (130 mg, 0.28 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió metanosulfonamida (2 eq., 53 mg, 0.56 mmol), carbonato de cesio (2.5 eq., 0.7 mmol, 228 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.3 eq., 48.6 mg, 0.084 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.3 eq., 18.87 mg, 0.084 mmol) en un tubo sellado. La mezcla se calentó hasta 120 °C durante 5 min en un microondas. La solución se filtró sobre dicalite, se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El crudo se purificó después mediante HPLC para obtener el compuesto **P41** (42 mg, 30%) como un polvo blanco.

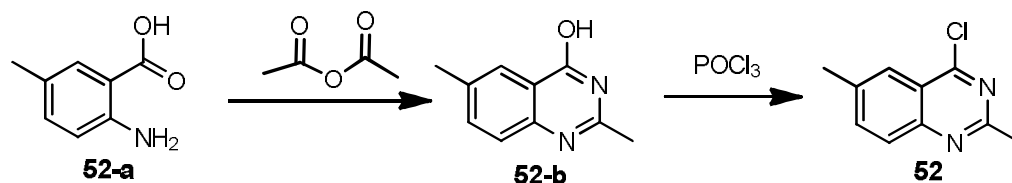
LCMS m/z = 523 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, 420 K, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46 (m, *J*=9.46 Hz, 1 H) 1.62 (m, 2 H) 1.80 (m, 1 H) 2.07 - 2.18 (m, 4 H) 2.24 - 2.36 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 3.57 (m, 1 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 3.90 - 3.98 (m, 2 H) 4.33 - 4.41 (m, 2 H) 4.45 - 4.59 (m, 1 H) 5.05 (s a, 1 H) 5.82 (s a, 1 H) 5.94 (s a, 1 H) 7.05 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.05 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 9.88 - 11.04 (m, 1 H).

Síntesis de 1-(2-(1-(2,6-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ol **P42**



Síntesis de 4-cloro-2,6-dimetilquinazolina **52**



Etapa 1: síntesis de 2,6-dimetilquinazolin-4-ol **52-b**

- 5 Se disolvió el ácido 2-amino-5-metilbenzoico **52-a** (8 g, 53 mmol) en anhídrido acético (80 mL) se calentó a 130 °C durante 2 h. A continuación, la solución se concentró al vacío para obtener el intermedio sólido que se disolvió después en una solución de EtOH (100 mL) y NH₃·H₂O (80 mL) y se calentó hasta 80 °C. Después de 48 h, la solución se enfrió, el sólido se separó por filtración y se secó en el horno para obtener 2,6-dimetilquinazolin-4-ol **52-b** (6.3 g, 70%).

- 10 LCMS m/z = 175 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 7.46 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.14, 1.98 Hz, 1 H) 7.76 - 7.92 (m, 1 H) 11.91 (s a, 1 H)

Etapa 2: síntesis de 4-cloro-2,6-dimetilquinazolina **52**

- 15 A una solución de 2,6-dimetilquinazolin-4-ol **52-b** (500 mg, 2.87 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió DIPEA (0.989 mL, 5.74 mmol, 2 eq.) y POCl₃ (0.4 mL, 4.3 mmol, 1.5 eq.). La solución se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano; después, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (heptano/EtOAc: 1/1) para obtener el intermedio **52** (300 mg, 90% de pureza, 48%).

- 20 LCMS m/z = 193 (M+H)⁺

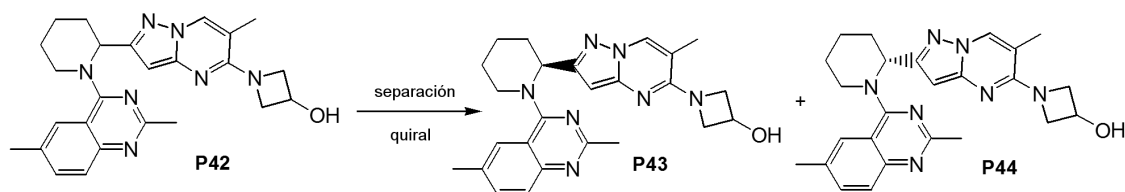
Etapa 3: síntesis de 1-(2-(1-(2,6-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ol **P42**

- 25 Se añadió el intermedio **51** (240 mg, 0.83 mmol) a una solución de 4-cloro-2,6-dimetilquinazolina **52** (1.7 eq., 300 mg, 1.4 mmol) y DIPEA (3 eq. 0.43 mL, 2.5 mmol) en 2-metoxietanol (5 mL). La solución se calentó a 140 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con DCM y se lavó con agua. Se recogieron las fases orgánicas combinadas y se secaron con MgSO₄, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El crudo se purificó después mediante HPLC para obtener el compuesto **P42** (167 mg, 45%).

LCMS m/z = 444 (M+H)⁺

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.75 (m, 4 H) 1.88 - 2.02 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.34 (s, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 3.94 (dd, *J*=9.46, 5.28 Hz, 2 H) 4.20 (d, *J*=12.76 Hz, 1 H) 4.37 (t, *J*=8.10 Hz, 2 H) 4.51 (s a, 1 H) 5.54 - 5.72 (m, 1 H) 5.81 (s a, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H)

Síntesis de (S)-1-(2-(1-(2,6-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ol **P43 y (R)-1-(2-(1-(2,6-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-ol **P44****



Se realizó una purificación adicional mediante SFC prep. (fase estacionaria: chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH con un 0.2% de iPrNH₂) para obtener ambos enantiómeros relativos:

P43:

5 LCMS $m/z = 444$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68 (s, 4 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.28 - 2.43 (m, 4 H) 2.51 (s a, 3 H) 3.35 - 3.47 (m, 1 H) 3.94 (dd, *J*=9.79, 4.73 Hz, 2 H) 4.23 (d, *J*=12.76 Hz, 1 H) 4.38 (t, *J*=8.80 Hz, 2 H) 4.45 - 4.62 (m, 1 H) 5.62 (s a, 1 H) 5.83 (s a, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.58, 1.32 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.58 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H)

P44:

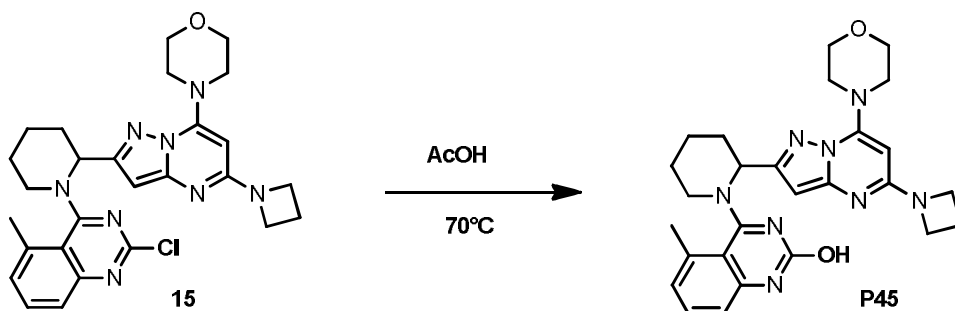
10 LCMS $m/z = 444$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.77 (m, 4 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 2.13 (d, *J*=0.66 Hz, 3 H) 2.25 - 2.43 (m, 4 H) 2.50 (s, 3 H) 3.32 - 3.46 (m, 1 H) 3.92 (dd, *J*=9.79, 4.73 Hz, 2 H) 4.20 (d, *J*=12.76 Hz, 1 H) 4.28 - 4.42 (m, 2 H) 4.43 - 4.57 (m, 1 H) 5.65 (d, *J*=6.16 Hz, 1 H) 5.78 (s a, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.80, 1.76 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H)

P43: [α]_D²⁰ = +295.23° (589 nm, c = 0.377% p/v, DMF, 20 °C)

P44: [α]_D²⁰ = -269.05° (589 nm, c = 0.378% p/v, DMF, 20 °C)

Síntesis de (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolin-2-ol P45



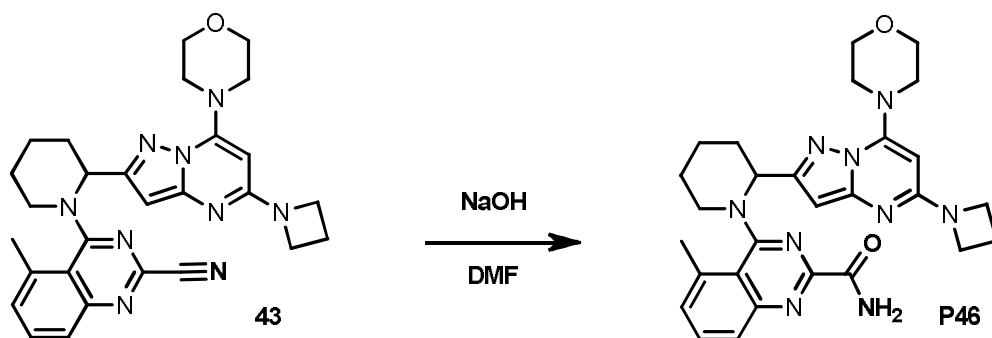
Una solución del intermedio **15** (100 mg, 0.193 mmol) en ácido acético (2 mL) se calentó a 70 °C durante 3 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄ y el disolvente se evaporó para generar el producto **P45** (80 mg, 80%).

25 $m/z = 501.6$ (M+H)⁺

PF = 223.59°C

¹H RMN at 100°C (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.31 (s a, 1H), 7.35 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.24 - 5.34 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.10 - 3.43 (m, 14H), 2.65 (s, 3H), 2.37 - 2.06 (m, 4H), 1.89 - 1.39 (m, 4H)

Síntesis de (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolino-2-carboxamida P46

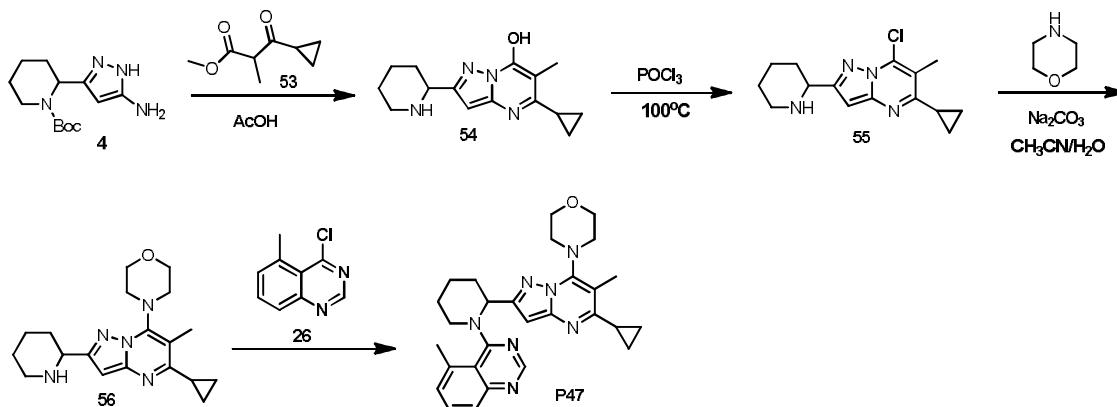


A una solución del intermedio **43** (100 mg, 0.17 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron 10 mL de NaOH (1 M en H₂O) en un tubo sellado. La solución se calentó hasta 130 °C durante 10 min en un microondas. A continuación, se ajustó el pH de la solución a 6-7 con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La solución se extrajo después con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó después con MgSO₄ y se concentró al vacío. El material resultante se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto **P46** (68 mg, 73%).

LCMS m/z = 528 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 - 1.87 (m, 4 H) 1.98 - 2.41 (m, 4 H) 2.84 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.40 - 3.83 (m, 7 H) 3.85 - 4.28 (m, 5 H) 5.12 - 5.44 (m, 2 H) 5.87 (s, 1 H) 7.38 - 7.50 (m, 1 H) 7.55 - 7.81 (m, 3 H) 7.89 - 8.03 (m, 1 H).

Síntesis de 4-(5-ciclopropil-6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P47**



Etapas 1: síntesis de 5-ciclopropil-6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol **54**

A una solución del intermedio **4** (16 g, 60 mmol) en ácido acético (100 mL) se añadió 3-ciclopropil-2-metil-3-oxopropanoato de metilo **53** (30 g, 180 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante toda la noche.

La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo (46 g, 98%) se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

Etapas 2: síntesis de 7-cloro-5-ciclopropil-6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina **55**

La mezcla del intermedio **54** (45 g, 79 mmol) y tricloruro de fosforilo (220 g) se agitó a 110 °C durante una hora. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en una solución de hielo-agua y se basificó añadiendo carbonato de sodio (19.8 g, 238 mmol). Esta solución se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

Etapas 3: síntesis de 4-(5-ciclopropil-6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **56**

A la solución del intermedio **55** se añadieron acetonitrilo (250 mL) y morfolina (20.7 g, 238 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente al vacío. La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol como eluyente. Se aisló el intermedio **56** (2 g, 7%).

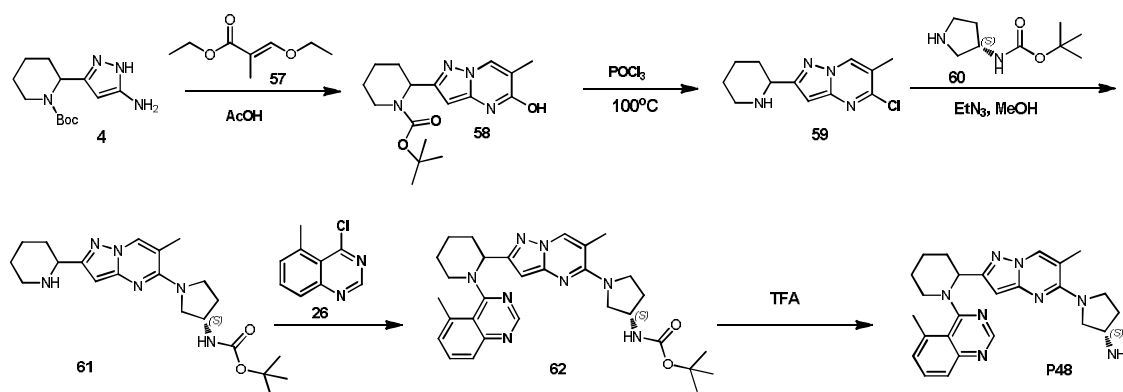
Etapas 4: síntesis de 4-(5-ciclopropil-6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P47**

A una solución del intermedio **56** (200 mg, 0.56 mmol) en 5 mL de 2-metoxietanol se añadió 4-cloro-5-metilquinazolina **26** (1.2 eq., 126 mg, 0.67 mmol) y DIPEA (3 eq., 0.289 mL, 1.68 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante 48 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para obtener el producto del título **P47** (110 mg, 41%).

5 LCMS $m/z = 484$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, 420 K, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 - 1.11 (m, 4 H) 1.50 - 1.61 (m, 1 H) 1.61 - 1.76 (m, 2 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 2.07 - 2.18 (m, 1 H) 2.20 - 2.32 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 3.28 - 3.40 (m, 4 H) 3.47 - 3.65 (m, 2 H) 3.66 - 3.78 (m, 4 H) 5.56 - 5.67 (m, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=6.46 Hz, 1 H) 7.55 - 7.66 (m, 2 H) 8.46 (s, 1 H)

10 **Síntesis de ((3S)-1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **P48****



Etapas 1: síntesis de 2-(5-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **58**

15 A una solución del intermedio **4** (14.43 g, 54.18 mmol) en DMF (270 mL), se añadieron (*E*)-3-etoxi-2-metilacrilato de etilo **57** (9.00 g, 56.9 mmol) y Cs₂CO₃ (26.48 g, 81.27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 12 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió sucesivamente con acetato de etilo (300 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, con salmuera y se secó con Na₂SO₄. Después de filtrar, el filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 100 mL. Después de 16 h, el precipitado se separó por filtración. La masa retenida sobre el filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 30 mL) y se secó (al vacío, 45 °C, 1 h) para obtener el intermedio **58** (11.80 g, 65.52%).

20 **Etapas 2: síntesis de 5-cloro-6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina **59****

Una mezcla del intermedio **58** (11.80 g, 35.50 mmol) y tricloruro de fosforilo (178 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200 mL). La mezcla se neutralizó con amoníaco (7 M en metanol) hasta un pH = 7-8. El precipitado se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (eluyente: diclorometano/1% de NH₃ en metanol 10/1). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener el intermedio **59** (3.715 g, 40.44%).

Etapas 3: síntesis de ((3S)-1-(6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **61**

30 La solución del intermedio **59** (3.58 g, 10.0 mmol, 70% de pureza), (*S*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo **60** (2.33 g, 12.5 mmol) y Et₃N (3.04 g, 30.0 mmol) en MeOH (50 mL) se agitó durante toda la noche a 70 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La fase orgánica separada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). Después de la concentración, el producto crudo se purificó con CH₃CN. El sólido se filtró y se lavó con CH₃CN para obtener el intermedio del título **62** (768 mg, 12% de rendimiento).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.62 (m, 1 H) 1.90 (m, 3 H) 2.16 (m, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.12 (m, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 3.49 (s, 3 H) 3.65 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 4.26 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 4.90 (d, 1 H, *J*=6.8 Hz) 6.39 (s, 1 H) 7.99 (d, 1 H, *J*=4.8 Hz).

Etapas 4: síntesis de ((3S)-1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **62**

40 El intermedio **61** (300 mg, 0.694 mmol), 4-cloro-5-metilquinazolina **26** (170 mg, 0.902 mmol) y la base de Hunig (395 µL, 2.291 mmol) se mezclaron en 2-metoxietanol (4.7 mL) y se calentaron a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución de agua helada. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua

y a continuación, se secó en el horno al vacío durante 16 h. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de MeOH y un 90% de DCM. Después de evaporar las fracciones puras, los autores obtuvieron el crudo del intermedio del título **62** (238 mg).

$m/z = 543.4$ (M+H)⁺

5 Etapa 5: síntesis de (3S)-1-(6-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-amina **P48**

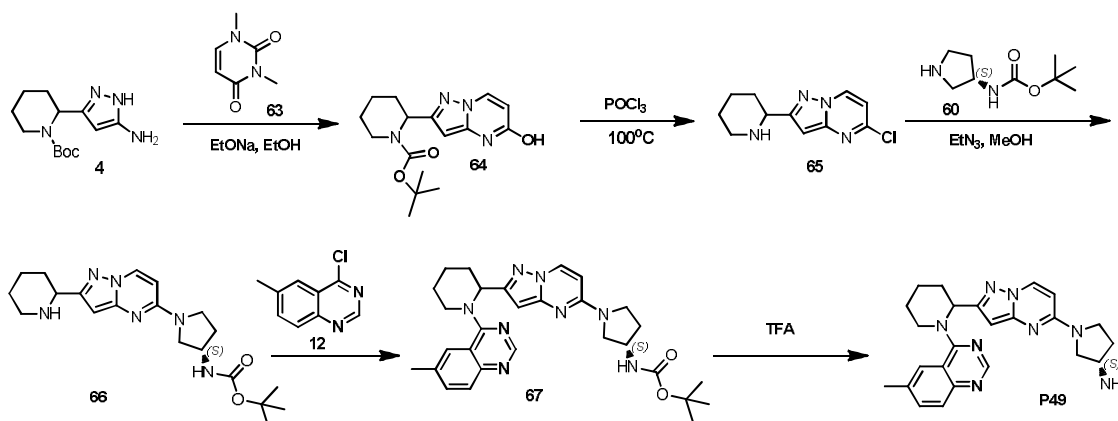
El intermedio **62** (238 mg, 0.386 mmol) se disolvió en DCM (2.5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (295 µL, 3.859 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución enfriada saturada de NaHCO₃. El producto se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de (MeOH/NH₃) y un 90% de DCM. Después de evaporar las fracciones puras, se aisló una espuma amarilla. La espuma se purificó con éter dietílico para obtener el producto del título **P48** como un sólido blanco (152 mg, 85%).

15 ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.79 - 5.42 (m, 2H), 3.85 - 3.19 (m, 7H), 2.80 - 2.75 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 1.28 (m, 8H)

$m/z = 443.3$ (M+H)⁺

PF = 124.92°C

Síntesis de (3S)-1-(2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-amina **P49**



20 Etapa 1: síntesis de 2-(5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **64**

A una solución del intermedio **4** (5.00 g, 18.8 mmol) y 1,3-dimetilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **63** (2.90 g, 20.7 mmol) en etanol (50 mL) se añadió etóxido de sodio (22 mL, 66 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua al residuo y el pH de se ajustó a 4-5 con HCl (1 N). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio **64** crudo (5 g, 75%).

Etapa 2: síntesis de 5-cloro-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina **65**

Una mezcla del intermedio **64** (5 g, 15.7 mmol) en POCl₃ (50 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se lavó con éter *tert*-butil metílico para generar el intermedio **65** (4.5 g, 19 mmol).

Etapa 3: síntesis de ((3S)-1-(2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **66**

30 Se calentó a reflujo durante toda la noche una mezcla del intermedio **65** (4.5 g, 19 mmol), (*S*)-butilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo **60** (7.0 g, 38 mmol) y trietilamina (7.7 g, 76 mmol) en metanol (50 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN y se agitó con K₂CO₃ (5.0 g, 38 mmol). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con H₂O y CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio **66** (1.65 g, 22%).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.51-1.72 (m, 1 H) 1.83-1.93 (m, 2 H) 1.94-2.07 (m, 3 H) 2.20-2.39 (m, 1 H) 2.73-2.93 (m, 1 H) 3.11-3.28 (m, 1 H) 3.35-3.49 (m, 1 H) 3.53-3.74 (m, 1 H) 3.75-3.95 (m, 1 H) 4.24-4.45 (m, 1 H) 4.59-4.90 (m, 1 H) 5.96-6.19 (m, 1 H) 8.12-8.30 (m, 1 H).

Etapa 4: síntesis de ((3S)-1-(2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **67**

El intermedio **66** (250 mg, 0.624 mmol), 4-cloro-6-metilquinazolina **12** (145 mg, 0.811 mmol) y DIPEA (355 μ L, 2.058 mmol) se mezclaron en 2-metoxietanol (4.2 mL) y se calentaron a 80 °C durante 16 h y a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió lentamente a agua helada. La suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado marrón se separó por filtración, se lavó con agua y a continuación, se secó en el horno a vacío durante 16 h. El crudo del intermedio del título **67** (250 mg) se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

$m/z = 529.4$ (M+H)⁺

Etapas 5: síntesis de (3S)-1-(2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-amina **P49**

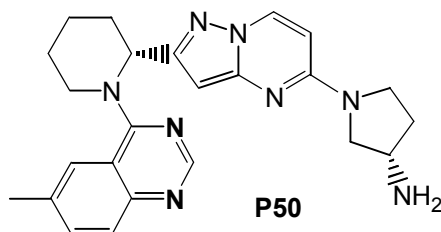
El intermedio **67** (250 mg, 0.473 mmol) se disolvió en DCM (3.0 mL) y se añadió ácido TFA (362 μ L, 4.729 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de Na₂CO₃ y el producto se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se evaporaron y el producto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de (MeOH/NH₃) y un 90% de DCM. Después de evaporar las fracciones puras, los autores obtuvieron el producto deseado **P49** como una espuma amarilla (122 mg, 56%).

$m/z = 429.3$ (M+H)⁺

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 - 8.53 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=1.5, 8.6$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.84 - 5.77 (m, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.72 - 2.99 (m, 6H), 2.47 - 1.58 (m, 13H)

¹H RMN at 100 °C (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.42 (dd, $J=0.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.84 - 5.79 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 5H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.86 - 1.59 (m, 6H)

Síntesis de (S)-1-(2-((R)-1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-amina **P50**



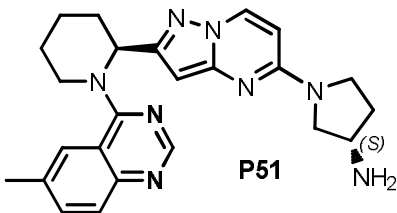
El producto **P49** (100 mg, 0.233 mmol) se purificó mediante SFC para obtener el compuesto del título **P50** (51 mg, 51%), enantiómero puro, como un sólido blanquecino.

SFC: 100% puro con $t_R = 2.64$ min

$m/z = 429.2$ (M+H)⁺

P50: $[\alpha]_D^{20} = -268.64^\circ$ (589 nm, $c = 0.354\%$ p/v, DMF, 20 °C)

Síntesis de (S)-1-(2-((S)-1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-amina **P51**

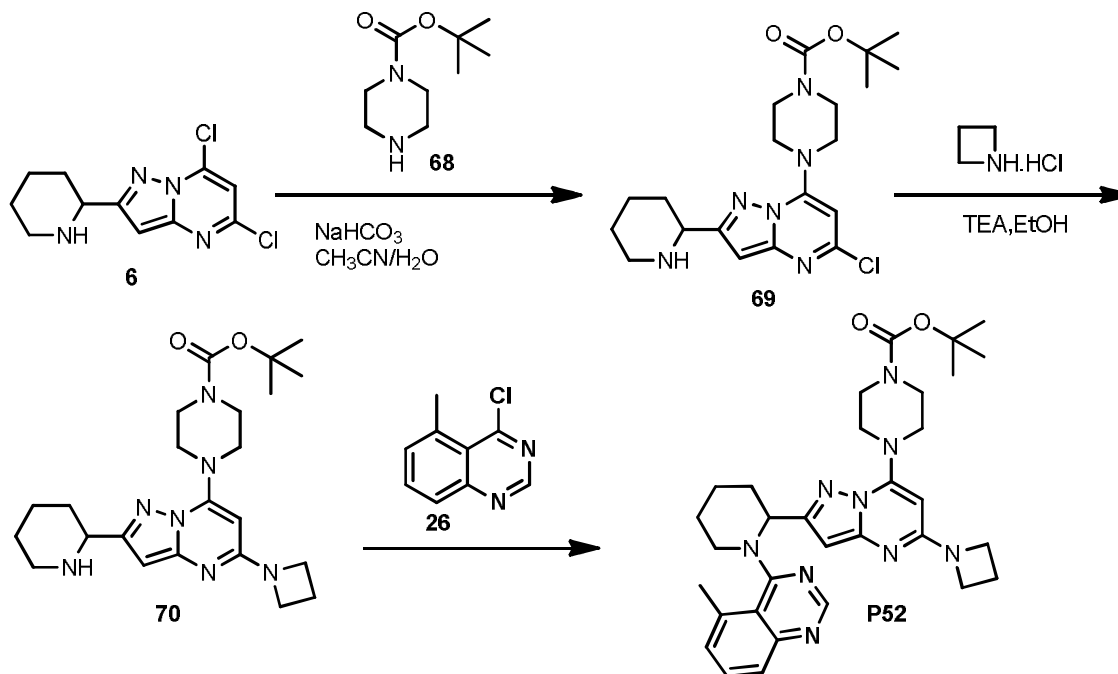


El producto **P49** (100 mg, 0.233 mmol) se purificó mediante SFC para obtener el compuesto del título **P51** (17 mg, 17%), enantiómero puro, como un sólido blanquecino.

SFC: 100% puro con $t_R = 3.68$ min

$m/z = 429.3 (M+H)^+$

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo P52



5 Etapa 1: síntesis de 4-(5-cloro-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo 69

Una mezcla del intermedio **6** (40.0 g, 125 mmol), piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo **68** (25.7 g, 138 mmol) y NaHCO_3 (26.30 g, 313.5 mmol) en CH_3CN (300 mL) y H_2O (300 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró al vacío. El concentrado se trató con CH_2Cl_2 (500 mL). La fase orgánica separada se lavó con salmuera (200 mL), se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio del título **69** (40 g, rendimiento: 68%).

Etapa 2: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo 70

Se calentó a reflujo durante toda la noche una mezcla del intermedio **69** (40 g, 95 mmol), clorhidrato de azetidina (47.7 g, 510 mmol) y TEA (155.0 g, 1530 mmol) en etanol (500 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con CH_2Cl_2 y H_2O . La fase orgánica separada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol (que contenía un 1% de TEA) = 15/1). Las fracciones con el producto se recogieron y se evaporó el disolvente para obtener el intermedio del título **70** (17.96 g, rendimiento 42.71%).

$m/z = 515 (M+H)^+$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 1.52 - 1.68 (m, 4 H) 1.91 - 2.05 (m, 4 H) 2.37 - 2.41 (m, 2 H) 2.78 - 2.83 (m, 1 H) 3.16 - 3.18 (m, 1 H) 3.51-3.53 (m, 4 H) 3.67 - 3.68 (m, 4 H) 3.79 - 3.82 (m, 1 H) 4.09 - 4.4.13 (m, 4 H) 5.10 (s, 1 H) 6.04 (s, 1 H).

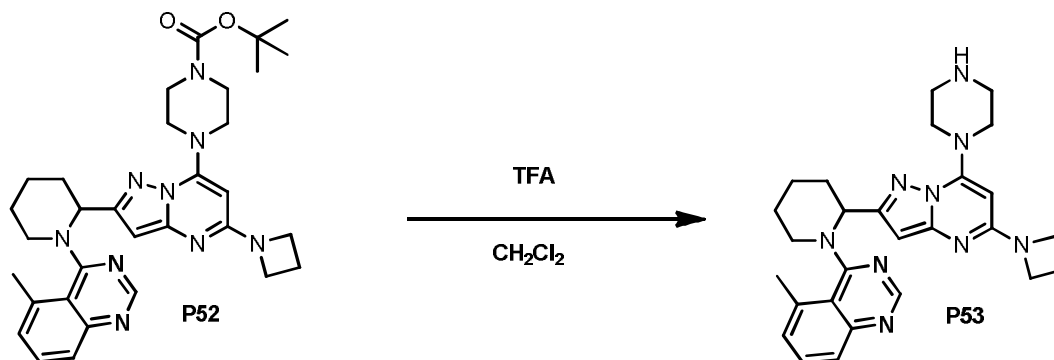
Etapa 3: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo P52

La mezcla del intermedio **70** (3 g, 5.83 mmol) y el intermedio **26** (1.56 g, 8.75 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (100 mL) y después se añadió diisopropiletilamina (2 mL, 11.66 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante tres días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el hielo se hubo fundido y a continuación, el sólido resultante se separó por filtración. El sólido se lavó sucesivamente con agua, se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol para generar **P52** (3.3 g, 87%) como un sólido amarillo claro blanco.

$m/z = 584 (M+H)^+$

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 - 1.49 (m, 9 H), 1.53 - 1.91 (m, 4 H), 2.03 - 2.36 (m, 4 H), 2.87 (s, 3 H), 3.29 - 3.51 (m, 8 H), 3.53 - 3.67 (m, 4 H), 3.90 - 4.04 (m, 2 H), 5.40 - 5.51 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 6.25 (s a, 1 H), 7.27 - 7.42 (m, 1 H), 7.52 - 7.70 (m, 2 H), 8.47 (s, 1 H).

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-(piperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolina P53

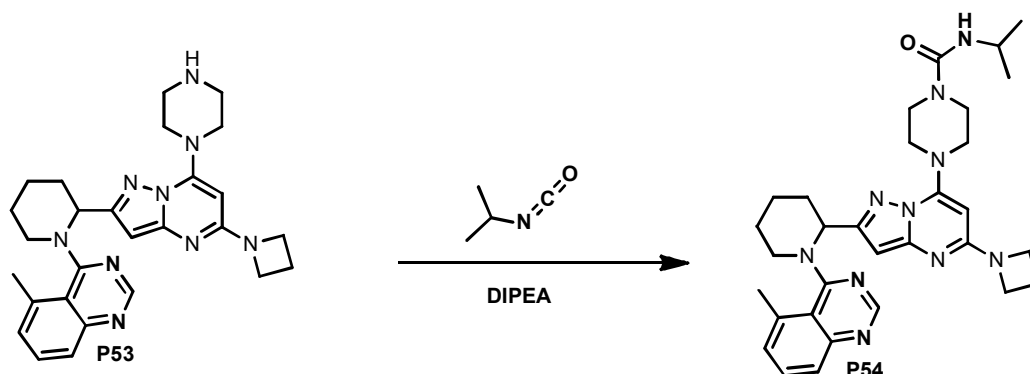


El compuesto **P52** (3 g, 5.139 mmol) se disolvió en DCM (150 mL) y se añadió ácido TFA (4 mL, 51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de NaHCO₂ y el producto se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas evaporaron y el producto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 100% de DCM hasta un 10% de (MeOH/NH₃) y un 90% de DCM. Después de evaporar las fracciones de interés, los autores obtuvieron el producto deseado **P53** como una espuma amarilla (2.3 g, 92%).

$m/z = 484 (M+H)^+$

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 (s a, 1 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 2.32 (quin, J=7.4 Hz, 2 H), 2.90 - 3.08 (m, 5 H), 3.42 - 3.67 (m, 7 H), 3.77 - 3.96 (m, 1 H), 4.02 (t, J=7.4 Hz, 4 H), 5.20 (s, 1 H), 5.52 (s a, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-N-isopropilpiperazino-1-carboxamida P54

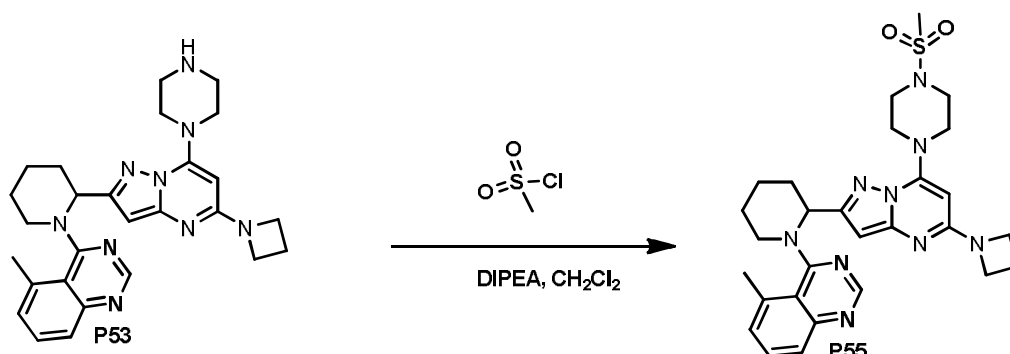


El compuesto **P53** (550 mg, 1.058 mmol) se suspendió en dioxano y se añadió la base de Hunig. La mezcla resultante se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió el 2-isocianatopropano (125 µL, 1.269 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente. A la solución se añadió un exceso de MeOH y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y la solución resultante se lavó con agua tres veces (20 mL). Las fases acuosas se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó con éter dietílico y se agitó durante toda la noche en este disolvente. El polvo blanco claro se filtró y se secó en el horno a 50 °C para generar (85 mg, 14%) del producto **P54**.

$m/z = 569 (M+H)^+$

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 1.52 (s a, 1 H), 1.66 (d, J=9.9 Hz, 2 H), 1.84 (s a, 1 H), 2.21 (s a, 2 H), 2.28 (dt, J=14.5, 7.2 Hz, 2 H), 2.85 (s a, 3 H), 3.30 - 3.62 (m, 10 H), 3.73 - 3.86 (m, 1 H), 3.98 (t, J=7.3 Hz, 4 H), 5.19 (s, 1 H), 5.42 - 5.81 (m, 3 H), 7.30 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.50 - 7.70 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolina P55

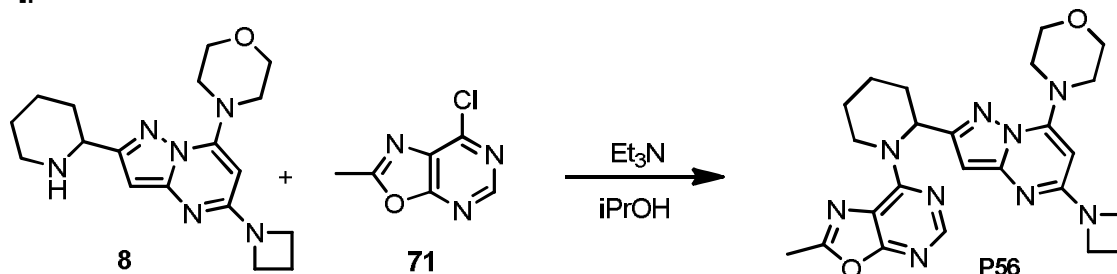


- El compuesto **P53** (500 mg, 1.03 mmol) se disolvió en diclorometano (25 mL) y se añadió diisopropiletilamina (0.445 mL, 2.58 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.2 mL, 1.55 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se vertió sobre agua, se extrajo con diclorometano, se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol como eluyente para generar el compuesto **P55**, 71% puro. Este se purificó adicionalmente mediante HPLC para generar (28 mg, 5%) del compuesto **P55** como un sólido blanco.

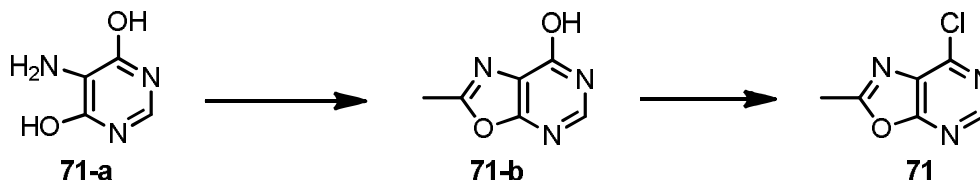
$m/z = 562 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (s a, 1 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.78 - 1.94 (m, 1 H), 2.20 - 2.27 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 3.22 - 3.35 (m, 4 H), 3.44 - 3.68 (m, 6 H), 4.02 (t, $J=7.4$ Hz, 4 H), 5.26 (s, 1 H), 5.49 (s a, 1 H), 5.67 (s a, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H)

- Síntesis de 7-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-2-metiloxazolo[5,4-d]pirimidina P56**



Síntesis de 7-cloro-2-metiloxazolo[5,4-d]pirimidina 71



- Etapla 1: síntesis de 2-metiloxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol 71-b**

Una solución de 5-aminopirimidino-4,6-diol **71-a** (5 g, 39 mmol) en anhídrido acético (80 mL) se calentó a 120 °C durante 16 h. A continuación, la solución se enfrió y el sólido se separó por filtración y se purificó con Et_2O . Después de la filtración, el sólido se secó en el horno para generar el intermedio **71-b** (4 g, 68%).

$m/z = 152 \text{ (M+H)}^+$

- $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 12.84 (s a, 1 H)

Etapla 2: síntesis de 7-cloro-2-metiloxazolo[5,4-d]pirimidina 71

El intermedio **71-b** (100 mg, 0.66 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 mL) en una atmósfera inerte. Se añadieron gota a gota DIPEA (0.28 mL, 2.5 eq.) y POCl_3 (0.15 mL, 2.5 eq.) y la mezcla se calentó hasta 70 °C. Después de 3 h,

la solución se concentró al vacío, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se utilizaron tal cual en la siguiente etapa.

LCMS $m/z = 170$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

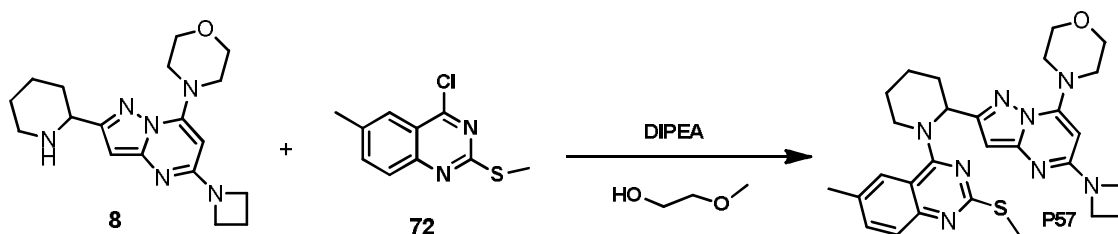
5 **Síntesis de 7-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-2-metiloxazolo[5,4-d]pirimidina P56**

A una solución del intermedio **71** (20 mg, 0.12 mmol) en $i\text{PrOH}$ (2 mL) se añadió trietilamina (0.05 mL, 0.35 mmol, 3 eq.) y el intermedio **8** (40 mg, 0.12 mmol, 1 eq.). La solución se sometió a irradiación de microondas durante 3 h a 120 °C. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC prep. para generar el compuesto del título **P56** (21 mg, 37%) como un sólido blanco.

10 $m/z = 476$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.49 - 1.79 (m, 4 H) 1.84 - 2.02 (m, 1 H) 2.20 - 2.34 (m, 2 H) 2.40 (s, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 1 H) 3.36 - 3.54 (m, 4 H) 3.55 - 3.69 (m, 4 H) 3.99 (t, $J=7.70$ Hz, 4 H) 4.99 (d, $J=13.32$ Hz, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 6.53 (d, $J=5.65$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)

15 **Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-metil-2-(metiltio)quinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P57**

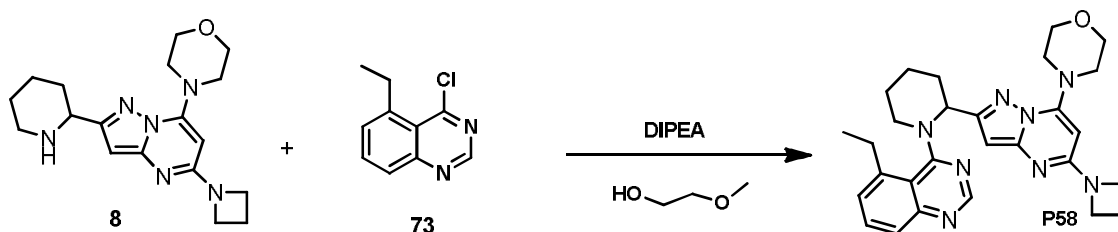


El intermedio **8** (1000 mg, 2.41 mmol), 4-cloro-6-metil-2-(metiltio)quinazolina **72** (649.2 mg, 2.89 mmol) y DIPEA (0.83 mL, 4.8 mmol) se mezclaron en 2-metoxietanol (30 mL) y se calentaron a 50 °C durante 16 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. Se formó un sólido el cual se separó por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y la solución obtenida se secó sucesivamente con MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para generar **P57** (1.2 g, 78% puro).

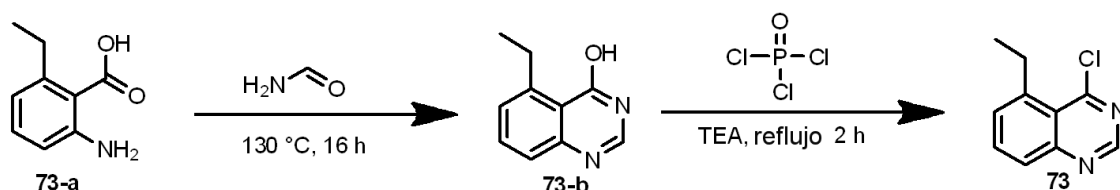
20 $m/z = 531$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

25 ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.69 (s, 4 H), 2.04 (dd, $J=13.1$, 5.2 Hz, 1 H), 2.24 - 2.38 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.37 - 3.41 (m, 1 H), 3.49 (t, $J=4.5$ Hz, 4 H), 3.62 - 3.76 (m, 4 H), 4.00 (t, $J=7.5$ Hz, 4 H), 4.13 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 5.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-etilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P58



30 **Síntesis de 4-cloro-5-etilquinazolina 73**



Etapa 1: síntesis de 5-etilquinazolin-4-ol **73-b**

Una mezcla de ácido 2-amino-6-etilbenzoico **73-a** (18.0 g, 109 mmol) en formamida (200 mL) se agitó a 130°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. La masa retenida sobre el filtro se secó al vacío a 45°C durante 1 h. Se recuperó el intermedio sólido resultante **73-b** (8.5 g, pureza: 90%, rendimiento: 40.3%).

Etapa 2: síntesis de 4-cloro-5-etilquinazolina **73**

Se añadió trietilamina (19.51 mL, 140.0 mmol) a una mezcla de 5-etilquinazolin-4-ol **73-b** (7.0 g, 40 mmol) en oxicloruro de fósforo (100 mL) a 0°C . La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (100 mL) y la mezcla se añadió gota a gota sobre hielo (100 g). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 100 mL), una solución de bicarbonato de sodio al 10% (2 x 100 mL), agua (2 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10/1 para obtener el intermedio **73** (3.313 g, pureza: 96%, rendimiento: 41.37%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39 (t, $J=7.46$ Hz, 3 H) 3.48 (c, $J=7.34$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 7.84 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H)

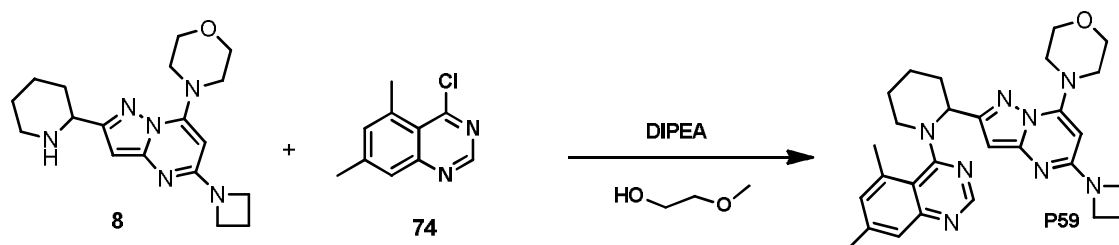
Etapa 3: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-etilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P58**

La mezcla de la sal de HCl del intermedio **8** (500 mg, 1.2 mmol) y el intermedio **73** (348 mg, 1.5 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (15 mL) y se añadió trietilamina (0.415 mL, 2.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que se fundió el hielo y a continuación, se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO_4 y se concentró. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol para generar **P58** como un polvo blanco (400 mg, 63%).

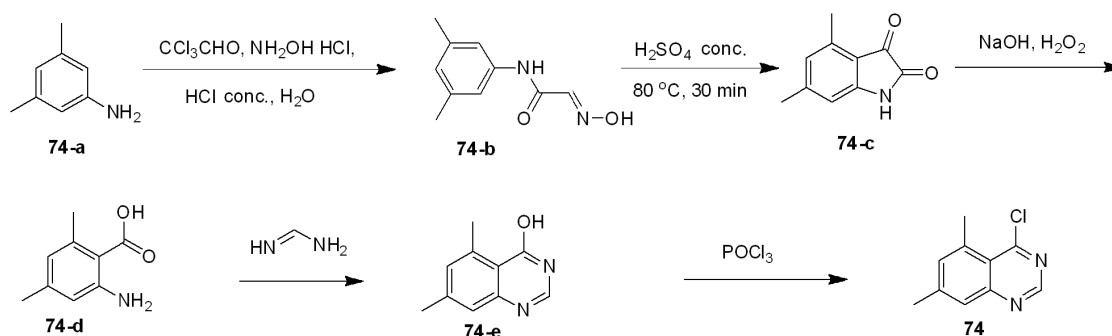
$m/z = 499$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 3 H), 1.42 - 1.57 (m, 1 H), 1.66 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 1.73 - 1.91 (m, 1 H), 2.06 - 2.35 (m, 4 H), 3.10 - 3.41 (m, 3 H), 3.40 - 3.55 (m, 5 H), 3.58 - 3.78 (m, 5 H), 3.89 - 4.06 (m, 4 H), 5.18 (s, 1 H), 5.35 - 5.66 (m, 2 H), 7.37 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.68 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5,7-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P59**



Síntesis de 4-cloro-5,7-dimetilquinazolina **74**



Etapa 1: síntesis de (*E*)-*N*-(3,5-dimetilfenil)-2-(hidroxiimino)acetamida **74-b**

Se añadió sulfato de sodio (390.7 g, 2.750 mol) a una solución de hidrato de cloral (76.5 g, 0.520 mol) en agua (1500 mL) a la temperatura ambiente. A continuación, se añadió una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (91.8 g, 1.32 mol), 3,5-dimetilanilina **74-a** (50 g, 0.41 mol) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (36.5%, 50 mL). La mezcla se calentó a 45°C durante 1.5 h y a continuación a 75°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sólido marrón que precipitó se filtró y se lavó con agua fría y hexano. El compuesto crudo se secó al vacío para obtener el intermedio **74-b** (70 g, rendimiento: 83.78%).

Etapa 2: síntesis de 4,6-dimetilindolino-2,3-diona **74-c**

El intermedio **74-b** (15.00 g, 78.04 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (75 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 30 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. El intermedio **75-c** precipitó, se filtró y se lavó con agua (8.50 g, 49.74%).

Etapa 3: síntesis del ácido 2-amino-4,6-dimetilbenzoico **74-d**

Se añadió H_2O_2 (123.7 g, 1200 mmol) a una mezcla del intermedio **74-c** (35.00 g, 199.8 mmol) en una solución de NaOH (1225 mL, 0.33 g/mL) a 70°C , durante 5 min. La mezcla se calentó durante 15 min más y a continuación, se enfrió hasta 15°C . Se añadió hielo a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). El pH de la solución se ajustó a 8 añadiendo HCl concentrado a 0°C y se acidificó hasta un pH~6 con ácido acético. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el intermedio **74-d** (17 g, rendimiento: 41.20%).

Etapa 4: síntesis de 5,7-dimetilquinazolin-4-ol **74-e**

Una mezcla del intermedio **74-d** (15.0 g, 90.8 mmol) y acetato de formamida (94.5 g, 908 mmol) se agitó durante 5 h a 150°C . Se añadió H_2O a la mezcla y la mezcla se agitó 10 min a la temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. La masa retenida sobre el filtro se secó al vacío para obtener el intermedio **74-e** (17.5 g, rendimiento: 39.83%).

Etapa 5: síntesis de 4-cloro-5,7-dimetilquinazolina **74**

Se añadió trietilamina (30.50 mL, 301.4 mmol) a una mezcla del intermedio **74-e** (17.50 g, 100.5 mmol) en POCl_3 (300 g, 1.96 mol) a 0°C . La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h y a continuación, se vertió sobre hielo-agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución (al 1%) de NaHCO_3 y salmuera, se secó con MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos/acetato de etilo, de 0/1 a 1:1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para obtener el intermedio **74** (4.806 g, 23.69%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H)

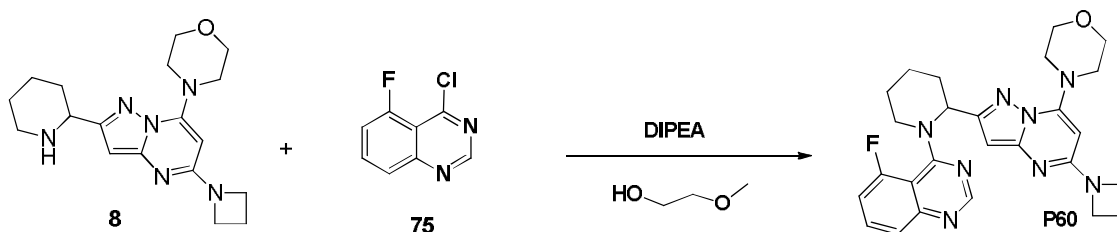
Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5,7-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina **P59**

La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (300 mg, 0.66 mmol) y el intermedio **74** (177 mg, 0.92 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (15 mL) y se añadió trietilamina (0.34 mL, 1.97 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que se fundió el hielo y a continuación, se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO_4 y se concentró. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol para generar **P59** como un polvo blanco (212 mg, 64%).

$m/z = 499 (M+H)^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.52 (s a, 1 H), 1.65 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 1.74 - 1.90 (m, 1 H), 2.17 (s a, 2 H), 2.28 (quin, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.35 - 3.58 (m, 6 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 3.98 (t, $J=7.3$ Hz, 4 H), 5.17 (s, 1 H), 5.41 (s a, 1 H), 5.53 - 5.73 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H)

5 **Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-fluoroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P60**

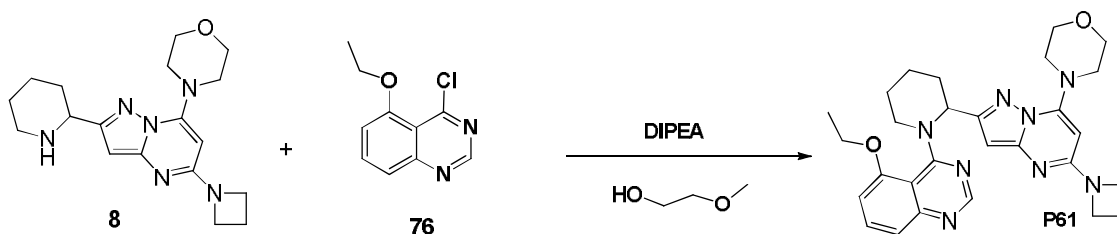


10 La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (400 mg, 0.87 mmol) y 4-cloro-5-fluoroquinazolina **75** (208 mg, 1.14 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (20 mL) y se añadió trietilamina (0.604 mL, 3.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que se fundió el hielo y a continuación, se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO_4 y se concentró para generar un sólido blanco, **P60** (145 mg, 34%).

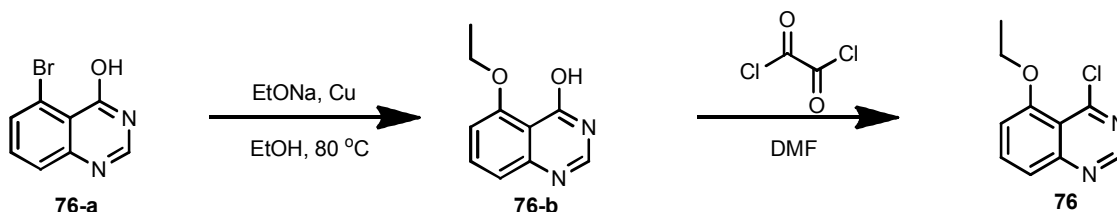
$m/z = 489 (M+H)^+$

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.57 - 1.90 (m, 4 H), 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 2.26 - 2.43 (m, 3 H), 3.38 - 3.51 (m, 1 H), 3.54 (s a, 4 H), 3.65 - 3.79 (m, 4 H), 3.92 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 4.02 (t, $J=7.4$ Hz, 4 H), 5.23 (s, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 5.80 (s a, 1 H), 7.23 (dd, $J=11.7, 7.9$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-etoxiquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P61



Síntesis de 4-cloro-5-etoxiquinazolina 76



Etapas 1: síntesis de 5-etoxiquinazolin-4-ol 76-b

25 Se añadió hidruro de sodio (8.00 g, 200 mmol, 60% en aceite mineral) a etanol (300 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se añadieron 5-bromoquinazolin-4-ol **76-a** (15.00 g, 66.65 mmol) y cobre (1.70 g, 26.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h y a continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y el pH se ajustó a 8 añadiendo una solución de ácido clorhídrico al 37%. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2/1) para obtener el intermedio **76-b** (5 g, rendimiento: 35%).

Etapas 2: síntesis de 4-cloro-5-etoxiquinazolina 76

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (12.5 mmol) a una solución del intermedio **76-b** (5.00 g, 26.3 mmol) y DMF (2.5 mL) en CH₃Cl (100 mL). La solución se calentó a reflujo durante toda la noche. La solución de la reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para obtener el intermedio **77** (2.81 g, rendimiento: 49%).

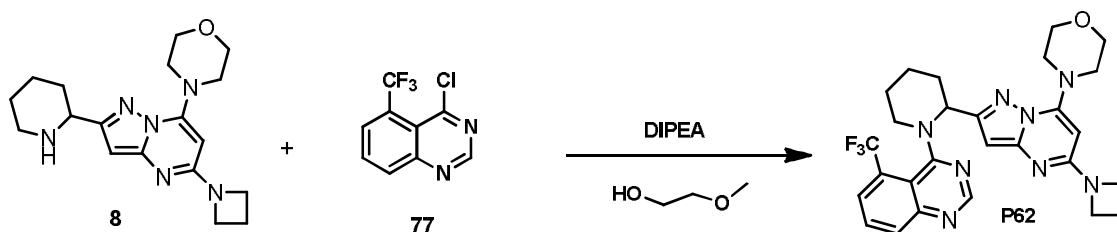
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 - 1.48 (m, 3 H) 4.14 - 4.23 (m, 2 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 1 H) 8.90 (s, 1 H)

La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (500 mg, 1.1 mmol) y 4-cloro-5-etoxiquinazolina **76** (320 mg, 1.5 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (20 mL) y se añadió trietilamina (0.566 mL, 3.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que se fundió el hielo y a continuación, se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO₄ y se concentró para generar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para generar **P61** como un sólido blanco (76 mg, 13%).

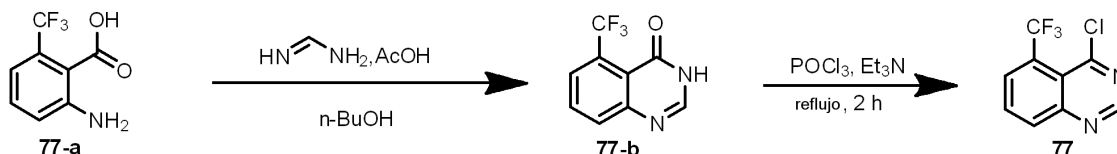
m/z = 515 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.49 (m, 3 H), 1.51 - 1.92 (m, 4 H), 2.08 - 2.24 (m, 1 H), 2.25 - 2.43 (m, 3 H), 3.27 - 3.47 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 4 H), 3.65 - 3.82 (m, 4 H), 3.87 - 4.10 (m, 5 H), 4.15 - 4.35 (m, 2 H), 5.22 (s, 1 H), 5.67 (s a, 1 H), 5.83 (s a, 1 H), 6.98 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.55 - 7.69 (m, 1 H), 8.38 (s a, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P62



Síntesis de 4-cloro-5-(trifluorometil)quinazolina 77



Etapas 1: síntesis de 5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona 77-b

Una mezcla de ácido 2-amino-6-(trifluorometil)benzoico **77-a** (9.00 g, 22.84 mmol) y acetato de formamidina (22.84 g, 219.4 mmol) en *n*-butanol (180 mL) se agitó a 100 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se lavó con etanol (2 x 50 mL) y a continuación, se secó al vacío a 45 °C durante 1 h para obtener el intermedio **77-b** (9 g, rendimiento: 91%).

Etapas 2: síntesis de 4-cloro-5-(trifluorometil)quinazolina 77

Se añadió trietilamina (29.3 mL, 210 mmol) a una mezcla del intermedio **77-b** (8.00 g, 37.4 mmol) en oxicloruro de fósforo (331 g, 2.16 mol) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y la mezcla se añadió sobre hielo (200 g). La fase orgánica separada se lavó sucesivamente con agua (1 x 100 mL), una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (2 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, de 1/0 a 1/1) para obtener el intermedio **77** (7.97 g, 91.38%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 - 8.06 (m, 1 H) 8.22 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P62

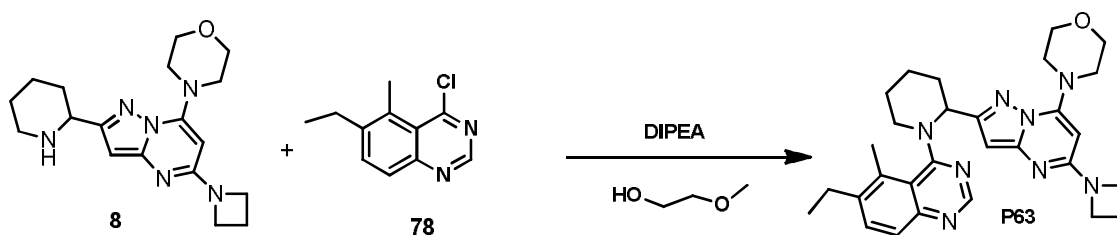
La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (300 mg, 0.65 mmol) y el intermedio **77** (183 mg, 0.78 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (20 mL) y a continuación, se añadió diisopropiletilamina (0.45 mL, 2.6 mmol). La mezcla resultante

se agitó a 50 °C durante toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el hielo se hubo fundido y a continuación, el sólido resultante se separó por filtración. El sólido se lavó sucesivamente con agua, se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO₄ y se concentró para generar **P62** (250 mg, 70%) como un sólido claro blanco.

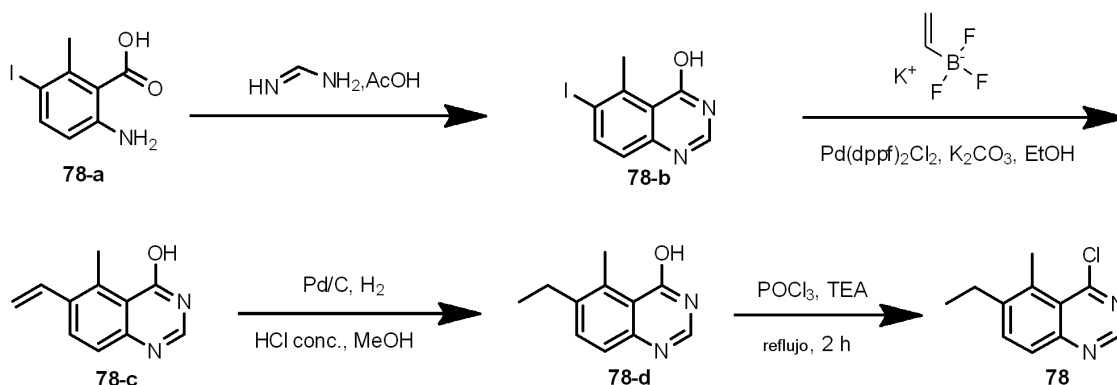
$m/z = 539 (M+H)^+$

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 - 1.60 (m, 1 H), 1.69 (s, 2 H), 1.82 (d, J=11.9 Hz, 1 H), 2.07 - 2.40 (m, 4 H), 3.32 - 3.59 (m, 5 H), 3.62 - 3.80 (m, 5 H), 4.02 (t, J=7.4 Hz, 4 H), 5.20 (s, 1 H), 5.46 - 5.70 (m, 2 H), 7.81 - 7.91 (m, 2 H), 7.94 - 8.01 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H)

10 **Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-etil-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P63**



Síntesis de 4-cloro-6-etil-5-metilquinazolina **78**



15 **Etapla 1: síntesis de 6-yodo-5-metilquinazolin-4-ol 78-b**

Una solución de ácido 6-amino-3-yodo-2-metilbenzoico **78-a** (35.0 g, 126 mmol) y acetato de formamidina (59.0 g, 567 mmol) en EtOH (500 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. El precipitado se separó por filtración y se lavó con etanol para obtener el intermedio **78-b** (21 g, 52% de rendimiento).

Etapla 2: síntesis de 5-metil-6-vinilquinazolin-4-ol 78-c

20 Una solución del intermedio **78-b** (15.0 g, 52.4 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (10.6 g, 79.0 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1.7 g, 2.6 mmol) y K₂CO₃ (21.74 g, 157.3 mmol) en EtOH (150 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con H₂O y CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en SYNERGI (eluyente: TFA agua/acetonitrilo 30/70 v/v). Las fracciones con el producto se recogieron y se evaporó el disolvente orgánico. El pH del se ajustó a 7 con NaHCO₃ saturado. El concentrado acuoso se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se concentró al vacío para obtener el intermedio **78-c** (3 g, 29% de rendimiento).

Etapla 3: síntesis de 6-etil-5-metilquinazolin-4-ol 78-d

30 Una solución del intermedio **78-c** (3.0 g, 16 mmol) y HCl (11.5 mL) en MeOH (30 mL) se hidrogenó a la temperatura ambiente (50 psi) con Pd/C (0.6 g) como catalizador durante 15 h. Tras la captación de H₂ (32.50 mg, 16.11 mmol), el catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol. El disolvente se evaporó al vacío para obtener el intermedio **78-d** (2.1 g, 66% de rendimiento).

Etapla 4: síntesis de 4-cloro-6-etil-5-metilquinazolina 78

Una mezcla del intermedio **78-d** (1.80 g, 9.56 mmol), trietilamina (2.220 mL, 15.95 mmol) y oxiclورو de fósforo (60 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y la mezcla se añadió gota a gota sobre hielo (200 g). La fase orgánica separada se lavó sucesivamente con agua (1 x 100 mL), una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (2 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, de 1/0 a 5/1) para obtener el intermedio **78** (1.434 g, 68.94%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (t, J=7.65 Hz, 3 H) 2.88 (c, J=7.53 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 7.75 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H)

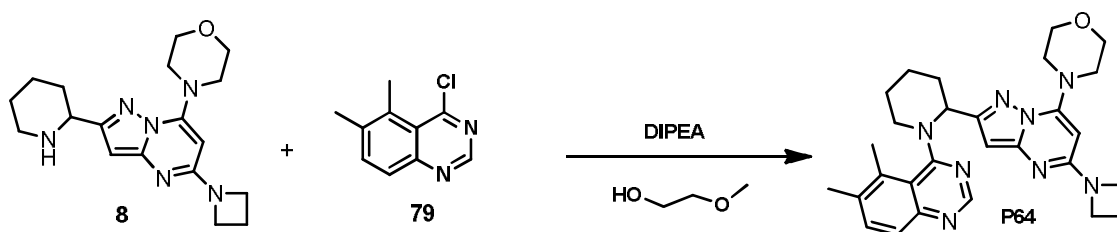
Etapa 5: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(6-etil-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P63

La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (400 mg, 0.87 mmol) y el intermedio **78** (235 mg, 1.14 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (20 mL) y a continuación, se añadió diisopropiletilamina (0.604 mL, 3.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el hielo se hubo fundido y a continuación, el sólido resultante se separó por filtración. El sólido se lavó sucesivamente con agua, se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO₄ y se concentró; el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para generar **P63** (198 mg, 44%) como un sólido claro blanco.

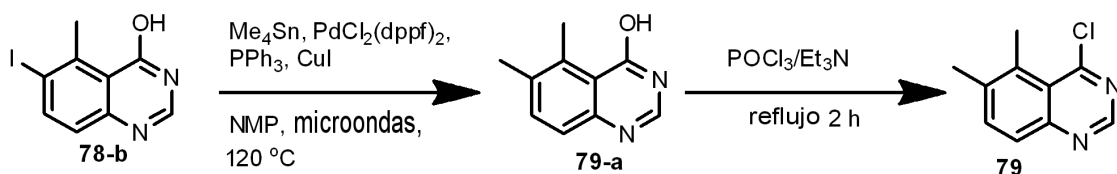
m/z = 513 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.37 - 1.58 (m, 1 H), 1.67 (s a, 2 H), 1.77 - 1.94 (m, 1 H), 2.12 - 2.39 (m, 6 H), 2.75 - 2.89 (m, 6 H), 3.52 (s a, 5 H), 3.65 - 3.80 (m, 4 H), 4.02 (t, J=7.4 Hz, 4 H), 5.21 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 7.49 - 7.63 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5,6-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P64



Síntesis de 4-cloro-5,6-dimetilquinazolina 79



Etapa 1: síntesis de 5,6-dimetilquinazolin-4-ol 79-a

Se añadieron PdCl₂(dppf)₂ (114 mg, 0.180 mmol) y PPh₃ (183 mg, 0.700 mmol) a una mezcla del intermedio **78-b** (1.0 g, 3.5 mmol), Me₄Sn (940 mg, 5.20 mmol) y CuI (67 mg, 0.35 mmol) en NMP (15 mL) en N₂. La mezcla se agitó con microondas a 150 °C durante 0.5 h. La mezcla resultante se vertió sobre agua. El precipitado se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo 1/10) para obtener el intermedio **79-a** (0.7 g, rendimiento: 27%).

Etapa 2: síntesis de 4-cloro-5,6-dimetilquinazolina 79

Una mezcla del intermedio **79-a** (700 mg, 4.02 mmol), oxiclورو de fósforo (20 mL) y trietilamina (2.80 mL, 20.1 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se añadió sobre hielo (20 g). La fase orgánica separada se lavó sucesivamente con agua (1 x 20 mL), una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (2 x 20 mL), agua (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, de 1/0 a 10/1) para obtener el intermedio **79** (598.30 g, 73%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 7.68 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.89 (m, 1 H) 8.89 (s, 1 H).

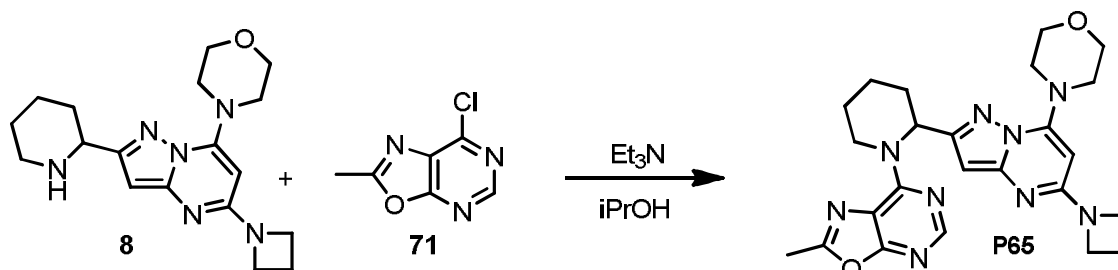
Etapa 3: síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5,6-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P64

La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (300 mg, 0.65 mmol) y el intermedio **79** (183 mg, 0.95 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (15 mL) y a continuación, se añadió diisopropiletilamina (0.45 mL, 2.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante tres días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el hielo se hubo fundido y a continuación, el sólido resultante se separó por filtración. El sólido se lavó sucesivamente con agua, se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO_4 y se concentró para generar el compuesto **P64** (150 mg, 45%) como un sólido claro blanco.

$m/z = 499 (\text{M}+\text{H})^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.67 (s a, 3 H), 1.82 (d, $J=11.7$ Hz, 1 H), 2.09 - 2.37 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.67 - 2.86 (m, 4 H), 3.52 (s a, 5 H), 3.65 - 3.83 (m, 4 H), 4.02 (t, $J=7.4$ Hz, 4 H), 5.21 (s, 1 H), 5.40 - 5.90 (m, 2 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H)

Síntesis de 7-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-2-metiloxazolo[5,4-d]pirimidina P65

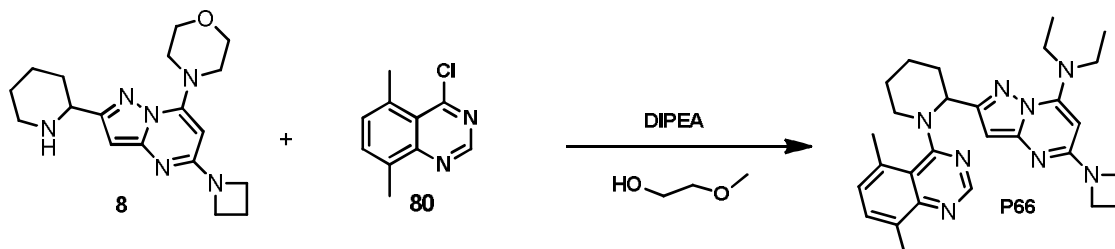


A una solución del intermedio **71** (20 mg, 0.12 mmol) en $i\text{PrOH}$ (2 mL) se añadió trietilamina (0.05 mL, 0.35 mmol, 3 eq.) y el intermedio **8** (40 mg, 0.12 mmol, 1 eq.). La solución se sometió a irradiación de microondas durante 3 h a 120 °C. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC prep. para generar el compuesto del título **P65** (21 mg, 37%) como un sólido blanco.

$m/z = 476 (\text{M}+\text{H})^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.49 - 1.79 (m, 4 H) 1.84 - 2.02 (m, 1 H) 2.20 - 2.34 (m, 2 H) 2.40 (s a, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 1 H) 3.36 - 3.54 (m, 4 H) 3.55 - 3.69 (m, 4 H) 3.99 (t, $J=7.70$ Hz, 4 H) 4.99 (d, $J=13.32$ Hz, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 6.53 (d, $J=5.65$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5,8-dimetilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P66



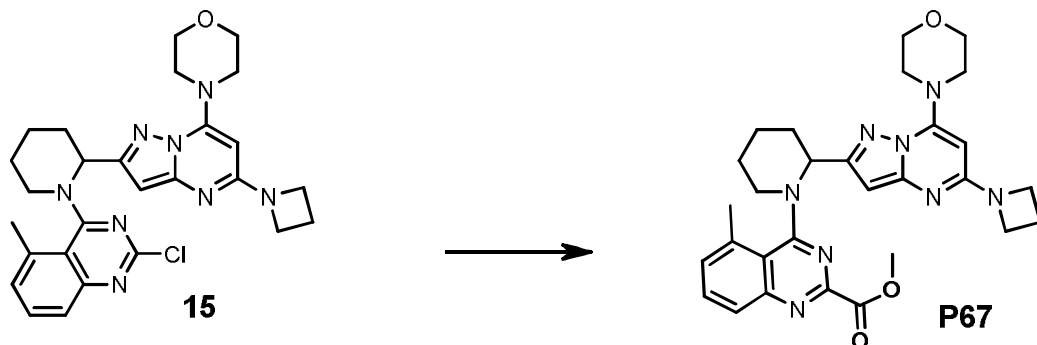
La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (300 mg, 0.65 mmol) y 4-cloro-5,8-dimetilquinazolina **80** (175 mg, 0.9 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (15 mL) y a continuación, se añadió diisopropiletilamina (0.45 mL, 2.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante tres días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el hielo se hubo fundido y a continuación, el sólido resultante se separó por filtración. El sólido no estaba puro y se disolvió en diclorometano, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO_4 .

El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol. El compuesto **P66** se aisló como un sólido blanco (150 mg, 46%).

$m/z = 499 (M+H)^+$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (s a, 1 H), 1.64 (d, $J=7.7$ Hz, 2 H), 1.82 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 2.18 (s a, 2 H), 2.28 (quin, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.35 - 3.56 (m, 6 H), 3.61 - 3.74 (m, 4 H), 3.98 (t, $J=7.4$ Hz, 4 H), 5.17 (s, 1 H), 5.46 (s a, 1 H), 5.62 (s a, 1 H), 7.18 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)

5 **Síntesis de (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolino-2-carboxilato de metilo P67**

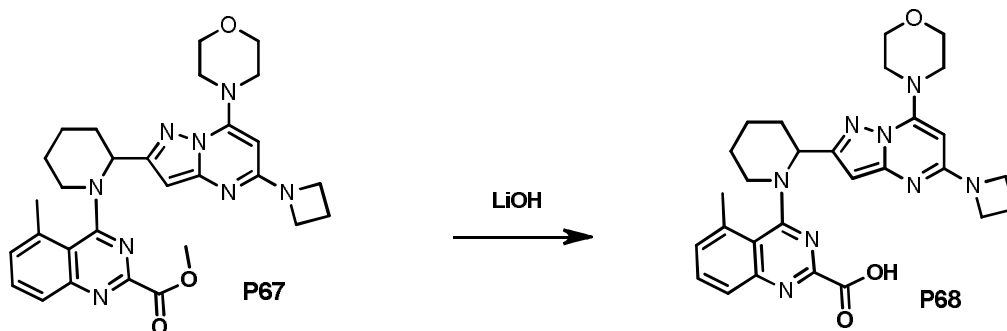


10 El intermedio **15** (100 mg, 0.13 mmol) se disolvió en 30 mL de THF/MeOH (3/1) en un autoclave. Se añadieron acetato de potasio (20 mg, 0.20 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq.) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (11 mg, 0.027 mmol, 0.2 eq.). El autoclave se calentó hasta 120 °C con una presión de monóxido de carbono de 50 bar durante 8 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano; a continuación, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El crudo se purificó después mediante HPLC, lo que proporcionó el compuesto metílico **P67** (43 mg, 60%).

15 $m/z = 543 (M+H)^+$

1H RMN (400 MHz, 420 K, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 - 1.59 (m, 1 H) 1.62 - 1.70 (m, 2 H) 1.77 - 1.88 (m, 1 H) 2.14 - 2.33 (m, 4 H) 2.80 (s, 3 H) 3.43 - 3.55 (m, 5 H) 3.64 - 3.74 (m, 5 H) 3.85 (s, 3 H) 3.99 (t, $J=7.41$ Hz, 4 H) 5.18 (s, 1 H) 5.61 (m, $J=3.98$ Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 7.39 (t, $J=4.22$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=4.30$ Hz, 2 H)

20 **Síntesis del ácido (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metilquinazolino-2-carboxílico P68**

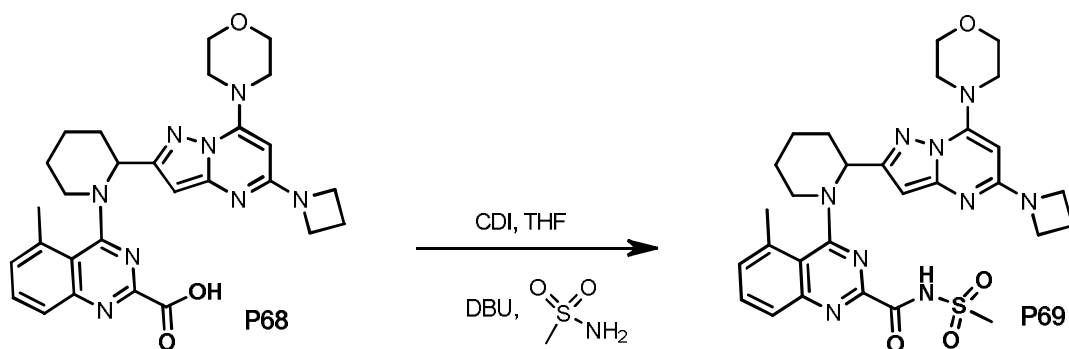


25 A una solución del compuesto **P67** (300 mg, 0.38% mmol) en 30 mL de THF/agua (3/1), se añadió LiOH (28 mg, 1.16 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a la temperatura ambiente. A continuación, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 6 con HCl (1 M en agua) y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto **P68** (110 mg, 53%).

$m/z = 529 (M+H)^+$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 - 1.62 (m, 1 H) 1.64 - 1.76 (m, 2 H) 1.78 - 1.91 (m, 1 H) 2.16 - 2.37 (m, 4 H) 3.24 (s, 3 H) 3.46 - 3.59 (m, 5 H) 3.68 - 3.77 (m, 5 H) 4.02 (t, $J=7.37$ Hz, 4 H) 5.22 (s, 1 H) 5.54 - 5.88 (m, 2 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 2 H)

30 **Síntesis de (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-N-(metilsulfonil)quinazolino-2-carboxamida P69**

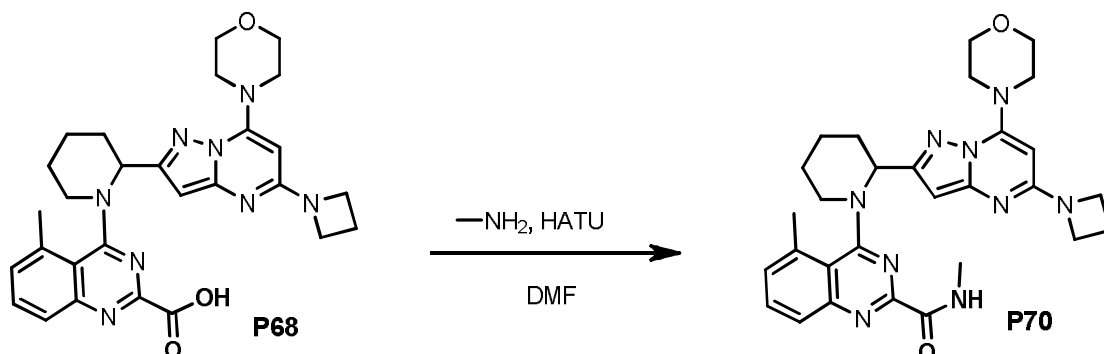


El compuesto **P68** (150 mg, 0.28 mmol) se disolvió en 10 mL de THF y se añadió CDI (92 mg, 0.56 mmol, 2 eq.). La mezcla se calentó hasta 50 °C y después de agitar durante una hora, se añadieron DBU (0.08 mL, 0.56 mmol, 2 eq.) y metilsulfonamida (70 mg, 0.74 mmol, 2.6 eq.) a la solución. Después de agitar durante 1 h a 50 °C, la solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente desde un 0% hasta un 10% de MeOH en DCM lo que proporcionó el compuesto **P69** (65 mg, 38%).

$m/z = 606 \text{ (M+H)}^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.46 - 1.60 (m, 1 H) 1.62 - 1.73 (m, 2 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 2.15 - 2.38 (m, 4 H) 2.80 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.42 - 3.60 (m, 5 H) 3.64 - 3.77 (m, 5 H) 4.00 (t, $J=7.42$ Hz, 4 H) 5.20 (s, 1 H) 5.68 - 5.77 (m, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.65 - 7.76 (m, 2 H)

Síntesis de (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-N,5-dimetilquinazolino-2-carboxamida P70

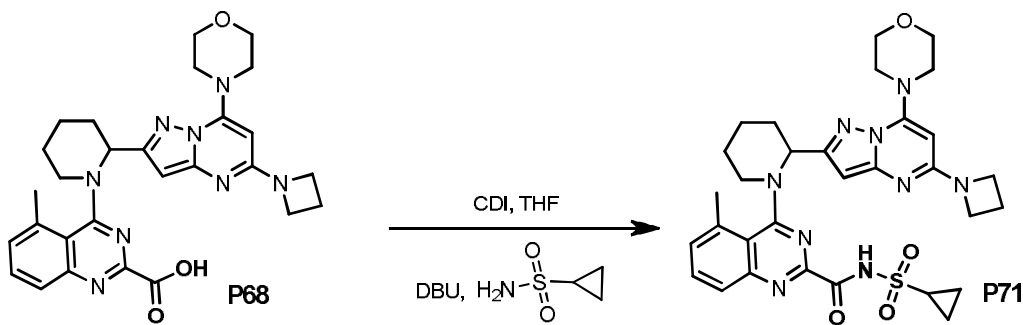


A una solución del compuesto **P68** (240 mg, 0.45 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron DIPEA (0.23 mL, 1.36 mmol, 3 eq.), metilamina (0.08 mL, 0.90 mmol, 2 eq.) y HATU (431.5 mg, 1.135 mmol, 2.5 eq.). La solución resultante se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL), la solución se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto **P70** (87 mg, 36%).

$m/z = 542 \text{ (M+H)}^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.60 (m, 1 H) 1.67 (s a, 2 H) 1.76 - 1.90 (m, 1 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 2.28 (quin, $J=7.37$ Hz, 2 H) 2.79 - 2.87 (m, 6 H) 3.35 - 3.62 (m, 6 H) 3.61 - 3.75 (m, 4 H) 3.98 (t, $J=7.37$ Hz, 4 H) 5.19 (s, 1 H) 5.54 (s a, 1 H) 5.68 (s a, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 1 H) 7.58 - 7.72 (m, 2 H) 8.04 (s a, 1 H)

Síntesis de (4-(2-(5-(azetidin-1-il)-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)-N-(ciclopropilsulfonyl)-5-metilquinazolino-2-carboxamida P71

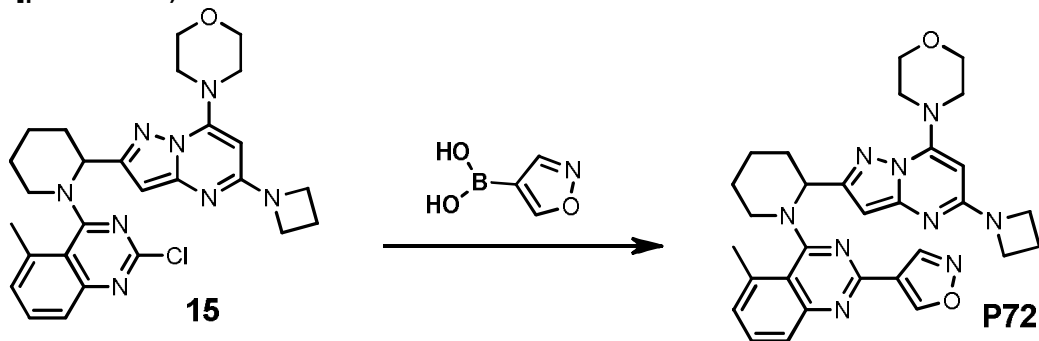


5

$$m/z = 632 \text{ (M+H)}^+$$

10

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-(isoxazol-4-il)-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolol[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina

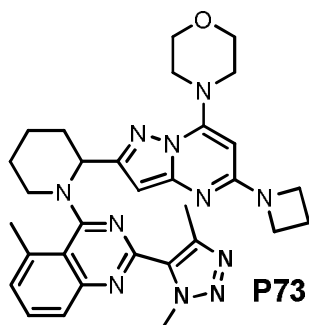


15

25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 - 2.46 (m, 8 H) 2.66 (s, 3 H) 3.24 - 4.72 (m, 14 H) 5.09 - 9.25 (m, 8 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(2-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazol[1,5-*a*]pirimidin-7-il)morfolina P73



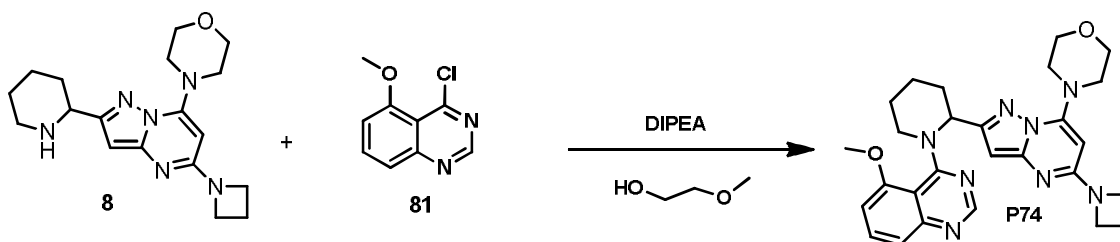
Se preparó el compuesto **P73** de la misma manera que el compuesto P72 utilizando el intermedio 15 y 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol como materiales de partida.

m/z = 580 (M+H).

5 PF : 238,91°C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.29 - 2.05 (m, 4 H) 2.12 - 2.49 (m, 4 H) 2.55 - 2.76 (m, 3 H) 2.82 - 3.00 (m, 3 H) 3.13 - 4.16 (m, 14 H) 4.30 - 4.49 (m, 3 H) 4.93 - 6.11 (m, 3 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 7.53 - 7.79 (m, 2 H)

Síntesis de 4-(5-(azetidin-1-il)-2-(1-(5-metoxiquinazolin-4-il)piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina P74



La mezcla de la sal de TFA del intermedio **8** (300 mg, 0.65 mmol) y 4-cloro-5-metoxiquinazolina **81** (153 mg, 0.78 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (15 mL) y a continuación, se añadió diisopropiletilamina (0.45 mL, 2.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una solución con agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el hielo se hubo fundido y a continuación, el sólido resultante se separó por filtración. El sólido se lavó sucesivamente con agua, se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO_4 y se concentró para generar el compuesto **P74** (267 mg, 81%) como un sólido claro blanco.

m/z = 501 (M+H).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.58 - 1.82 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.22 - 2.39 (m, 3 H), 3.28 - 3.41 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 4 H), 3.66 - 3.75 (m, 4 H), 3.92 (s, 3 H), 3.99 (t, $J=7.5$ Hz, 5 H), 5.18 (s, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 6.95 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H).

B. Ejemplos farmacológicos

B.1 Actividad antiviral

Se rellenaron placas de microvaloración de fondo transparente de 384 pocillos negras (Corning, Ámsterdam, Países Bajos) mediante eyección acústica de gotas usando el dispositivo de manipulación de líquidos Echo (Labcyte, Sunnyvale, California). Se transfirieron 200 nL de disoluciones madre del compuesto (DMSO al 100%) a las placas de ensayo. Se realizaron 9 diluciones en serie por un factor de 4 del compuesto, lo que dio lugar a la misma concentración del compuesto por cuadrante. Se inició el ensayo añadiendo 10 μL de medio de cultivo a cada pocillo (medio RPMI sin rojo de fenol, 10% de FBS inactivado térmicamente, 0.04% de gentamicina (50 mg/mL)). Todas las etapas de adición se realizan utilizando un dispensador Multidrop (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). A continuación, se añadió a las placas el virus rgVSR224 (MDI (multiplicidad de infección) = 1) diluido en medio de cultivo. El virus rgVSR224 es un virus modificado que incluye un gen GFP adicional (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13) y se obtuvo una licencia del NIH (Bethesda, MD, EE. UU.). Finalmente, se sembraron en placas 20 μL de una suspensión de células HeLa (3000 células/pocillo). En cada prueba se incluyeron controles de medio, infectados por virus y de infección simulada. Los pocillos contenían un 0.05% de DMSO en volumen. Se incubaron las células a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5%. Tres días tras la exposición al virus, se

- 5 cuantificó la replicación viral midiendo la expresión de GFP en las células mediante un microscopio láser MSM desarrollado en las propias instalaciones (Tibotec, Beerse, Bélgica). Se definió la CE_{50} como la concentración que inhibe en un 50% la expresión de GFP. En paralelo, se incubaron los compuestos durante tres días en un conjunto de placas de microvaloración de 384 pocillos blancas (Corning) y se determinó la citotoxicidad de los compuestos en las células HeLa midiendo el contenido de ATP de las células utilizando el kit ATPlite (Perkin Elmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. Se definió la CC_{50} como la concentración que genera una citotoxicidad de un 50%.

Tabla B-1: datos antivirales e índice de selectividad

N.º co.	VSR HELA pCE_{50}	IS TOX HELA	N.º co.	VSR HELA pCE_{50}	IS TOX HELA
P1	6.1	4.4	P37	6.5	4.3
P2	6.5	4.4	P40	6.8	4.7
P3	5.4	4.6	P41	7.1	<4
P4	6.8	<4	P42	5.6	<4.6
P5	6.6	<5	P43	4.8	4.2
P6	8.3	<4.0	P44	6.1	4.2
P7	5.7	<4	P45	6.7	4.2
P8	8.1	<4	P46	6.5	4.3
P9	8.3	<4.6	P47	6.3	4.6
P10	6.2	<4.3	P48	7.9	4.5
P11	6.9	<4.6	P49	6.1	4.3
P12	6.7	<4	P50	6.2	4.3
P13	6.4	4.3	P51	6.5	4.3
P14	6.1	<4	P52	7.1	4.7
P15	6.6	4.0	P53	7.3	4.6
P16	7.1	4.3	P54	7.6	4.5
P17	8.4	4.4	P55	7.8	4.3
P18	<6	<4.3	P57	6.2	4.5
P19	8.0	<4.3	P58	6.3	<4
P20	6.2	5.4	P59	6.4	4.3
P21	6.4	<4.6	P60	6.9	4.3
P22	7.1	4.5	P61	7.5	<4
P23	7.8	<4.6	P62	7.0	4.3
P24	<4.6	<4.6	P63	6.4	4.4
P25	7.5	<4.6	P64	7.8	<4.6
P26	7.6	4.3	P65	7.8	<4.6
P27	6.2	4.5	P66	7.0	-
P28	6.1	<4	P67	6.9	<4.3

N.º co.	VSR HELA pCE ₅₀	IS TOX HELA	N.º co.	VSR HELA pCE ₅₀	IS TOX HELA
P29	6.4	4.5	P68	6.5	<4.6
P30	6.2	4.6	P69	6.5	<4
P31	6.8	4.8	P70	6.2	4.3
P32	7.3	<4	P71	6.4	<4
P33	7.88	4.2	P72	7.6	4.5
P34	6.2	4.3	P73	6.9	4.8
P35	7.2	4.4	P74	7.8	<4.6
P36	6.3	<4			

C. Ejemplos de composición teóricos

La expresión “principio activo”, tal como se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), a sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y formas estereoquímicamente isoméricas y tautómeros.

- 5 A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

C.1. Comprimidos

	Principio activo	5-50 mg
	Fosfato de dicalcio	20 mg
	Lactosa	30 mg
10	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Almidón de papa hasta	200 mg

- 15 En este ejemplo, se puede reemplazar el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

C.2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contenga 1-5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

C.3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% en peso de un principio activo de la invención en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

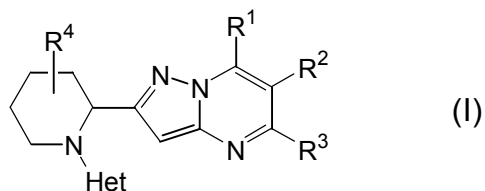
C.4. Pomada

	Principio activo	5-1000 mg
25	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
	Petrolato blanco	15 g
	Agua	hasta 100 g

En este Ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), incluida cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde



R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o heterociclilo¹;

- 5 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es alquilo C₁₋₄, halo, cicloalquilo C₃₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o heterociclilo²;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o halo;

- 10 Heterociclilo¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino; donde cada heterociclilo¹ está sustituido de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, polihalo(alquilo C₁₋₄), (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, amino, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo o (alquil C₁₋₄)sulfonilo;

Heterociclilo² es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino; donde cada heterociclilo² está sustituido de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, polihalo(alquilo C₁₋₄), (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, amino, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilamino o (alquil C₁₋₄)sulfonilo;

- 15 Het se selecciona entre furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, quinolino, isoquinolino, cinolino, quinazolino, quinoxalino, 1,5-naftiridino, 1,6-naftiridino, 1,7-naftiridino, 1,8-naftiridino, pirido[2,3-*d*]pirimidino, pirido[3,2-*d*]pirimidino, 9*H*-purino, tiazolo[5,4-*d*]pirimidino, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidino, oxazolo[5,4-*d*]pirimidino, tieno[2,3-*d*]pirimidino o tieno[3,2-*d*]pirimidino; donde cada Het está sustituido de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)tio, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, hidroxycarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, aminocarbonilo, trifluorometilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilamino, di((alquiloxi C₁₋₄)carbonil)amino, (alquil C₁₋₄)sulfonilaminocarbonilo, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)(alquiloxi C₁₋₆)carbonilamino, di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilaminocarbonilo, (cicloalquil C₃₋₆)sulfonilaminocarbonilo, HO-NH-(C=NH)-; oxazolilo o triazolilo cada uno sustituido de manera opcional con uno o dos alquilo C₁₋₄;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 25 2. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o heterociclilo¹;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo²;

R⁴ es hidrógeno;

- 30 Heterociclilo¹ es piperazino o morfolino; donde cada heterociclilo¹ está sustituido de manera opcional con un sustituyente seleccionado entre (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo o (alquil C₁₋₄)sulfonilo;

Heterociclilo² es azetidino o pirrolidino; donde cada heterociclilo² está sustituido de manera opcional con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo o amino;

- 35 Het se selecciona entre quinazolino, pirido[2,3-*d*]pirimidino, tiazolo[5,4-*d*]pirimidino, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidino, oxazolo[5,4-*d*]pirimidino o tieno[2,3-*d*]pirimidino; donde cada Het está sustituido de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)tio, hidroxilo, hidroxycarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, aminocarbonilo, trifluorometilo, (alquiloxi C₁₋₄)carbonilamino, di((alquiloxi C₁₋₄)carbonil)amino, (alquil C₁₋₄)sulfonilaminocarbonilo, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, (alquiloxi C₁₋₄)(alquiloxi C₁₋₆)carbonilamino, di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilaminocarbonilo, (cicloalquil C₃₋₆)sulfonilaminocarbonilo, HO-NH-(C=NH)-; oxazolilo o triazolilo cada uno sustituido de manera opcional con uno o dos alquilo C₁₋₄.

3. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde R¹ es heterociclilo¹, R² es hidrógeno y R³ es heterociclilo².

4. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno, R^2 es alquilo C_{1-4} y R^3 es heterociclilo².
5. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 es heterociclilo².
- 5 6. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es hidrógeno y R^3 es heterociclilo².
7. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-4} .
- 10 8. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 es cicloalquilo C_{3-6} .
9. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde Het es quinazolinilo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 15 11. Un proceso para preparar una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 8, donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable.
12. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como un medicamento.
- 20 13. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de una infección por el virus sincicial respiratorio.