

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 504**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009** **E 13197815 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2725028**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como compuestos intermedios en la síntesis de inhibidores de TRK quinasa**

30 Prioridad:

22.10.2008 US 107616 P

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

03.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 588 504 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como compuestos intermedios en la síntesis de inhibidores de TRK quinasa

La presente invención se refiere a nuevos compuestos intermedios útiles para preparar compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un proceso para preparar los compuestos intermedios y su uso para preparar los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos compuestos intermedios de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos para compuestos que exhiben inhibición de proteína tirosina quinasa de la familia Trk, y que son útiles en el tratamiento del dolor, inflamación, cáncer, y ciertas enfermedades infecciosas.

Los regímenes de tratamiento actuales para afecciones de dolor utilizan diversas clases de compuestos. Los opioides (tales como la morfina) tienen varias desventajas que incluyen efectos eméticos, estreñimiento y efectos respiratorios negativos, así como potencial de adicción. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tales como los tipos COX-1 o COX-2) también tienen desventajas que incluyen eficacia insuficiente en el tratamiento de dolor agudo. Además, los inhibidores de COX-1 pueden causar úlceras de la mucosa. Por lo tanto, existe una necesidad constante de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente dolor crónico.

Las Trk son tirosina quinasas receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles denominados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros - TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas se encuentran (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, señalización y supervivencia de células neuronales (Patapoutian, A. *et al.*, Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos de dolor animales preclínicos. Por ejemplo, se ha mostrado que los anticuerpos antagonistas frente a NGF y TrkA (por ejemplo, RN-624) son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático y en ensayos clínicos humanos (Woolf, C.J. *et al.* (1994) Neuroscience 62:327-331; Zahn, P.K. *et al.* (2004) J. Pain 5, 157-163; McMahon, S. B. *et al.*, (1995) Nat. Med. 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807-810; Shelton, D. L. *et al.* (2005) Pain 116, 8-16; Delafoy, L. *et al.* (2003) Pain 105, 489-497; Lamb, K. *et al.* (2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355-361; Jaggar, S. I. *et al.* (1999) Br. J. Anaesth. 83, 442-448). Además, la literatura reciente indica que después de inflamación, los niveles BDNF y la señalización de TrkB aumentan en los ganglios de la raíz dorsal (Cho, L. *et al.* Brain Research 1997, 749, 358) y varios estudios han mostrado que anticuerpos que disminuyen la señalización a través de la ruta de BDNF/TrkB inhiben la hipersensibilización neuronal y el dolor asociado (Chang-Qi, L *et al.* Molecular Pain 2008, 4:27).

Además, se ha mostrado que los macrófagos que invaden las células tumorales y los tumores estimulan directamente las TrkA ubicadas en las fibras de dolor periféricas. Usando diversos modelos de tumores tanto en ratones como en ratas se ha demostrado que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis más alta tolerada de morfina. Además, la activación de la ruta de BDNF/TrkB se ha visto implicada en numerosos estudios como moduladores de diversos tipos de dolor incluyendo dolor inflamatorio (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), dolor neuropático (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) y dolor quirúrgico (Li, C.-Q. *et al.*, Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Debido a que las quinasas TrkA y TrkB pueden servir como mediadores de respuestas biológicas dirigidas por NGF, los inhibidores de TrkA y/o otras quinasas Trk pueden proporcionar un tratamiento eficaz para estados de dolor crónico.

La literatura reciente también ha mostrado que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de las Trk están asociadas a numerosos cánceres que incluyen neuroblastoma (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), cáncer de ovario (Davidson, B., *et al.*, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), cáncer de mama (Kruettgen *et al.* Brain Pathology 2006, 16: 304-310), cáncer de próstata (Dionne *et al.* Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898), cáncer pancreático (Dang *et al.* Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850-858), mieloma múltiple (Hu *et al.* Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), astrocitoma y meduloblastoma (Kruettgen *et al.* Brain Pathology 2006, 16: 304-310), glioma (Hansen *et al.* Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275), melanoma (Truzzi *et al.* Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031-2040), carcinoma de tiroides (Brzezianska *et al.* Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229.), adenocarcinoma de pulmón (Perez-Pinera *et al.* Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1&2), 19-26), tumores neuroendocrinos macrocíticos (Marchetti *et al.* Human Mutation 2008, 29(5), 609-616), y cáncer colorrectal (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores de Trk son eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis tumoral. En particular, los inhibidores de molécula pequeña no selectivos de quimeras de Trk A, B y C y Trk/Fc fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis tumoral (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J. *et al.* (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M.A. y Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. *et al.* Cancer Res (2008) 68:(2)

346-351) (Truzzi *et al.*, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031-2040). Por lo tanto, se espera que un inhibidor de la familia Trk de quinasas tenga utilidad en el tratamiento de cáncer.

Además, se ha mostrado que la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk es eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk se ha visto implicada en modelos preclínicos de enfermedades pulmonares inflamatorias que incluyen asma (Freund-Michel, V; Frossard, N.; Pharmacology & Therapeutics (2008), 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y; *et al.* The Journal of Urology (2005), 173(3), 1016-21), enfermedades inflamatorias del intestino que incluyen colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F, *et al.*, Gut (2000), 46(5), 670-678) y enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópica (Dou, Y.-C.; *et al.* Archives of Dermatological Research (2006), 298(1), 31-37), eccema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P.; *et al.* Journal of Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

La ruta de neurotrofina/Trk, particularmente BDNF/TrkB, también se ha visto implicada en la etiología de enfermedades neurodegenerativas que incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414). La modulación de la ruta de neurotrofina/Trk puede tener utilidad en el tratamiento de estas y otras enfermedades relacionadas.

También se cree que el receptor TrkA puede ser crítico en el proceso de la enfermedad en la infección de la infección parasitaria de *Typanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en el hospedadores humanos (de Melo-Jorge, M. *et al.* Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-261). De ese modo, la inhibición de TrkA puede tener utilidad en el tratamiento de enfermedad de Chagas e infecciones protozoarias relacionadas.

Los inhibidores de Trk también pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide, y metástasis ósea. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, que ocurren hasta en un 70 por ciento de los pacientes con cáncer avanzado de mama o próstata (1) y en aproximadamente un 15 a un 30 por ciento de pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides, o riñón. La metástasis osteolítica puede causar dolor agudo, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente mortal, compresión de la médula espinal, y otros síndromes de compresión nerviosa. Por estas razones, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa del cáncer. Por lo tanto, los agentes que puedan inducir apoptosis de los osteoblastos proliferantes serían muy ventajosos. Se ha observado la expresión de los receptores TrkA y TrkC en el área de formación ósea en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asaumi, *et al.*, Bone (2000) 26(6) 625-633). Además, se observó la localización de NGF en casi todas las células formadoras de hueso (K. Asaumi, *et al.*). Recientemente, se ha demostrado que un inhibidor pan-Trk inhibe la señalización de tirosina activada por neurotrofinas que se unen a los tres receptores de Trk en osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, *et al.*, (2002) 62, 986-989). Estos datos apoyan el fundamento del uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea, tales como metástasis ósea en pacientes con cáncer.

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

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

Se conocen compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina. Por ejemplo, el documento de Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/037477 desvela compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que portan un grupo alquilo, arilo o heterocíclico en la posición 3. Se afirma que estos compuestos son inhibidores de Lípido Quinasas PI3K y/o mTOR.

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

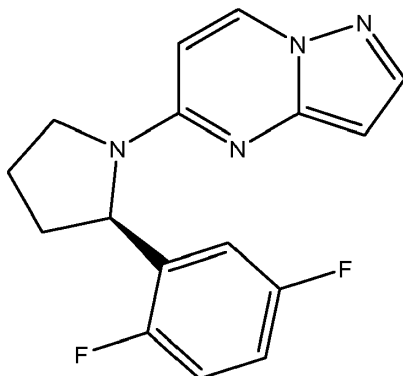
El documento de Publicación de Patente de Estados Unidos US 2006/0094699 desvela compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que portan un grupo -C(=O)NH-fenilo, -C(=O)(4-metilpiperidinilo) o -C(=O)NMe(CH₂-trimetilpirazolilo) en la posición 3 para su uso en terapia de combinación con un agonista de receptor glucocorticoide.

Los presentes inventores han descubierto que ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que portan un grupo heterocíclico sustituido con arilo o heteroarilo en la posición 5 y un grupo que tiene la fórmula NR¹C(=O)R² en la posición 3, en la que R¹ y R² son como se definen en el presente documento, son inhibidores de quinasas Trk, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB, que son útiles para tratar trastornos y enfermedades que se pueden tratar por inhibición de quinasas TrkA y/o TrkB, tales como dolor, incluyendo dolor crónico y agudo, o cáncer. Algunos compuestos que son inhibidores dobles de TrkA y TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor quirúrgico, y dolor asociado a cáncer, cirugía y fractura

ósea. La selectividad frente a TrkA y/o TrkB es particularmente deseable en los compuestos para su uso en el tratamiento del dolor. Además, estos compuestos pueden ser útiles para tratar cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas.

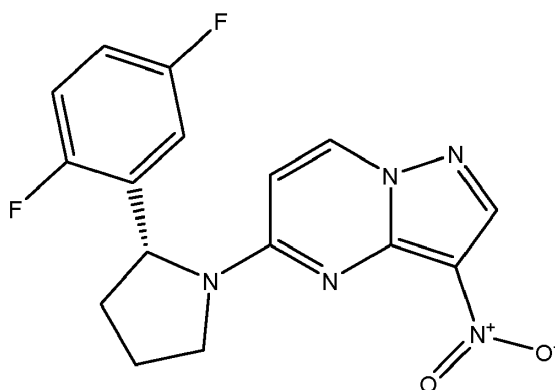
5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

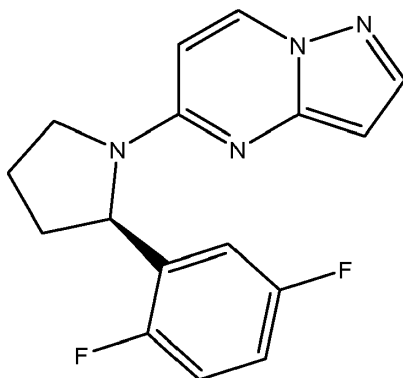
- un compuesto de fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

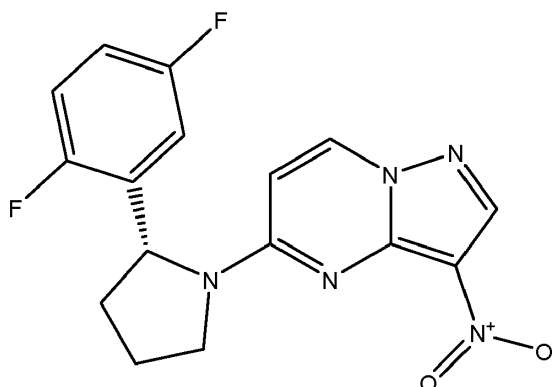
En una realización particular, la invención proporciona un compuesto que es un compuesto de fórmula ((R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina, véase la Preparación B, Etapa A):

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización más, la invención proporciona un compuesto que es un compuesto de fórmula ((R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina, véase la Preparación B, Etapa B):

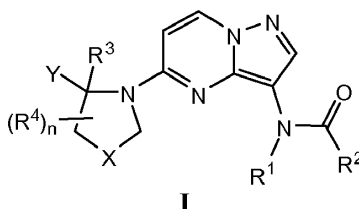


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Los compuestos de la invención anteriores son útiles como compuestos intermedios para preparar compuestos de Fórmula general I o Ia, en la que Y es 2,5-difluorofenilo; X es $-\text{CH}_2-$; R^d es H o (alquilo C1-4); R^3 es H; y para cada R^4 , n es 0.

La presente divulgación incluye compuestos de Fórmula general I:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 15 R^1 es H o (alquilo C1-6);
 R^2 es NR^bR^c , alquilo (C1-4), fluoroalquilo (C1-4), CF_3 , hidroxialquilo (C1-4), $-(\text{alquilo C1-4})\text{hetAr}^1$, $-(\text{alquilo C1-4})\text{NH}_2$, $-(\text{alquilo C1-4})\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$, $-(\text{alquilo C1-4})\text{N}(\text{alquilo C1-4})_2$, hetAr^2 , hetCic^1 , hetCic^2 , fenilo que está opcionalmente sustituido con $\text{NHSO}_2(\text{alquilo C1-4})$, o cicloalquilo (C3-6)^e que está opcionalmente sustituido con (alquilo C1-4), CN, OH, OMe, NH_2 , NMe, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, F, CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$, CO_2H , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ o $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$;
20 R^b es H o (alquilo C1-6);
 R^c es H, alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), hetAr^3 , o fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CF_3 y $-\text{O}(\text{alquilo C1-4})$,
o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo en la que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
25 halógeno, OH, (alquilo C1-4), alcoxi (C1-4), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo C1-4})$, NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo C1-4})$ e hidroxialquilo (C1-4),
o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
30 OH, halógeno, CF_3 , alquilo (C1-4), $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo C1-4})$ y oxo,
o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico con puente de 7 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo de anillo seleccionado entre N y O, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$;
 hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno de anillo;
35 hetAr^2 es anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo de anillo seleccionado independientemente entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), halógeno, alcoxi (C1-4), y $\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$;
 hetCic^1 es un anillo azacíclico de 4 a 6 miembros unido por carbono opcionalmente sustituido con uno o más
40 sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), y $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$;
 hetCic^2 es un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C1-4);
 hetAr^3 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
45 independientemente entre alquilo (C1-4);
 R^e es H o alquilo (C1-4);

R^f es H, alquilo (C1-4), o cicloalquilo (C3-6);

o NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado entre N y O, en la que el anillo azacíclico está opcionalmente sustituido con OH;

R^g es H o alquilo (C1-6);

5 Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 , o (ii) un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ o $-CH_2NR^d-$;

10 R^d es H o (alquilo C1-4);

R^3 es H o (alquilo C1-4);

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C1-4), OH, alcoxi (C1-4), NH_2 , NH (alquilo C1-4) y CH_2OH ; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

15 En ciertos compuestos desvelados de Fórmula I, R^2 se selecciona entre cualquiera de los valores descritos anteriormente, distintos de $C(=O)NR^eR^f$ o $C(=O)OR^g$.

En ciertos compuestos desvelados de Fórmula I, R^1 es hidrógeno.

20 En ciertos compuestos desvelados de Fórmula I, R^1 es alquilo (C1-6). Un ejemplo particular es metilo.

En ciertos compuestos desvelados de Fórmula I, R^2 es un grupo que tiene la fórmula NR^bR^c , tal que el grupo en la posición 3 del núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I tiene la fórmula $-NR^1C(=O)NR^bR^c$.

25 En ciertos compuestos desvelados, R^b es H o (alquilo C1-6).

En ciertos compuestos desvelados, R^b es H. En ciertos compuestos desvelados, R^b es (alquilo C1-6), por ejemplo Me.

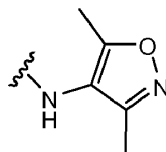
30 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es NR^bR^c donde R^c es H, alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), $hetAr^3$, o fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CF_3 y $-O$ (alquilo C1-4).

35 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es hidrógeno. En compuestos desvelados particulares, el grupo representado por NR^bR^c es NH_2 .

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es alquilo (C1-4). Algunos ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y similares. En compuestos desvelados particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye $NHMe$, NMe_2 y NH (t-butilo).

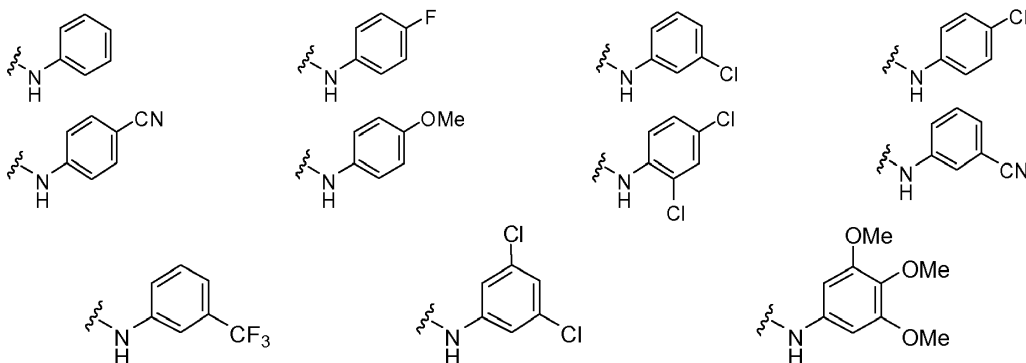
40 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es hidroxialquilo (C1-4). Algunos ejemplos incluyen CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$. En compuestos desvelados particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye $NMe(CH_2CH_2OH)$.

45 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es $hetAr^3$, y $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N y O. Un ejemplo de $hetAr^3$ incluye un anillo de isoxazolilo. En ciertos compuestos desvelados, $hetAr^3$ está sin sustituir. En otros compuestos desvelados, $hetAr^3$ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo. Algunos ejemplos de $hetAr^3$ incluyen dimetilisoxazolilo. En compuestos desvelados particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye el grupo que tiene la estructura:



55 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CF_3 y O -(alquilo C1-4). Algunos ejemplos de R^c incluyen fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, diclorofenilo, y trimetoxifenilo. Algunos ejemplos más particulares incluyen 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-4-diclorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, y 3,4,5-trimetoxifenilo. En compuestos desvelados particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye las estructuras:

60

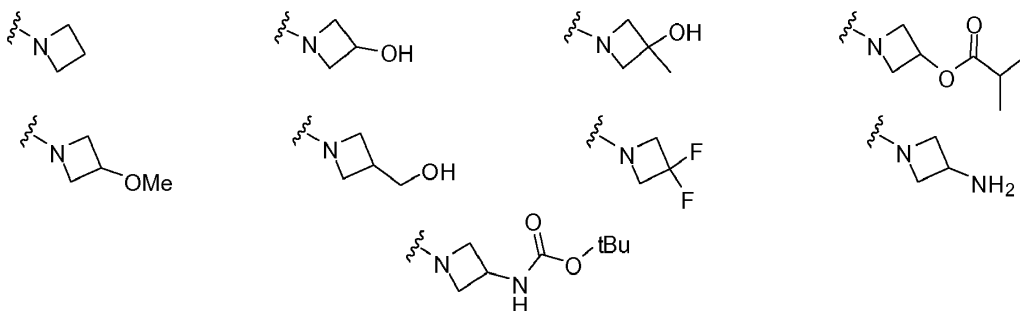


En ciertos compuestos desvelados, R^2 es NR^bR^c donde R^c se selecciona entre H, Me, t-butilo, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$, dimetilisoxazolilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, diclorofenilo, y trimetoxifenilo. Algunos ejemplos más particulares incluyen 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-4-diclorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, y 3,4,5-trimetoxifenilo. En algunos compuestos desvelados, R^b es H. En algunos compuestos desvelados, R^b es (alquilo C1-6), por ejemplo metilo.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-NR^bR^c$, en la que:

- (i) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, (alquilo C1-4), alcoxi (C1-4), $-OC(=O)$ (alquilo C1-4), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) e hidroxialquilo (C1-4), o
- (ii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, halógeno, CF_3 , (alquilo C1-4), CO_2 (alquilo C1-4), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) y oxo, o
- (iii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico con puente de 7 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo de anillo seleccionado entre N y O, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con CO_2 (alquilo C1-4).

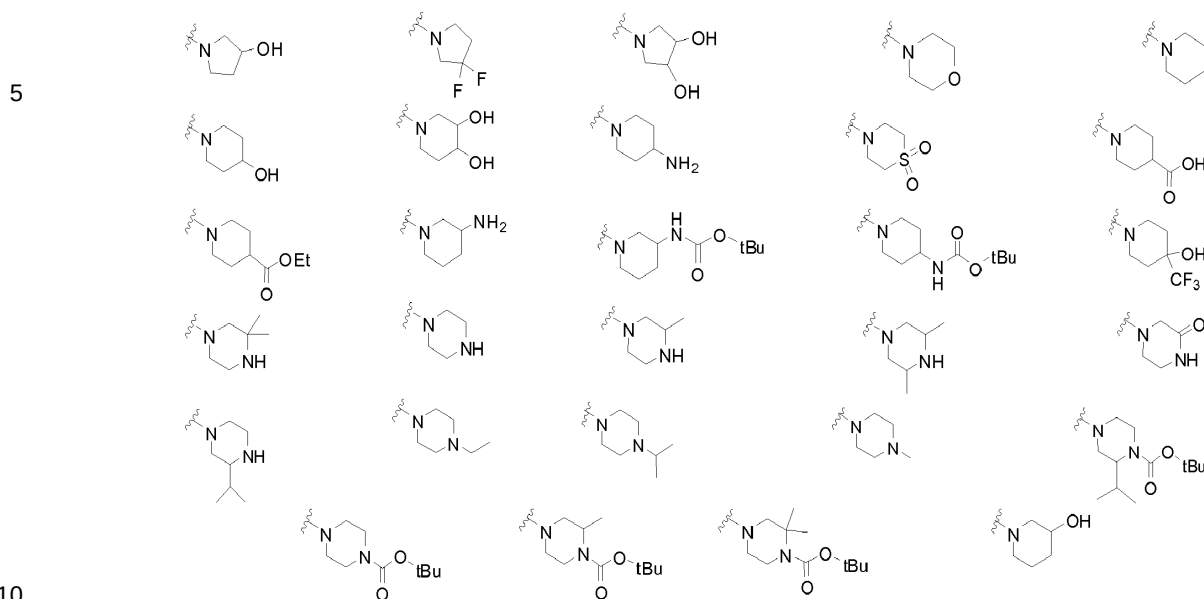
En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, (alquilo C1-4), $-O$ (alquilo C1-4), $-OC(=O)$ (alquilo C1-4), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) e hidroxialquilo (C1-4). Algunos ejemplos incluyen anillos de azetidino opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, OH, metilo, OMe, $OC(=O)C(CH_3)_2$, NH_2 , $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ y CH_2OH . Algunos ejemplos particulares de R^2 cuando está representado por $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 4 miembros, incluyen las estructuras:



En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo azacíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, (alquilo C1-4), y $-O$ (alquilo C1-4), por ejemplo OH, Me y OMe.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, halógeno, CF_3 , (alquilo C1-4), CO_2 (alquilo C1-4), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) y oxo. Algunos ejemplos incluyen anillos de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y piperidinasulfona opcionalmente sustituidos. Algunos ejemplos de sustituyentes en el anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros incluyen OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_2)_3$ y

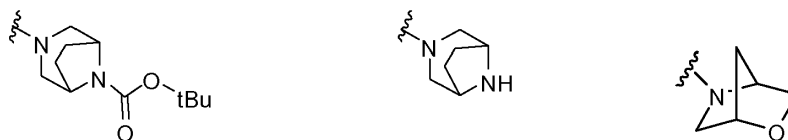
oxo. En algunos compuestos desvelados, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Algunos ejemplos particulares de R^2 cuando está representado por $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, incluyen las estructuras:



En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alquilo (C1-4), por ejemplo OH y Me. En ciertos compuestos desvelados, $-NR^bR^c$ forma un anillo azacíclico opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y Me.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alquilo (C1-4), por ejemplo OH y Me.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico con puente de 7 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo de anillo seleccionado entre N y O, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con CO_2 (alquilo C1-4). Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos con puente incluyen anillos de diazabicyclooctano tales como anillos de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano y oxa-azabicyclo[2.2.1]heptano, que están opcionalmente sustituidos con CO_2 (alquilo C1-4), tal como $CO_2C(CH_3)_3$. Algunos ejemplos particulares de R^2 cuando está representado por $-NR^bR^c$, en la que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico con puente de 7 a 8 miembros, incluyen las estructuras:



En ciertos compuestos desvelados, R^2 se selecciona entre alquilo (C1-4), fluoroalquilo (C1-4), CF_3 , -hidroxialquilo (C1-4), (alquilo C1-4)hetAr¹, y -(alquilo C1-4)NH(alquilo C1-4).

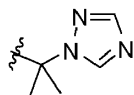
En ciertos compuestos desvelados, R^2 es alquilo (C1-4). Algunos ejemplos particulares incluyen metilo, isopropilo y terc-butilo.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es fluoroalquilo (C1-4). Un ejemplo particular incluye $CF(CH_3)_2$.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es CF_3 .

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es hidroxialquilo (C1-4). Algunos ejemplos particulares incluyen $C(CH_3)_2OH$ y $C(CH_3)_2CH_2OH$.

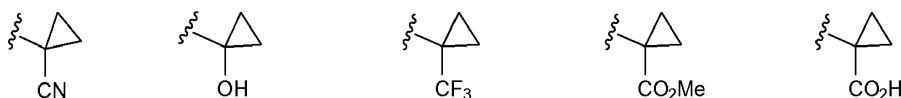
En ciertos compuestos desvelados, R^2 es -(alquilo C1-4)hetAr¹, donde hetAr¹ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno de anillo. Un ejemplo de hetAr¹ es un anillo de triazolilo, tal como 1,2,4-triazolilo. Algunos ejemplos de la parte alquilo (C1-4) incluyen metileno, etileno, dimetilmetileno, y similares. Un valor particular para R^2 cuando está representado por -(alquilo C1-4)hetAr¹ es la estructura:



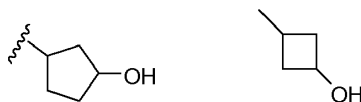
En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $-(\text{alquilo C1-4})\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$. Algunos ejemplos incluyen grupos que tienen la fórmula $(\text{alquilo C1-4})\text{NHCH}_3$. Un valor particular incluye $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 se selecciona entre metilo, isopropilo, terc-butilo, $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ y $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, 2-(1,2,4-triazolilo)propan-2-ilo, y $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$.

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es (cicloalquilo C3-6) que está opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4), CN, OH, OMe, NH_2 , NHMe , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, F, CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$ o CO_2H . En ciertos compuestos desvelados, R^2 es un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido con (alquilo C1-4), CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$ o CO_2H . Algunos ejemplos particulares de R^2 incluyen las estructuras:

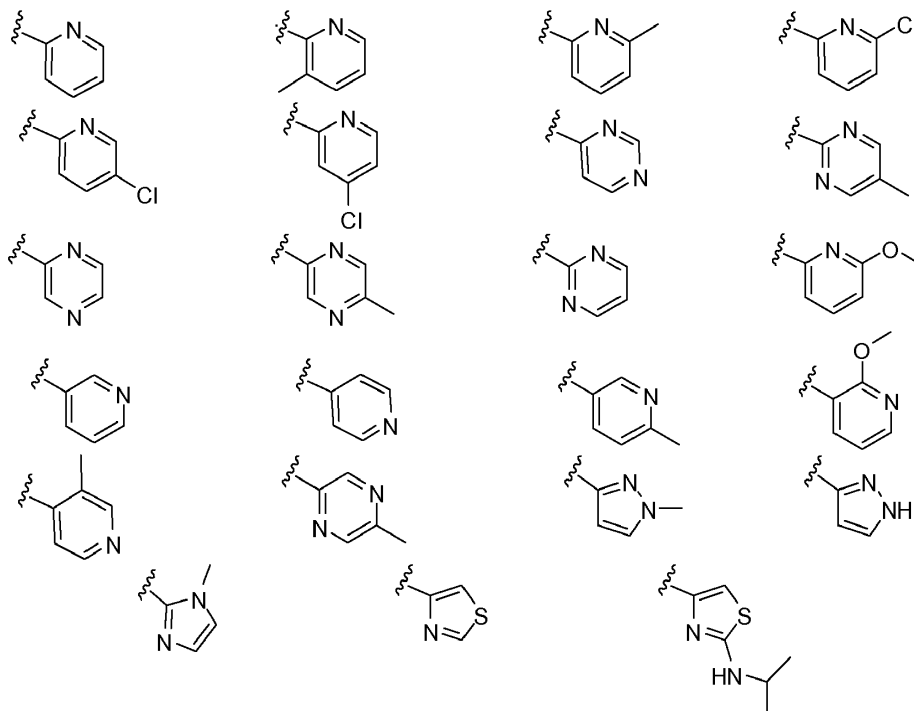


En ciertos compuestos desvelados R^2 es un (cicloalquilo C3-6) que incluye anillos de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo opcionalmente sustituidos con (alquilo C1-4), CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$ o CO_2H . Algunos ejemplos incluyen anillos de ciclobutilo y ciclopentilo opcionalmente sustituidos con OH. Algunos ejemplos adicionales de R^2 incluyen las estructuras:

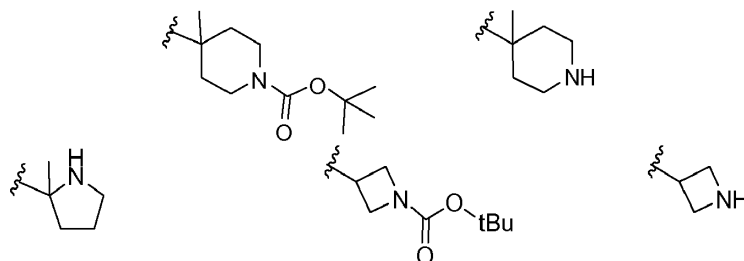


En ciertos compuestos desvelados, R^2 se selecciona entre hetAr^2 , hetCic^1 , y hetCic^2 .

En ciertos compuestos desvelados, R^2 es hetAr^2 . Algunos ejemplos de hetAr^2 incluyen anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), halógeno, alcoxi (C1-4) y $\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$. Algunos ejemplos particulares de sustituyentes para hetAr^2 incluyen metilo, etilo, cloro, OMe, y $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$. En ciertos compuestos desvelados, hetAr^2 está opcionalmente sustituido con 1 o 2 de dichos sustituyentes. Algunos valores particulares de R^2 cuando está representado por hetAr^2 incluyen las estructuras:



En ciertos compuestos desvelados, R^2 es hetCic^1 . Algunos ejemplos de hetCic^1 incluyen anillos de azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo unidos por carbono opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), CO_2H y $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$. Algunos ejemplos de sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo, CO_2Me , CO_2Et y $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$. En algunos compuestos desvelados, hetCic^1 está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Los valores particulares para R^2 representado por hetCic^1 incluyen las estructuras:

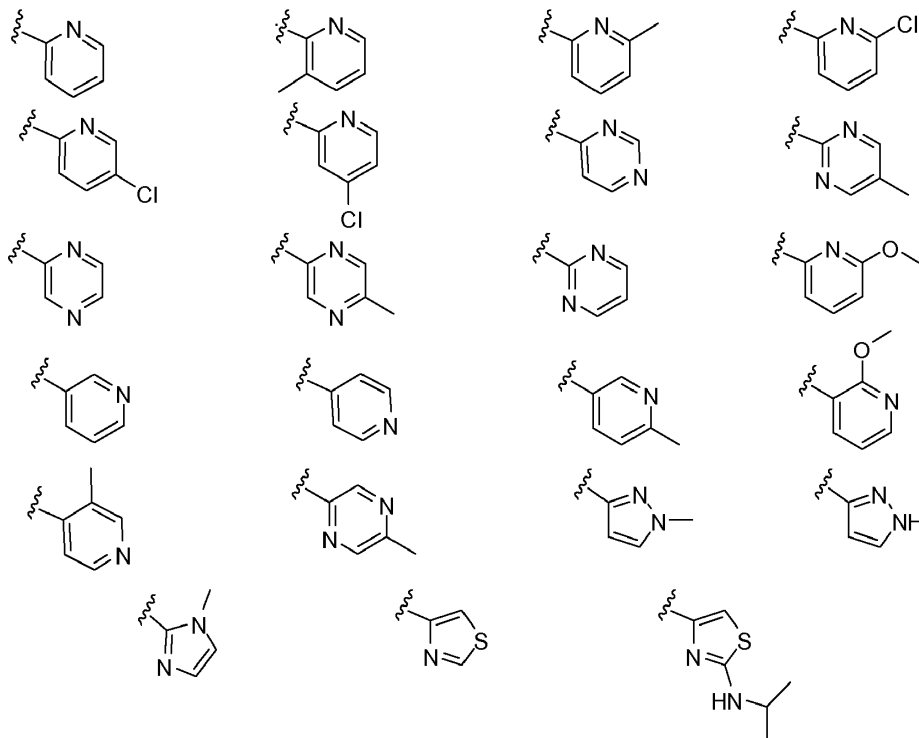


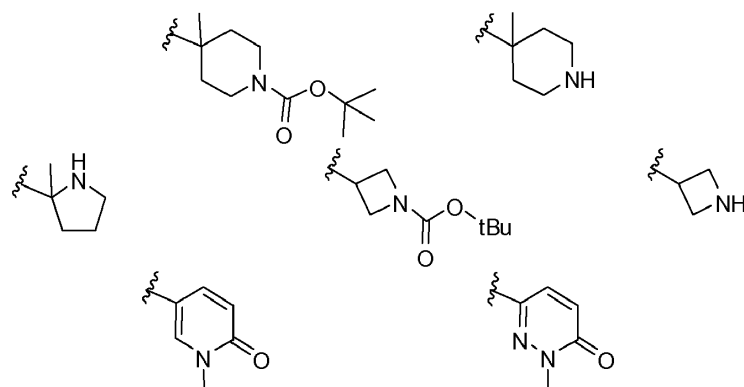
En ciertos compuestos desvelados, R^2 es hetCic^2 . Algunos ejemplos incluyen un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C1-4) tal como un grupo metilo o etilo. Algunos valores particulares de R^2 cuando está representado por hetCic^2 incluyen las estructuras:



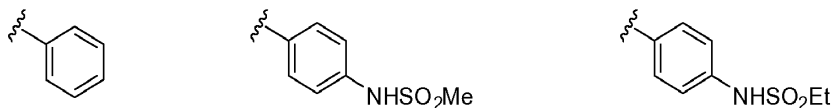
En ciertos compuestos desvelados, R^2 se selecciona entre (i) anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), halógeno, alcoxi (C1-4) y $\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$; (ii) anillos de azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo unidos por carbono opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), CO_2H y $\text{CO}_2(\text{alquilo C1-4})$; y (iii) un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C1-4).

En ciertos compuestos desvelados, R^2 se selecciona entre las estructuras:





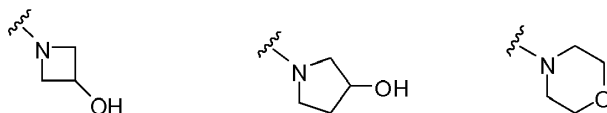
- 5 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es fenilo que está opcionalmente sustituido con un grupo NHSO_2 (alquilo C1-4) tal como un grupo metanosulfonamido o etanosulfonamido. Los valores particulares para R^2 incluyen las estructuras:



- 10 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ o $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$.

- 15 En ciertos compuestos desvelados, R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$. En ciertos compuestos desvelados, R^e es H o alquilo (C1-4) y R^f es H, alquilo (C1-4), o cicloalquilo (C3-6). Algunos valores particulares para R^2 incluyen $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ y $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -ciclopropilo.

- 20 En ciertos compuestos desvelados R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, donde NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado entre N y O, en la que el anillo azacíclico está opcionalmente sustituido con OH. Algunos valores particulares para R^2 incluyen las estructuras:

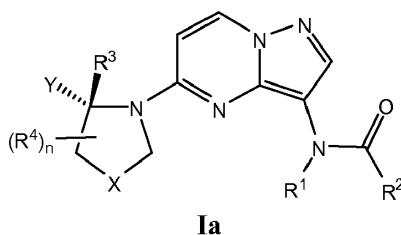


- 25 En ciertos compuestos desvelados donde R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$. Algunos ejemplos particulares incluyen $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ y $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$.

- 30 Ahora por referencia a los sustituyentes en el anillo en la posición 5 de la Fórmula I, en algunos compuestos desvelados Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 . En algunos compuestos desvelados, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OMe, CF_3 y CHF_2 . En ciertos compuestos desvelados, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Algunos valores particulares para Y incluyen fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo y 3-cloro-5-fluorofenilo.

- 35 En algunos compuestos desvelados, Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S y opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos incluyen grupos piridilo y tienilo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo uno o más átomos de flúor. Algunos valores particulares para Y incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 5-fluoropirid-3-ilo y 2-tienilo.

- 40 En algunos compuestos desvelados, el grupo Y tiene la configuración absoluta mostrada en la Figura 1a:



Por referencia al sustituyente R^3 , en algunos compuestos desvelados R^3 es H. En algunos compuestos desvelados, R^3 es alquilo (C1-4), por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Algunos valores particulares para R^3 incluyen hidrógeno y metilo.

5 Por referencia al sustituyente R^4 , en algunos compuestos desvelados R^4 es halógeno. Algunos ejemplos particulares son flúor y cloro.

En algunos compuestos desvelados, R^4 es alquilo (C1-4), tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o butilo. Un ejemplo particular es metilo.

10 En algunos compuestos desvelados, R^4 es OH.

En algunos compuestos desvelados, R^4 es alcoxi (C1-4), por ejemplo OMe y OEt.

15 En algunos compuestos desvelados, R^4 es NH_2 .

En algunos compuestos desvelados, R^4 es NH(alquilo C1-4), por ejemplo NHMe, NHEt, NHPr, NHiPr o NHBu. Un ejemplo particular es NHMe.

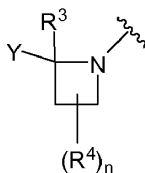
20 En algunos compuestos desvelados, R^4 es CH_2OH .

En algunos compuestos desvelados, cada R^4 se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, OMe, NH_2 , Me, CH_2OH y NHMe.

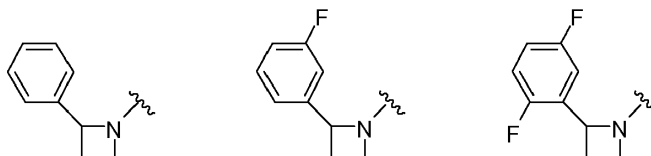
25 En algunos compuestos desvelados, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunos compuestos desvelados, n es 0, 1, 2 o 3. En algunos compuestos desvelados, n es 0, 1 o 2.

Siguiendo por referencia al anillo en la posición 5 de la Fórmula I, en ciertos compuestos desvelados, X es nulo, - CH_2 - o - CH_2CH_2 -.

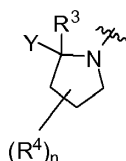
30 En algunos compuestos desvelados X es nulo, de un modo tal que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:



35 donde R^3 , R^4 , Y y n son como se definen en el presente documento. En algunos compuestos desvelados, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 . En algunos compuestos desvelados, Y es anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados, R^3 es hidrógeno. En otros compuestos desvelados, R^3 es metilo. Un ejemplo particular del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es nulo incluye las estructuras:

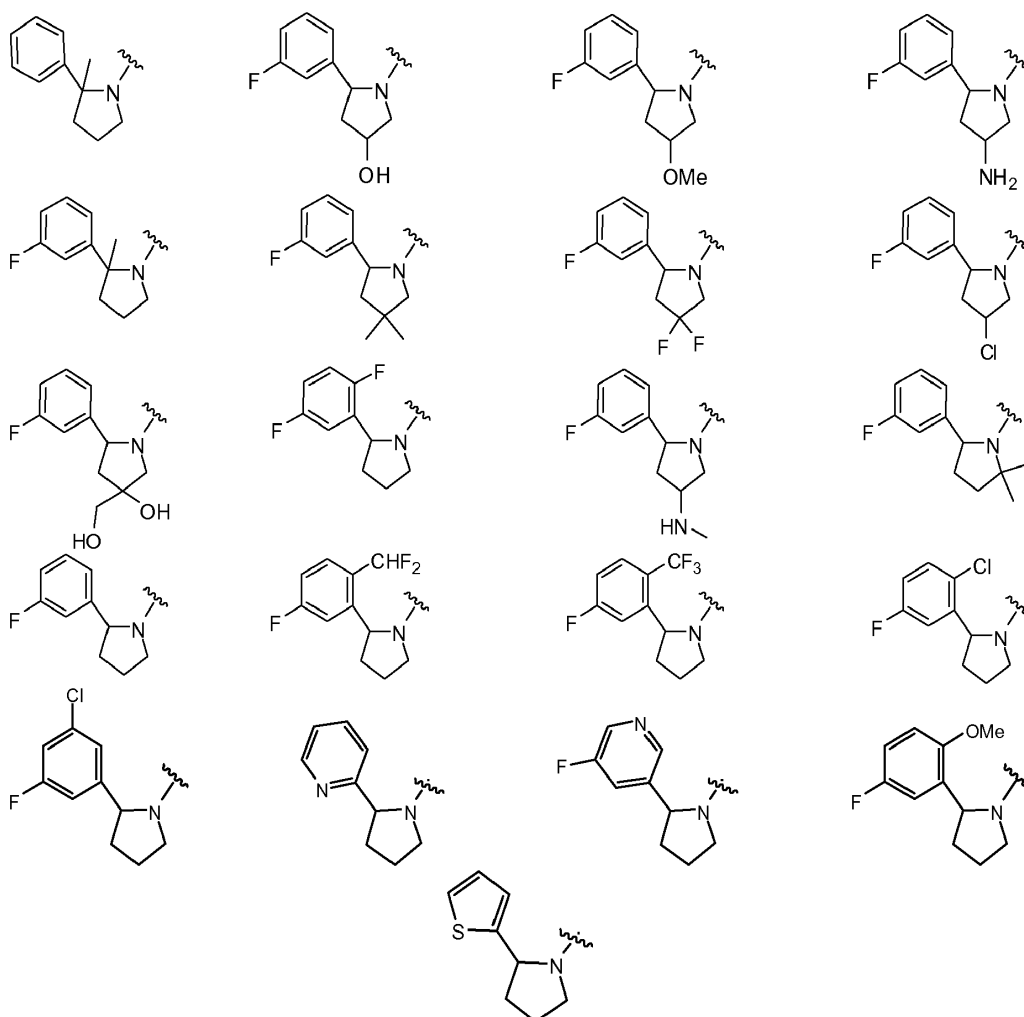


45 En algunos compuestos desvelados, X es CH_2 , de un modo tal que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:

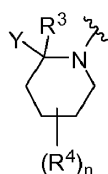


50

donde R³, R⁴, Y y n son como se definen en el presente documento. En algunos compuestos desvelados Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF₃ y CHF₂. En algunos compuestos desvelados, Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados, R³ es hidrógeno. En otros compuestos desvelados, R³ es metilo. En algunos compuestos desvelados, cada R⁴ se selecciona independientemente entre F, Cl, Me, OH, OMe, NH₂, NHMe, CH₂OH, CHF₂ y CF₃. En algunos compuestos desvelados, n es 0, 1 o 2. Algunos ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es CH₂ incluyen las estructuras:



En algunos compuestos desvelados, X es CH₂CH₂, de un modo tal que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:

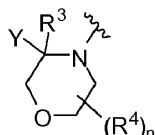


donde R^3 , R^4 , Y y n son como se definen en el presente documento. En algunos compuestos desvelados, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 . En algunos compuestos desvelados, Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados, R^3 es hidrógeno. En otros compuestos desvelados, R^3 es metilo. En algunos compuestos desvelados, n es 0, 1 o 2. En algunos compuestos desvelados, n es 0. Algunos ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es CH_2CH_2

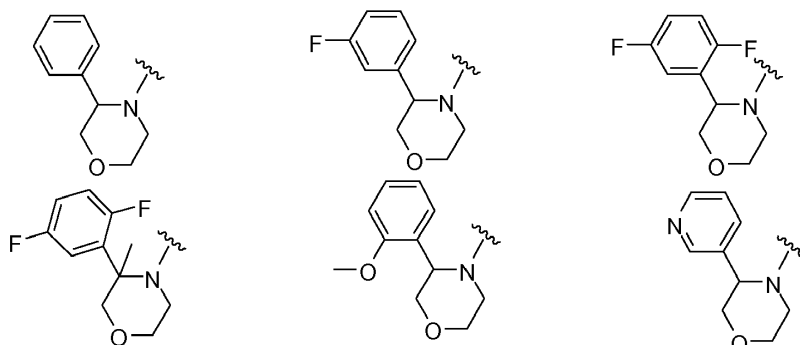
incluyen las estructuras:



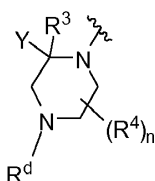
- 5 En algunos compuestos desvelados, X es $-\text{CH}_2\text{O}-$. En algunos compuestos desvelados, el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:



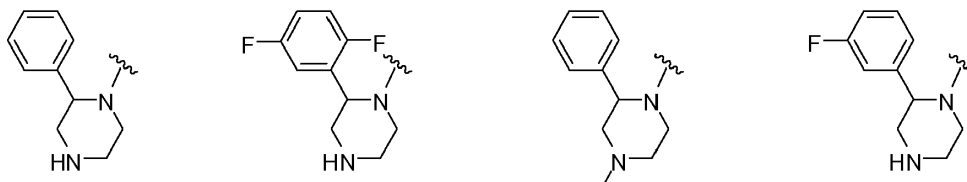
- 10 donde R^3 , R^4 , Y y n son como se definen en el presente documento. En algunos compuestos desvelados, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 . En algunos compuestos desvelados, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F y alcoxi (C1-4). En algunos compuestos desvelados, Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados, R^3 es hidrógeno. En otros compuestos desvelados, R^3 es metilo. En algunos compuestos desvelados, n es 0, 1 o 2. Algunos ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es $-\text{CH}_2\text{O}-$ incluyen las estructuras:



En algunos compuestos desvelados, X es $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$. En algunos compuestos desvelados, el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:



donde R^3 , R^4 , Y, R^d y n son como se definen en el presente documento. En algunos compuestos desvelados, R^d es H. En algunos compuestos desvelados, R^d es (alquilo C1-4), por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, o butilo. Un ejemplo particular es metilo. En algunos compuestos desvelados, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 . En algunos compuestos desvelados, Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados, n es 0. Algunos ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ incluyen las estructuras:



Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula Ib, en la que

R^1 es H o (alquilo C1-6);

R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo, en la que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, (alquilo C1-4), alcoxi (C1-4), $-OC(=O)$ (alquilo C1-4), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) e hidroxialquilo (C1-4),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, halógeno, CF_3 , (alquilo C1-4), CO_2 (alquilo C1-4), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 ;

X es nulo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^3 es H o (alquilo C1-4);

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, (alquilo C1-4), OH, alcoxi (C1-4), NH_2 , NH (alquilo C1-4) y CH_2OH ; y
n es 0, 1 o 2.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ib, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ib, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ib, NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, (alquilo C1-4), alcoxi (C1-4), $-OC(=O)$ (alquilo C1-4), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) e hidroxialquilo (C1-4), o (ii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, halógeno, CF_3 , (alquilo C1-4), CO_2 (alquilo C1-4), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) y oxo.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ib, NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, halógeno, CF_3 , (alquilo C1-4), CO_2 (alquilo C1-4), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) y oxo.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ib, n es cero o uno.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ib, R^3 es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula Ib incluyen compuestos de Fórmula Ic en la que:

R^1 es H o (alquilo C1-6);

R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo, en la que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, (alquilo C1-4), alcoxi (C1-4), $-OC(=O)$ (alquilo C1-4), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) e hidroxialquilo (C1-4);

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 ;

X es $-CH_2-$;

R^3 es H o (alquilo C1-4);

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, (alquilo C1-4), OH, alcoxi (C1-4), NH_2 , NH (alquilo C1-4) y CH_2OH ; y
n es 0, 1 o 2.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ic, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, OH, metilo, OMe, $OC(=O)C(CH_3)_2$, NH_2 , $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ y CH_2OH .

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ic, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, (alquilo C1-4), y $-O$ (alquilo C1-4), por ejemplo OH, Me y OMe.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ic, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ic, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

5 Los compuestos de Fórmula Ib también incluyen compuestos de Fórmula Id en la que:

R^1 es H o (alquilo C1-6);

R^2 es NR^bR^c ;

10 NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, halógeno, CF_3 , alquilo (C1-4), CO_2 (alquilo C1-4), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 ;

15 X es $-CH_2-$;

R^3 es H o (alquilo C1-4);

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C1-4), OH, alcoxi (C1-4), NH_2 , NH (alquilo C1-4) y CH_2OH ; y

n es 0, 1 o 2.

20 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_2)_3$ y oxo.

25 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_2)_3$ y oxo.

30 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_2)_3$ y oxo.

En ciertos compuestos desvelados de Fórmula Id, $-NR^bR^c$ forma un anillo azacíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y Me.

35 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_2)_3$ y oxo.

40 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alquilo (C1-4), por ejemplo OH y Me.

45 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Id, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos desvelados de Fórmula Id, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ic o Id, n es cero o uno.

50 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ic o Id, R^3 es hidrógeno.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ic o Id, R^1 es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula Ie, en la que:

55 R^1 es H o (alquilo C1-6);

R^2 es NR^bR^c ;

60 NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo, en la que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, (alquilo C1-4), alcoxi (C1-4), $-OC(=O)$ (alquilo C1-4), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) e hidroxialquilo (C1-4),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo de anillo seleccionado entre N, O y SO_2 , en la que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, halógeno, CF_3 , alquilo (C1-4), CO_2 (alquilo C1-4), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo C1-4) y oxo;

65 Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la

que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, -CH₂- o -CH₂CH₂-;

R³ es H o (alquilo C1-4);

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

n es 0, 1 o 2.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula If, en la que:

R¹ es H o (alquilo C1-6);

R² es alquilo (C1-4), fluoroalquilo (C1-4), CF₃, hidroxialquilo (C1-4), -(alquilo C1-4)hetAr¹, -(alquilo C1-4)NH₂, -(alquilo C1-4)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-4)N(alquilo C1-4)₂, hetAr², hetCic¹, hetCic², fenilo que está opcionalmente sustituido con NHO₂(alquilo C1-4), o cicloalquilo (C3-6) que está opcionalmente sustituido con (alquilo C1-4), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(alquilo C1-4), CO₂H, C(=O)NR^eR^f o C(=O)OR^g;

hetAr¹ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno de anillo;

hetAr² es anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo de anillo seleccionado independientemente entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), halógeno, -alcoxi (C1-4), y NH(alquilo C1-4);

hetCic¹ es un anillo azacíclico de 4 a 6 miembros unido por carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), y CO₂(alquilo C1-4);

hetCic² es un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C1-4);

R^e es H o alquilo (C1-4);

R^f es H, alquilo (C1-4), o cicloalquilo (C3-6);

o NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado entre N y O, en la que el anillo azacíclico está opcionalmente sustituido con OH;

R^g es H o alquilo (C1-6);

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF₃ y CHF₂, o (ii) un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, -CH₂-, -CH₂CH₂-;

R^d es H o (alquilo C1-4);

R³ es H o (alquilo C1-4);

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

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF₃ y CHF₂.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, R² se selecciona entre alquilo (C1-4), fluoroalquilo (C1-4), CF₃, -hidroxialquilo (C1-4), (alquilo C1-4)hetAr¹, y -(alquilo C1-4)NH(alquilo C1-4).

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, R² se selecciona entre metilo, isopropilo, terc-butilo, CF(CH₃)₂, CF₃, C(CH₃)₂OH y C(CH₃)₂CH₂OH, 2-(1,2,4-triazolilo)propan-2-ilo, y -C(CH₃)₂NHCH₃.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, R² es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo opcionalmente sustituido con (alquilo C1-4), CN, OH, CF₃, CO₂(alquilo C1-4) o CO₂H.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, R² se selecciona entre hetAr², hetCic¹, y hetCic².

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, R² se selecciona entre (i) anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), halógeno, alcoxi (C1-4) y NH(alquilo C1-4); (ii) anillos de azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo unidos por carbono opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquilo C1-4), CO₂H y CO₂(alquilo C1-4); y (iii) un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C1-4).

En algunos compuestos desvelados de Fórmula If, R² es C(=O)NR^eR^f o C(=O)OR^g.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula Ig, en la que

R¹ es H o (alquilo C1-6);

R^2 es NR^bR^c ;

R^b es H o (alquilo C1-6);

R^c es H, alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), $hetAr^3$, o fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CF_3 y -O(alquilo C1-4);

5 $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4);

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 , o (ii) un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^d es H o (alquilo C1-4);

R^3 es H o (alquilo C1-4);

15 cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C1-4), OH, alcoxi (C1-4), NH_2 , NH (alquilo C1-4) y CH_2OH ; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

20 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ig, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), CF_3 y CHF_2 .

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ig, Y es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre N y S, en la que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

25 En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ig, R^c se selecciona entre H, Me, t-butilo, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$, dimetilisoxazolilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, diclorofenilo, y trimetoxifenilo. Algunos ejemplos más particulares incluyen 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-4-diclorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, y 3,4,5-trimetoxifenilo.

En algunos compuestos desvelados de Fórmula Ig, n es 0, 1 o 2.

35 Se ha de entender que ciertos compuestos obtenidos con los compuestos intermedios acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y por lo tanto se pueden preparar y aislar en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o en una forma enantioméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, que incluyen, pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente divulgación.

40 En las estructuras que se muestran en el presente documento, cuando no se especifique la estereoquímica de cualquier átomo quiral en particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la divulgación. Cuando se especifique la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea punteada representando una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de ese modo.

También se ha de entender que ciertos compuestos de Fórmula I se pueden usar como compuestos intermedios para otros compuestos de Fórmula I.

50 Los compuestos de Fórmula I incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula I también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para preparar y/o purificar los compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de los compuestos de Fórmula I. Algunos ejemplos de sales particulares incluyen sales de hidrogenosulfato, sales de clorhidrato y sales de trifluoroacetato.

55 Además, se ha de entender que los compuestos de Fórmula I y sus sales se pueden aislar en forma de solvatos.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I que incluyen compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan con un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención.

65 La expresión "alquilo (C1-4)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes saturados lineales o de cadena ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, y 2-metil-2-propilo.

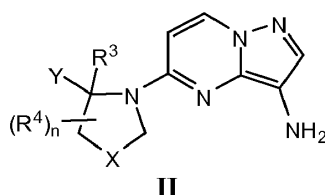
La expresión "alcoxi (C1-4)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales monovalentes saturados lineales o de cadena ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en los que el radical está en el átomo de oxígeno.

- 5 La expresión "hidroxialquilo (C1-4)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes saturados lineales o de cadena ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en los que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo OH.

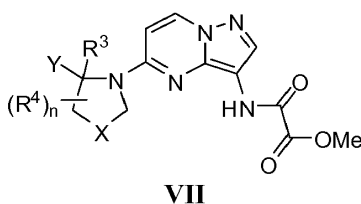
El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 De acuerdo con otro aspecto, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento que comprende:

- 15 (a) para un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es NR^bR^c , hacer reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula II



- 20 con un compuesto que tiene la fórmula HNR^bR^c en presencia de un reactivo de acoplamiento; o
 (b) para un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es NR^bR^c y R^b es H, hacer reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula II con un compuesto que tiene la fórmula $O=C=N-R^c$; o
 (c) para un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es $hetAr^2$ o un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con $NHSO_2$ (alquilo C1-4), hacer reaccionar el correspondiente compuesto de Fórmula II con el correspondiente
 25 compuesto que tiene la fórmula $HOC(=O)R^2$ en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o
 (d) para un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es alquilo (C1-4), fluoroalquilo (C1-4), CF_3 , hidroxialquilo (C1-4), o cicloalquilo (C3-6) que está opcionalmente sustituido con (alquilo C1-4), CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo C1-4) o CO_2H , hacer reaccionar el correspondiente compuesto de Fórmula II con el correspondiente compuesto que tiene la fórmula $(R^2CO)_2O$ en presencia de una base; o
 30 (e) para un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es alquilo (C1-4), fluoroalquilo (C1-4), CF_3 , hidroxialquilo (C1-4), o cicloalquilo (C3-6) que está opcionalmente sustituido con (alquilo C1-4), CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo C1-4) o CO_2H , hacer reaccionar el correspondiente compuesto de Fórmula II con el correspondiente compuesto que tiene la fórmula $HOC(=O)R^2$ en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o
 (f) para un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es $C(=O)NR^eR^f$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII

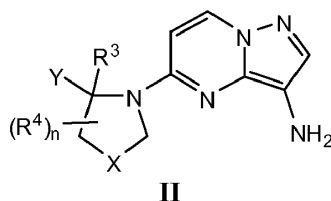


- con un compuesto que tiene la fórmula HNR^eR^f en presencia de una base; o
 (g) para un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es $C(=O)OR^g$, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo, y tratar con un hidróxido alcalino para preparar un compuesto de fórmula I
 40 donde R^g es H; y
 si se desea, retirar o añadir cualquier grupo protector y, si se desea, formar una sal.

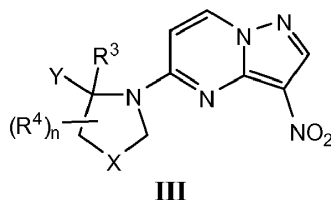
- Por referencia a los métodos (a) y (e), algunos ejemplos de reactivos de acoplamiento adecuados incluyen CDI (carbonyldiimidazol), fosgeno, y carbonato de bis(triclorometilo). La reacción se lleva a cabo opcionalmente en
 45 presencia de una base de amina terciaria, tal como DIEA (diisopropiletilamina). Algunos disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

- Compuestos de fórmula II

50

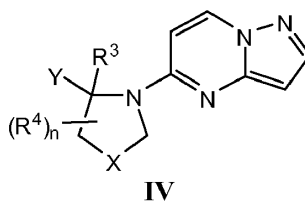


se puede preparar por reducción del correspondiente compuesto de fórmula III



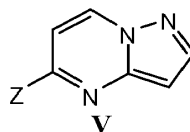
en condiciones de reducción convencionales, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con polvo de cinc en condiciones ácidas, tal como en presencia de NH₄Cl (acuoso saturado), HCl, o ácido acético. Otro ejemplo de tales condiciones de reducción convencionales incluye hacer reaccionar los compuestos de fórmula III en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal precioso a los correspondientes compuestos de fórmula II.

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

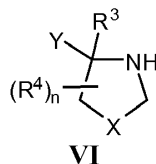


usando condiciones de nitración convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de Fórmula IV con ácido nítrico en presencia de un agente de activación tal como TFA o ácido sulfúrico concentrado.

Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar por acoplamiento del correspondiente compuesto de Fórmula V



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



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

Por referencia al método (b), algunos disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

Por referencia al método (c), algunos reactivos de acoplamiento adecuados incluyen HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DIEC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y cualquier otro reactivo de acoplamiento de amida bien conocido por los expertos en la materia. Algunas bases adecuadas incluyen bases de amina terciaria tales como diisopropiletilamina (DIEA) y trietilamina. Algunos disolventes adecuados incluyen DMF y CH₃CN. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente.

Por referencia al método (d), algunas bases adecuadas incluyen bases de amina tales como piridina o trietilamina, y algunos reactivos de acoplamiento adecuados incluyen HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DIEC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y cualquier otro reactivo de acoplamiento de amida bien conocido por los expertos en la materia. Algunos disolventes adecuados incluyen diclorometano y dicloroetano. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente.

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

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor crónico y agudo, incluyendo dolor asociado a cáncer, cirugía, y fractura ósea. Ciertos compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado a cáncer, cirugía, y fractura ósea.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar cánceres que incluyen neuroblastoma, cáncer de ovario, pancreático y colorrectal.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar inflamación y ciertas enfermedades infecciosas.

Además, los compuestos de Fórmula I también se pueden usar para tratar cistitis intersticial (IC), síndrome de vejiga dolorosa (PBS), incontinencia urinaria, asma, anorexia, dermatitis atópica, y psoriasis.

Los compuestos de Fórmula I también se pueden usar para tratar desmielinización y dismielinización por estimulación de la mielinización, supervivencia neuronal, y diferenciación de oligodendrocitos mediante el bloqueo de la interacción Sp35-TrkA.

Los compuestos de Fórmula I que son inhibidores dobles de TrkA y TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor quirúrgico y dolor asociado a cáncer.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser de valor terapéutico de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos (tales como las que implican reabsorción ósea). Algunos ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen enfermedades óseas metastásicas, pérdida ósea inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, y enfermedad periodontal. La osteoporosis se pueda atribuir a (1) menopausia en las mujeres, (2) envejecimiento en hombres o mujeres, (3) crecimiento óseo inferior al óptimo durante la infancia y adolescencia que da como resultado una insuficiencia para alcanzar la masa ósea pico, y/o (4) pérdida ósea derivada de otras patologías, trastornos alimentarios, medicaciones y/o tratamientos médicos.

Otras enfermedades osteolíticas que se pueden tratar están más localizadas. Un ejemplo particular es osteolisis inducida por tumor metastásico. En esta afección, cánceres óseos y metástasis óseas inducen osteolisis localizada que causa dolor, debilidad ósea y fracturas. Tal osteolisis localizada también permite que los tumores crezcan más al crear más espacio para ellos en el hueso y liberar factores de crecimiento desde la matriz ósea. En la actualidad, los cánceres que se conoce que causan osteolisis inducida por tumor incluyen tumores malignos hematológicos (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, pulmonar, renal y tiroides). Como se usa en el presente documento, el término tratamiento incluye profilaxis así como tratamiento de una afección existente.

Los compuestos de Fórmula I se pueden usar junto con uno o más fármacos adicionales que funcionan mediante un mecanismo de acción igual o diferente. Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Algunos ejemplos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, y ketoprofeno), y opioides (tales como morfina), y agentes quimioterapéuticos.

En el campo de la oncología médica es una práctica habitual usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, los otros componentes de tal tratamiento conjunto además de las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula I pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidores de la transducción de señal y/o anticuerpos monoclonales.

Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de transducción de señal, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, moduladores del receptor retinoide, inhibidores del proteasoma, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos, antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, e inhibidores de la prenil-proteína transferasa.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero con necesidad de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección, o trastorno particular que se puede tratar con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, (ii) atenuar, mejorar, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular descrito en el presente documento.

La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá con tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero con necesidad de tratamiento, pero no obstante se puede determinar de forma rutinaria por el experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, incluyendo seres humanos.

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, por vía rectal u oral), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura, o por vía transdérmica o dérmica. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener compuestos convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de volumen, y agentes activos adicionales. Si se desea administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

De acuerdo con otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En la presente divulgación, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, tal como el tratamiento de una afección que se puede tratar con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, tal como una afección mediada por TrkA y/o TrkB, tal como una o más afecciones descritas en el presente documento.

En la presente divulgación, un compuesto de Fórmula I se selecciona entre uno cualquiera de:

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 (R)-1-terc-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;
 (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isobutiramida;
 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida;
 (R)-N-(5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;
 N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida;
 (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea;
 (R)-1-(4-clorofenil)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;
 (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea;
 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;

- (S)-4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;
- N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- (S)-4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de
- 10 terc-butilo;
- clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-
- carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de metilo;
- ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico;
- 15 (S)-N-(5-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-
- carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-
- carboxamida;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-
- carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-
- carboxamida;
- 25 (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pivalamida;
- 30 (R)-3-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)azetidin-1-carboxilato de terc-
- butilo;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azetidin-3-carboxamida;
- (R)-4-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de
- terc-butilo;
- 35 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperidin-4-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida;
- (R)-1-ciano-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida;
- 40 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirazina-2-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida;
- 45 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilpicolinamida;
- (R)-5-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- (R)-4-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;
- 50 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- 55 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida;
- (R)-6-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- (R)-4-(etilsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 60 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isonicotinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilnicotinamida;
- 65 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metoxinicotinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilisonicotinamida;

- (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida;
 (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclobutanocarboxamida;
 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²,N²-dimetiloxalamida;
 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²-metiloxalamida;
 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida;
 (R)-N¹-ciclopropil-N²-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoacetamida;
 N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoacetamida;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-morfolino-2-oxoacetamida;
 (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de metilo;
 ácido (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacético;

y sales de los mismos.

- Algunos ejemplos particulares de sales de los compuestos anteriores incluyen sales de hidrogenosulfato, sales de clorhidrato y sales de trifluoroacetato.

Ejemplos

- Los siguientes ejemplos ilustran los compuestos intermedios de la invención así como los compuestos de fórmula I que se pueden obtener con los mismos. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. Se adquirieron tetrahidrofuran (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, y dioxano en Aldrich en botellas Sure/Seal™ y se usaron tal como se recibieron.
- Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron generalmente con presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon por lo general con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó térmicamente.
- La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de fase inversa de gel de sílice o C-18, o en un cartucho SepPak de sílice (Waters).

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

CDI	Carbonildiimidazol
DIEA	Diisopropiletilamina
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

PS-DMAP	Dimetilaminopiridina unida a poliestireno
TFA	Ácido trifluoroacético

Ejemplo A

Ensayo ELISA de TrkA

5 Se usó un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) para evaluar la actividad de quinasa de TrkA en presencia de inhibidores. Se revistieron placas de microtitulación de 384 pocillos Immulon 4HBX (Thermo n.º de catálogo 8755) con una solución de 0,025 mg/ml de poli (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Se incubaron diversas concentraciones del compuesto de ensayo, TrkA 2,5 nM (Invitrogen Corp., TrkA humana recombinante marcada con histidina, dominio citoplasmático), y ATP 500 µM durante 25 minutos a temperatura ambiente en las placas revestidas mientras se agitaba. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM a pH 7,5, Triton X-100 al 0,005 % (v/v) y MgCl₂ 5 mM. La mezcla de reacción se retiró de la placa por lavado con PBS que contenía Tween 20 al 0,1 % (v/v). El producto de reacción fosforilado se detectó usando 0,2 µg/ml de un anticuerpo monoclonal específico de fosfotirosina (clon PY20) conjugado con peroxidasa de rábano junto con el Sistema de Sustrato de Peroxidasa TMB (KPL). Después de la adición de ácido fosfórico 1 M, se cuantificó la intensidad de color del sustrato cromogénico a través de la absorbancia a 450 nm. Se calcularon los valores de CI₅₀ usando un ajuste de curva logística de 4 o 5 parámetros.

20 En este ensayo, los compuestos de Fórmula I tuvieron un valor promedio de CI₅₀ inferior a 1000 nM. Ciertos compuestos tuvieron un valor promedio de CI₅₀ inferior a 100 nM. La Tabla 1 proporciona los valores de CI₅₀ específicos para los compuestos de Fórmula I cuando se sometieron a ensayo con este ensayo.

Tabla 1

Ejemplo n.º	CI ₅₀ enzimático Elisa TrkA (nM)
1	20,7
2	15,8
3	22,2
4	5
5	12,1
6	19,2
7	77,5
8	13,7
9	820,8
10	187,9
11	171
12	26,5
13	32,2
14	9,7
15	13,3
16	27,5
17	19,7
18	4,6
19	10,1
20	4,8
21	27,9
22	11,5
23	41,7
24	55

ES 2 588 504 T3

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ enzimático Elisa TrkA (nM)
25	82,3
26	45
27	106,7
28	57,4
29	98
30	153,7
31	88,3
32	115,6
33	4,7
34	98,2
35	20,2
36	18
37	8,7
38	85,5
39	25,7
40	30,8
41	4,1
42	28,3
43	11,7
44	13,4
45	6,3
46	37,3
47	190,3
48	15,3
49	29,2
50	12,4
51	5,2
52	4,2
53	31
54	14,2
55	3,1
56	14,4
57	2,2
58	3,1
59	1,7
60	4,2
61	4
62	4
63	1,7
64	7,5

ES 2 588 504 T3

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ enzimático Elisa TrkA (nM)
65	16,5
66	52,5
67	3
68	4
69	6,2
70	55,6
71	3,5
72	45,5
73	8,5
74	15,3
75	7,4
76	53,3
77	71,8
78	47
79	5,7
80	320,2
81	8
82	6,6
83	35,4
84	3,2
85	5,7
86	14
87	14,6
88	156,1
89	896,1
90	11,3
91	10,2
92	107,4
93	28,5
94	20,3
95	42,5
96	27,4
97	47,45
98	7,65
99	4,65
100	15,85
101	10,1
102	12,75
103	82,4
104	7,65

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ enzimático Elisa TrkA (nM)
105	4,7

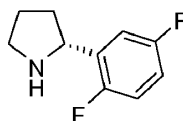
Ejemplo B

Ensayo de TrkA y TrkB Omnia

Se evaluó la selectividad enzimática de Trk usando reactivos de Ensayo de Quinasa Omnia™ de Invitrogen Corp. Enzyme (TrkA o TrkB de Invitrogen Corp.) y se incubaron compuestos de ensayo (diversas concentraciones) durante 10 minutos a temperatura ambiente en una placa de polipropileno de color blanco de 384 pocillos (Nunc, n.º de catálogo 267462). A continuación, se añadieron a la placa Omnia Tyr Peptide n.º 4 (para TrkA) o n.º 5 (para TrkB), así como ATP. Las concentraciones finales fueron las que siguen a continuación: enzima 20 nM, ATP 500 µM para el ensayo de TrkA o ATP 1 mM para el ensayo de TrkB, sustrato peptídico 10 µM. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM a pH 7,5, Triton X-100 al 0,005 % (v/v) y MgCl₂ 5 mM. La producción de péptido fosforilado se monitorizó de forma continua durante 70 minutos usando un lector de microplacas Molecular Devices FlexStation II³⁸⁴ (excitación = 360 nm; emisión = 485 nm). Las tasas iniciales se calculan a partir de las curvas de progreso. A continuación, se calcularon los valores de Cl₅₀ a partir de estas tasas usando un ajuste de curva logística de 4 o 5 parámetros.

En este ensayo, los compuestos de Fórmula I tuvieron un valor promedio de Cl₅₀ inferior a 1000 nM. Ciertos compuestos tuvieron un valor promedio de Cl₅₀ inferior a 100 nM.

Preparación A

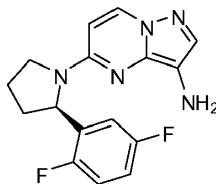
Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

Etapas A: Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: una solución de pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 116,8 mmol) y (-) esparteína (32,9, 140 mmol) en MTBE (360 ml) se enfrió a -78 °C, y se introdujo gota a gota sec-BuLi (100 ml, 140 mmol, 1,4 M en ciclohexano) mediante una cánula, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución de ZnCl₂ (93,4 ml, 93,4 mmol, 1 M en Et₂O) con agitación rápida, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La suspensión clara resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó con 2-bromo-1,4-difluorobenceno (14,5 ml, 128 mmol), seguido de Pd(OAc)₂ (1,31 g, 5,8 mmol) y *t*-Bu₃P-HBF₄ (2,03 g, 7,0 mmol) en una porción. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadieron 10,5 ml de solución de NH₄OH y la reacción se agitó durante otra hora. La suspensión resultante se filtró a través de CELITE y se lavó con Et₂O (1 l). El filtrado se lavó con HCl (0,5 l, 1 M ac.) y solución salina saturada. La fase orgánica se filtró y se concentró, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con un 5-10 % de EtOAc/hexanos para dar el producto (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo (23,9 g, 72 % de rendimiento).

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

Etapas C: Determinación del exceso enantiomérico (% ee) de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina: a una solución en etanol de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina se añadió un exceso de N-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alanina amida (FDAA, reactivo de Marfey). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se inyectó en HPLC (columna YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm 3 µm 120 Å; fase móvil: 5-95 % del disolvente B en A; disolvente A: H₂O/ 1 % de IPA/ acetato amónico 10 mM, y disolvente B: ACN/1 % de IPA/ acetato amónico 10 mM; caudal: 2 ml/min) para determinar el exceso enantiomérico del producto por cálculo de las áreas de pico de los dos derivados diastereoméricos formados. Se preparó una mezcla racémica 1:1 de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el presente documento, reemplazando (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina con (rac)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina. Se determinó que el % ee del producto obtenido como se ha descrito anteriormente era > 93 %.

Preparación B

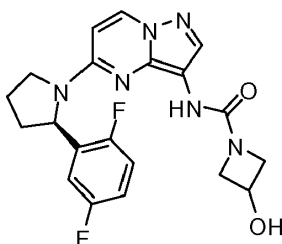
5 Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina

Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (Compuesto de acuerdo con la invención): en un tubo de reacción de presión se añadieron 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (4,2 g, 27 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Preparación A; 5,3 g, 29 mmol), n-butanol anhidro (5 ml, 55 mmol), y DIEA (9,5 ml, 55 mmol). La suspensión de color amarillento se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite (160 °C) durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (250 ml), y se filtró, y el sólido se aclaró con EtOAc. El filtrado (330 ml) se lavó con agua (2 x 150 ml), solución salina saturada (100 ml), se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos 2:1 para dar el producto en forma de un sólido de color amarillento vivo (5,6 g, 68 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (Compuesto de acuerdo con la invención): se disolvió (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (3,3 g, 10,99 mmol) en 25 ml TFA a temperatura ambiente para dar una solución de color amarillento vivo, a continuación se añadió gota a gota ácido nítrico (3,434 ml, 54,94 mmol) a la solución con agitación rápida. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se inactivó por vertido sobre hielo con agitación rápida. La suspensión de color amarillento resultante se filtró, se aclaró con agua, a continuación el sólido se trituró con MeOH (50 ml, sometiendo a ultrasonidos durante un breve período de tiempo), y se filtró al vacío, para dar el producto puro en forma de un polvo fino de color blanquecino (2,2 g, 58 % de rendimiento).

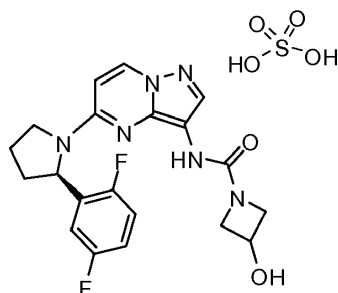
Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: a una solución de color amarillento de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (2,3 g, 6,66 mmol), en una mezcla 1:1 de MeOH/DCM (30 ml/30 ml) se añadió polvo de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

Ejemplo 1

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

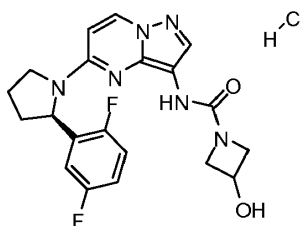
A una solución en DCM (1,0 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol), se añadió CDI (39 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidin-3-ol (35 mg, 0,32 mmol)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

Ejemplo 1A

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

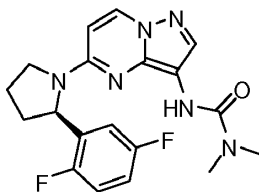
A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida (44 mg, 0,11 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico en metanol (531 μ l, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y a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

Ejemplo 1B

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

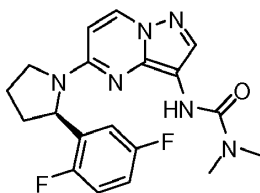
A una solución en metanol (1 ml) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida (5,2 mg, 0,013 mmol) se añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 μ l). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida (5,7 mg, 0,013 mmol, 101 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

25 Ejemplo 2

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

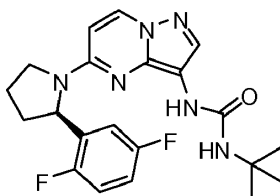
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió dimetilamina (0,095 ml x 2 N THF, 0,19 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos, a continuación se concentró, y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 0 a un 60 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (33 mg, 90 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 387,2 (M+H).

Ejemplo 2A

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

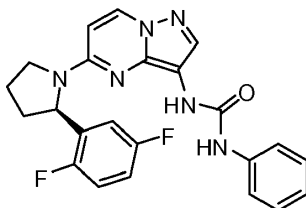
A una solución en metanol (1 ml) de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea (8,5 mg, 0,022 mmol) se añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 μ l). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-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

Ejemplo 3

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

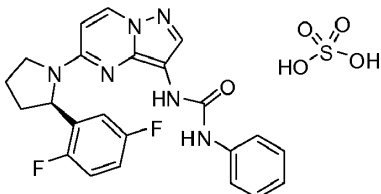
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se añadió 2-isocianato-2-metilpropano (9,4 mg, 0,095 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, seguido de la adición de DIEA (0,028 ml, 0,16 mmol). La reacción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

Ejemplo 4

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

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

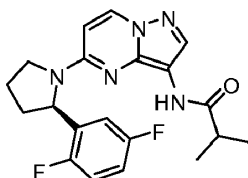
Ejemplo 4A



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

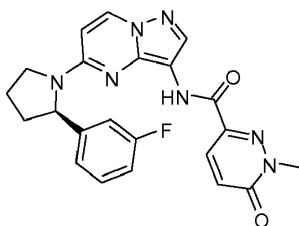
A una solución de (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea (10,1 mg, 0,0232 mmol) en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico en metanol (232 μ l, 0,0232 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación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

Ejemplo 5

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

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

Ejemplo 6

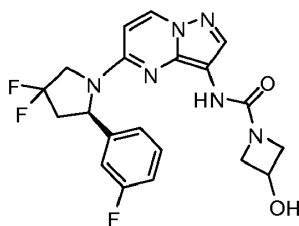
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida

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

Etapla B: Preparación de (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina: preparada mediante el método de Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 1-bromo-3-fluorobenceno en la etapa A.

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

Ejemplo 7



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

Etapas A1-A6: Preparación de (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)-pirrolidina:

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

Etapas A2. Preparación de (3R,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol: se disolvió (R)-3-(terc-butildimetilsililo)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (5,0 g, 17,0 mmol) en 50 ml de metanol y 10 ml AcOH y se enfrió a -40 °C. Se añadió lentamente NaBH₄ (1,6 g, 43 mmol) en pequeñas porciones. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mayoría del disolvente se retiró por evaporación rotatoria. La reacción se recogió en 200 ml de EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, y se filtró a través de papel de filtro Phase Separator, y se concentró. El producto en bruto se recogió en 20 ml de HCl 2 N en dioxano. La reacción se concentró, se recogió en 200 ml de EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, se filtró, y se concentró, para producir el producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,93 g, 95 % de rendimiento).

Etapas A3. Preparación de (2R,4R)-terc-butilo 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato: a una mezcla de (3R,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (3,4 g, 18,8 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (4,91 g, 22,5 mmol), y PS-DMAP (2,29 g, 18,8 mmol) se añadieron 100 ml de DCM y 50 ml de THF, y la reacción se dejó en reposo durante una semana con tratamiento periódico de ultrasonidos. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con un 2-10 % de MeOH/DCM para producir el producto puro (4 g, 76 % de rendimiento).

Etapas A4. Preparación de (R)-2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: se mezclaron (2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,98 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (2,53 g, 5,97 mmol) en 50 ml de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Para el procesamiento, se añadieron 20 ml de NaOH 1 N a la reacción, y se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de 20 ml de solución salina saturada. La mezcla de reacción se extrajo con varias porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel de filtro Phase Separator, se concentraron y se purificaron por cromatografía en fase inversa, eluyendo con un 20-70 % de acetonitrilo/agua para producir el producto en forma de un aceite de color amarillo (600 mg, 43 % de rendimiento).

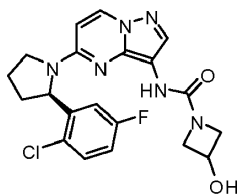
Etapas A5. Preparación de (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: se mezclaron (R)-2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,72 mmol) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (238 mg, 1,07 mmol) en 25 ml de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Para el procesamiento, se añadieron 5 ml de NaOH 1 N y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se filtró a través de Celite, aclarando con DCM. Se añadió solución salina saturada (2 ml) al filtrado y la mezcla se filtró a través de una frita Biotage Phase Separator, lavando con varias porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía en fase inversa, eluyendo con un 20-90 % de acetonitrilo/agua para producir el producto en forma de un aceite transparente (180 mg, 83 %).

Etapas A6. Preparación de (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidina: a (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,6 mmol) en un tubo de reacción de presión se añadió una solución de HCl (2 ml, 4 N dioxano, 8 mmol), a continuación la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Para el procesamiento, la reacción se vertió en una mezcla de hielo y NaOH 1 M, y se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel de filtro Phase Separator y se concentraron, para producir el producto final en forma de un aceite transparente, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas B: Preparación de (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: preparada de acuerdo con el método de Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)-pirrolidina.

Etapas C: Preparación de (R)-N-(5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidín-1-carboxamida: a una solución en DCM (0,7 ml) de (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,074 mmol), se añadió CDI (18 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de azetidín-3-ol (16 mg, 0,15 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,039 ml, 0,22 mmol). La reacción se agitó durante una noche, a continuación se concentró, y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 0 a un 45 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un aceite amarillento (15 mg, 48 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 433,1 (M+H).

Ejemplo 8

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

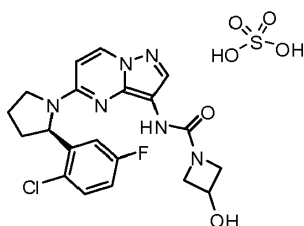
Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: preparada de acuerdo con el método de Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina.

10 Etapa B: Preparación de (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: preparada mediante el método de Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno en la Etapa A.

Etapa C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida: a una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg, 0,090 mmol) se añadió CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de acetidin-3-ol (20 mg, 0,18 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,047 ml, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 50 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (33 mg, 85 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 431,1 (M+H).

20

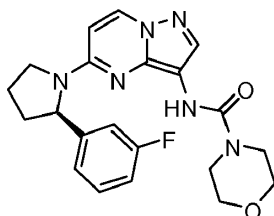
Ejemplo 8A

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

A una solución de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida (11,1 mg, 0,0258 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico en metanol (258 µl, 0,0258 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró para proporcionar sulfato de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida (10 mg, 0,0189 mmol, 73,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

30

Ejemplo 9



35

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

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

40

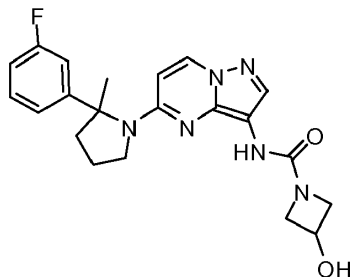
Etapa B: Preparación de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-morfolina-carboxamida: a una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (50 mg, 0,17 mmol) se añadió CDI (41 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió morfolina (22 mg, 0,25 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un

45

54 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (69 mg, 100 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 411,2$ (M+H).

Ejemplo 10

5



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

10 Etapa A: Preparación de 4-(3-fluorofenil)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo: en un matraz de fondo redondo se cargaron 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 11,9 mmol) y THF (25 ml). En primer lugar, la mezcla se enfrió a -78°C , seguido de la adición lenta de bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (17,8 ml, 17,8 mmol, solución 1,0 M en THF) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas, tiempo durante el que la temperatura del baño aumento de -78°C a -10°C . La reacción se interrumpió por adición gota a gota de HCl 1 N (2 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de la adición de EtOAc y agua. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto en forma de un aceite transparente.

15 Etapa B: Preparación de 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol: en primer lugar se disolvió 4-(3-fluorofenil)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo en bruto en 10 ml de CH_2Cl_2 , seguido de la adición de 10 ml de HCl 4 N (dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró, para dar la sal de HCl del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (~ 2 g). Para obtener la base libre del producto, se añadieron EtOAc y solución saturada de NaHCO_3 (ac.) a la sal de HCl del producto. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (1,46 g, 75 %).

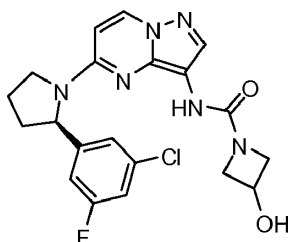
20 Etapa C: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina: una solución de 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6,1 g, 37,4 mmol) en 100 ml de THF se enfrió a -78°C , y se añadió gota a gota dietil eterato de trifluoruro de boro (9,47 ml, 74,8 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción turbia resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos. Se añadió gota a gota MeLi (1,6 M en dietil éter, 46,7 ml, 74,8 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante otras 2 horas, y a continuación se calentó hasta la temperatura ambiente durante una noche. Para el procesamiento, se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y la fase acuosa se acidificó con solución de HCl. Después de separar y descartar la fase orgánica, la fase acuosa se basificó con NaOH (6 N, ac.) a pH = 12 y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener una mezcla del producto deseado (2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina) y material de partida (4,3 g, 1,3:1 del producto deseado:material de partida, 37 % de rendimiento). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa D: Preparación de 5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida: preparada de acuerdo con el método de Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con 2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina.

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

45

Ejemplo 11

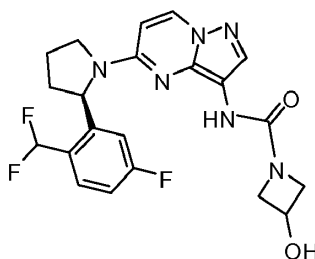
5 (R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

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

10 Etapa B: Preparación de (R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: preparada mediante el método de Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno en la etapa A.

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

20 Ejemplo 12

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

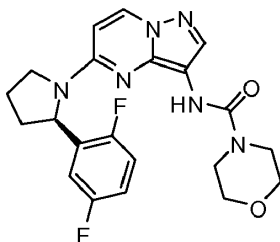
Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: preparada de acuerdo con el método de Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa A con (R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidina.

30 Etapa B: Preparación de (R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: preparada mediante el método de Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-1-(difluorometil)-4-fluorobenceno en la etapa A.

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

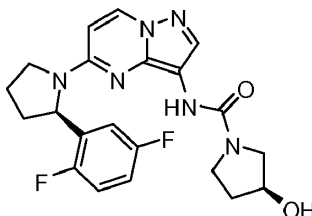
40

Ejemplo 13

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

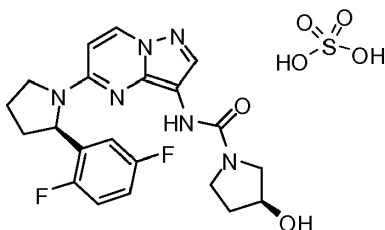
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió morfolina (17 mg, 0,19 mmol) en una porción.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

Ejemplo 14

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

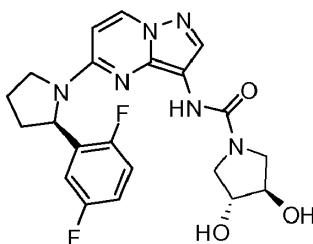
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (17 mg, 0,19 mmol) [adquirido en Suven Life Sciences] en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 0 a un 50 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (30 mg, 74 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Ejemplo 14A

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

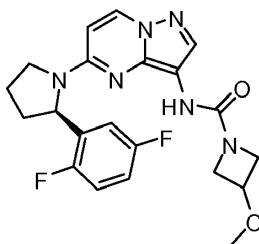
A una solución de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida (4,5 mg, 0,011 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico en MeOH (105 µl, 0,011 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró para proporcionar sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida (5,2 mg, 0,0099 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 15

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

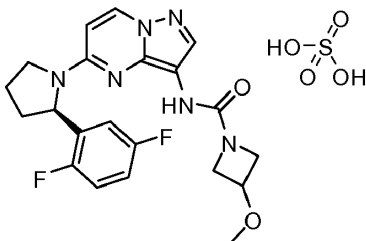
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 26 mg, 0,08 mmol) se añadió CDI (27 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (3R,4R)-pirrolidin-3,4-diol (17,3 mg, 0,16 mmol) [obtenido a partir de la desprotección de bencilo de (3R,4R)-1-bencilpirrolidin-3,4-diol disponible en el mercado] en una porción. Se añadieron unas pocas gotas de DMSO para tener una solución de reacción transparente. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 0 a un 45 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (27 mg, 74 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 445,2 (M+H).

15 Ejemplo 16

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

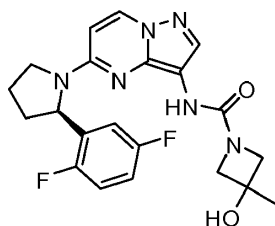
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metoxiazetidina (38 mg, 0,19 mmol) [obtenido a partir de la N-desprotección de 3-metoxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado usando TFA en DCM] en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,050 ml, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 0 a un 55 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (34 mg, 83 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 429,2 (M+H).

30 Ejemplo 16A

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

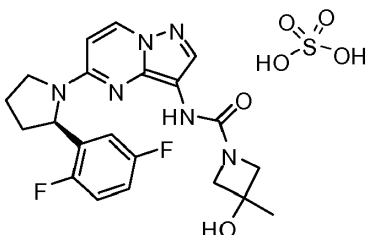
A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida (6,2 mg, 0,014 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico en metanol (145 µl, 0,014 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y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

Ejemplo 17

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

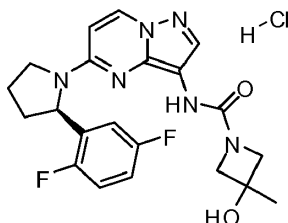
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de 3-metoxiazetidina 3-metilazetidin-3-ol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

Ejemplo 17A

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

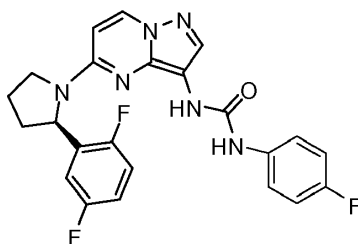
A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (3,1 mg, 0,0072 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico en metanol (145 µl, 0,014 mmol). La solución resultante se agitó durante 30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

30 Ejemplo 17B

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

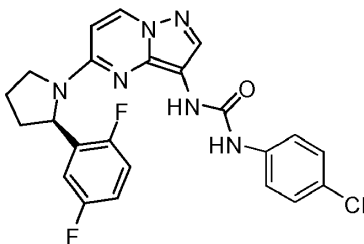
A una solución en metanol (1 ml) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (10,2 mg, 0,0238 mmol) se añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 µl). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar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

Ejemplo 18

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

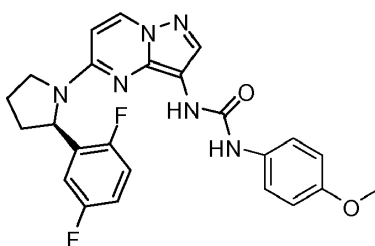
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se añadió 1-fluoro-4-isocianatobenceno (13 mg, 0,095 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, seguido de la adición de DIEA (0,028 ml, 0,16 mmol). La reacción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

Ejemplo 19

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

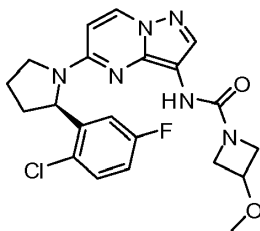
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 11, sustituyendo 1-fluoro-4-isocianatobenceno con 1-cloro-4-isocianatobenceno, para dar el producto final en forma de un sólido fino de color blanco (33 mg, 89 %). EM (apci) m/z = 469,1 (M+H).

Ejemplo 20

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 18, sustituyendo 1-fluoro-4-isocianatobenceno con 1-metoxi-4-isocianatobenceno, y eluyendo en primer lugar con EtOAc/hexanos 4:1 y a continuación con un 100 % de EtOAc durante la etapa de purificación de cromatografía en columna de sílice, para dar el producto final en forma de un sólido fino de color blanco (34 mg, 92 %). EM (apci) m/z = 465,2 (M+H).

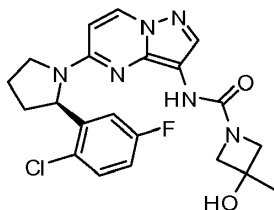
Ejemplo 21

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

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

10 Etapa B: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida: a una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg, 0,090 mmol) se añadió CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metoxiazetidina (36 mg, 0,18 mmol) [obtenido partir de la N-desprotección de 3-metoxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado usando TFA en DCM] en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,047 ml, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 60 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (36 mg, 89 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 445,2 (M+H).

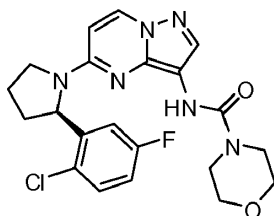
20 Ejemplo 22

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

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

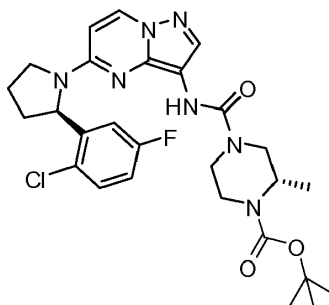
Ejemplo 23

35

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

40 Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 22, reemplazando (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con morfolina para producir el producto en forma de un polvo espumoso de color amarillento (26 mg, 76 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 445,1 (M+H).

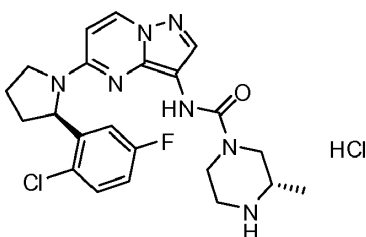
Ejemplo 24



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

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 22, reemplazando (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo para producir el producto en
10 forma de un polvo espumoso de color amarillento (47 mg, 80 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 558,1 (M+H).

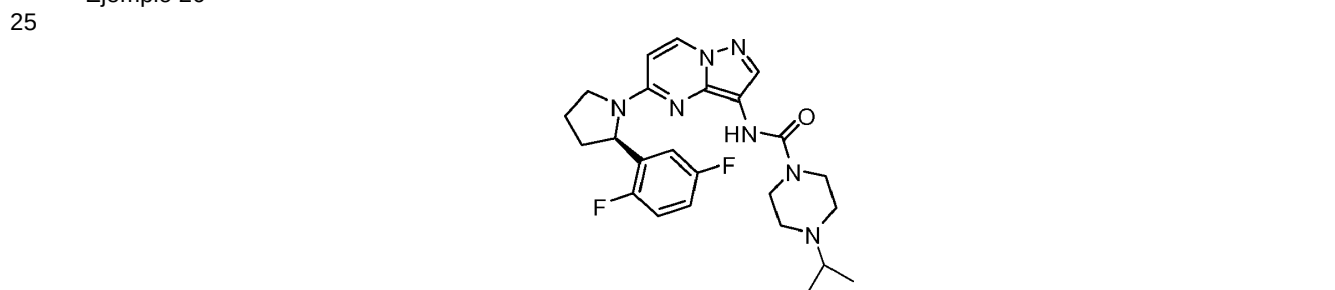
Ejemplo 25



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

A (S)-4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24; 47 mg, 0,084 mmol), se añadió 1 ml de solución de HCl 4 N (dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter, y se filtró, para dar la
20 sal de HCl del producto final en forma de un polvo fino de color beige. EM (apci) m/z = 458,1 (M+H).

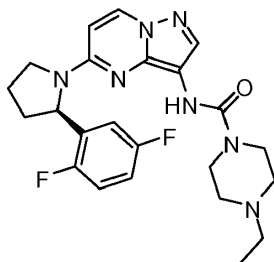
Ejemplo 26



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

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

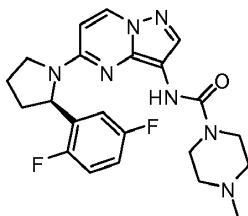
Ejemplo 27

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-isopropilpiperazina con 1-etilpiperazina, para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (40 mg, 92 %). EM (apci) m/z = 456,1 (M+H).

10

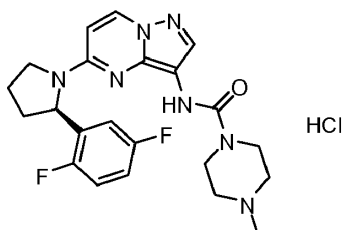
Ejemplo 28

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-isopropilpiperazina con 1-metilpiperazina, para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (38 mg, 90 %). EM (apci) m/z = 442,2 (M+H).

20

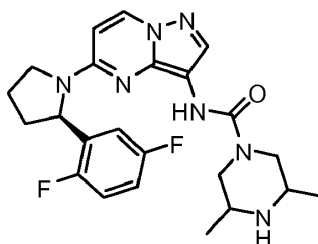
Ejemplo 28A

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

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

30

Ejemplo 29

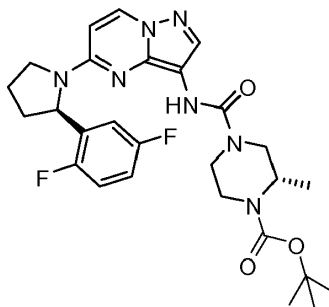


35

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

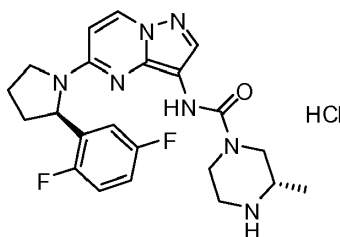
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-isopropilpiperazina con 2,6-dimetilpiperazina [principalmente *cis*, Aldrich], para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (34 mg, 78 %). EM (apci) m/z = 456,2 (M+H).

Ejemplo 30

(S)-5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

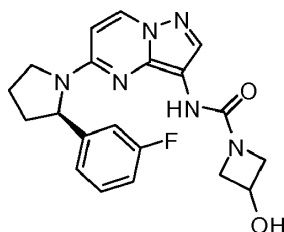
Preparado mediante el método que se describe en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-isopropilpiperazina con (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (47 mg, 90 %). EM (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Ejemplo 31

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

A (S)-4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 30; 47 mg, 0,087 mmol), se añadió 1 ml de solución de HCl 4 N (dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, se trató con éter, y se filtró, para dar la sal de HCl del producto final en forma de un polvo fino de color amarillento. EM (apci) m/z = 442,2 (M+H).

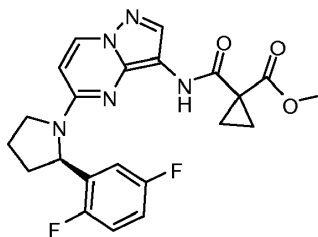
Ejemplo 32

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

A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 50 mg, 0,17 mmol) se añadió CDI (41 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió clorhidrato de acetidin-3-ol (28 mg, 0,25 mmol) en una porción, seguido de la adición de DIEA (0,059 ml, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 55 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento (64 mg, 96 % de rendimiento). EM

(apci) $m/z = 397,2$ (M+H).

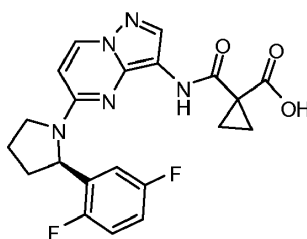
Ejemplo 33



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

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

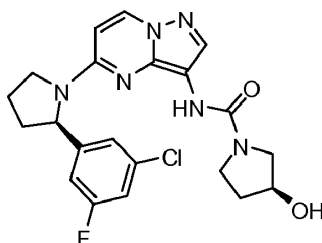
Ejemplo 34



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

Se disolvió (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)ciclopropanocarboxilato de metilo (Ejemplo 33; 24 mg, 0,054 mmol) en una mezcla de disolventes de THF/MeOH/agua (0,3/0,3/0,2 ml), seguido de la adición de monohidrato de hidróxido de litio (6 mg, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante cinco horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), se acidificó con HCl 1 N (ac.) a pH ~ 3, y se filtró, para dar el producto final en forma de un sólido fino de color blanco (19 mg, 82 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 428,2$ (M+H).

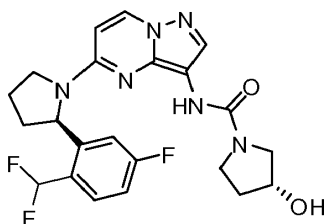
Ejemplo 35



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

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

Ejemplo 36

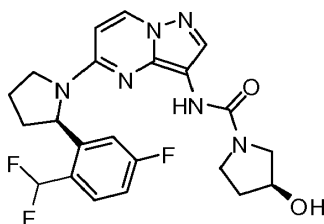


5 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

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

Etapa B: Preparación de (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida: a una solución en DCM (0,6 ml) de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (10 mg, 0,028 mmol, preparada como se describe en el siguiente párrafo), se añadió CDI (9 mg, 0,056 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (8 mg, 0,084 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante una noche, a continuación se concentró y se purificó directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 0 a un 50 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido (9 mg, 69 %). EM (apci) m/z = 461,2 (M+H).

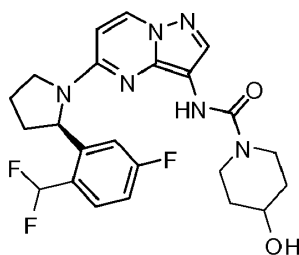
Ejemplo 37



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con (R)-pirrolidin-3-ol, para dar el producto final en forma de un sólido (12 mg, 89 %). EM (apci) m/z = 461,2 (M+H).

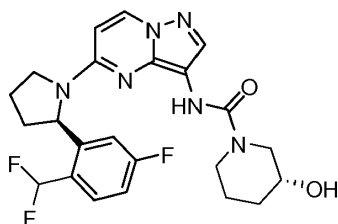
Ejemplo 38



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con piperidin-4-ol, para dar el producto final en forma de un sólido (11 mg, 80 %). EM (apci) m/z = 475,2 (M+H).

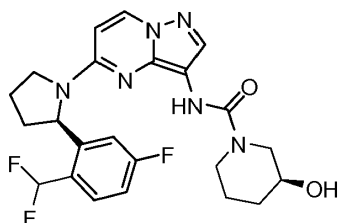
Ejemplo 39



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), para dar el producto final en forma de un sólido (10 mg, 74 %). EM (apci) m/z = 475,2 (M+H).

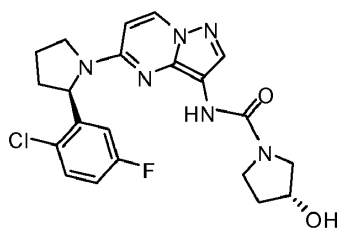
Ejemplo 40



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), para dar el producto final en forma de un sólido (11 mg, 80 %). EM (apci) m/z = 475,2 (M+H).

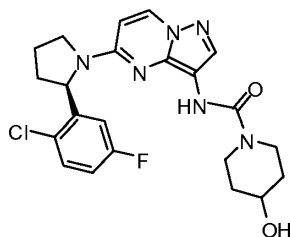
Ejemplo 41



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

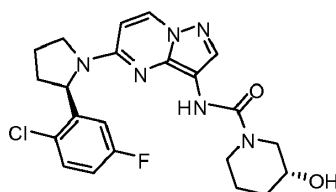
A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (10 mg, 0,030 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 8) se añadió CDI (10 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (5 mg, 0,06 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas antes de que se concentrara y se purificara directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 50 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido (9 mg, 67 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 445,2 (M+H).

Ejemplo 42

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

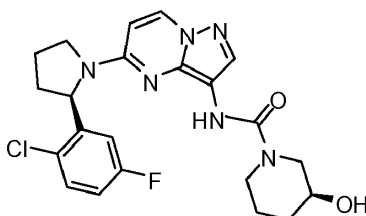
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 41, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con piperidin-4-ol, para dar el producto final en forma de un sólido (8 mg, 60 %). EM (apci) $m/z = 459,2$ (M+H).

10 Ejemplo 43

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

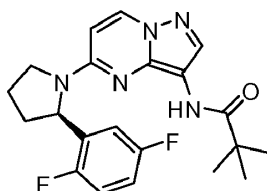
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 41, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), para dar el producto final en forma de un sólido (9,4 mg, 69 %). EM (apci) $m/z = 459,1$ (M+H).

20 Ejemplo 44

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 41, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (seguido de la adición de 3 equivalentes de DIEA), para dar el producto final en forma de un sólido (9,3 mg, 68 %). EM (apci) $m/z = 459,2$ (M+H).

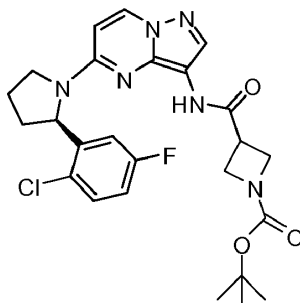
30 Ejemplo 45

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

Una solución en DCM (0,5 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 20 mg, 0,063 mmol) se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de anhídrido pivalico (26 mg, 0,14 mmol) y piridina (12 mg, 0,14 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna en

fase inversa, eluyendo con un 5 a un 65 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido espumoso de color amarillento (19 mg, 75 %). EM (apci) $m/z = 400,2$ (M+H).

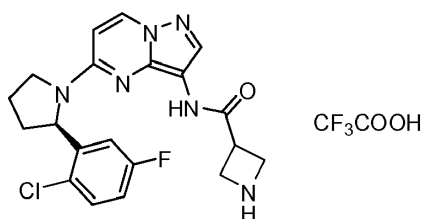
Ejemplo 46



(R)-3-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Etapa A; 20 mg, 0,06 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (15 mg, 0,072 mmol), y HATU (28 mg, 0,072 mmol) se añadieron 0,6 ml de acetonitrilo para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió DIEA (0,032 ml, 0,18 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 70 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color blanquecino (19 mg, 61 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 515,0$ (M+H).

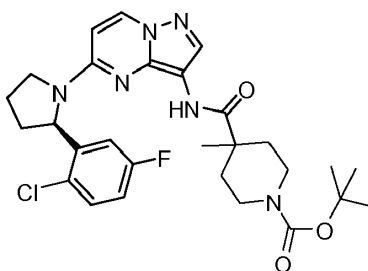
Ejemplo 47



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

A (R)-3-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 46; 17 mg, 0,033 mmol) se añadieron 0,5 ml solución al 50 % de TFA en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter, y se filtró, para dar el producto final (sal de TFA) en forma de un polvo fino de color beige (12 mg, 88 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 415,2$ (M+H).

Ejemplo 48

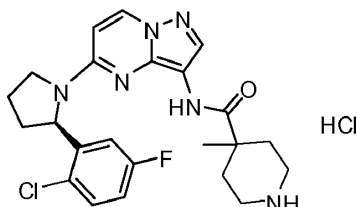


(R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Etapa A; 25 mg, 0,075 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (22 mg, 0,090 mmol), y HATU

(34 mg, 0,090 mmol) se añadieron 0,6 ml de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió DIEA (0,039 ml, 0,23 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 80 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un polvo de color amarillento (28 mg, 67 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 557,1 (M+H).

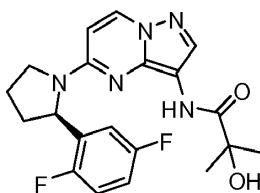
Ejemplo 49



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

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

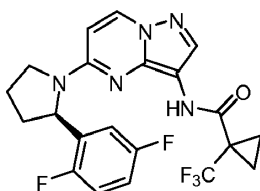
Ejemplo 50



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

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

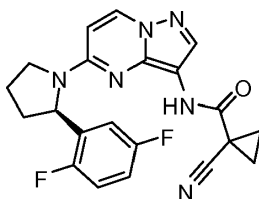
Ejemplo 51



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

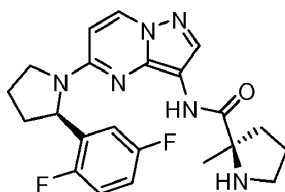
A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 ml de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua y solución salina saturada (5 ml cada uno), se concentró y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 72 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color beige (23 mg, 63 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 452,2 (M+H).

Ejemplo 52

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

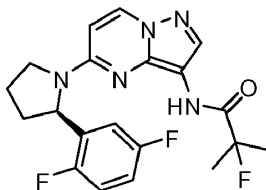
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 56 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 409,2 (M+H).

Ejemplo 53

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

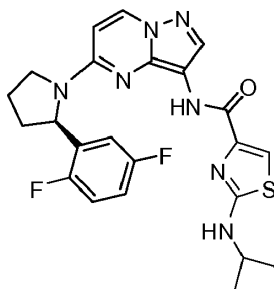
A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (22 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 ml de DMF para preparar una solución. Después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

Ejemplo 54

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropanocarboxílico con ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento pálido (25 mg, 77 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 404,2 (M+H).

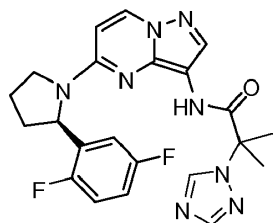
Ejemplo 55

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropano-carboxílico con bromhidrato de ácido 2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxílico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color beige (34 mg, 89 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 484,2 (M+H).

10

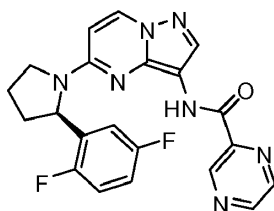
Ejemplo 56

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropano-carboxílico con ácido 2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento pálido (26 mg, 72 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 453,1 (M+H).

20

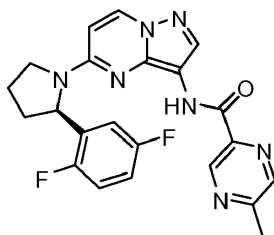
Ejemplo 57

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

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

35

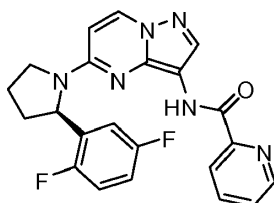
Ejemplo 58

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (9 mg, 26 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 436,2$ (M+H).

10

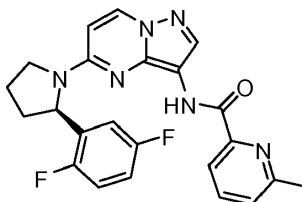
Ejemplo 59

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido picolínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (31 mg, 93 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 421,2$ (M+H).

20

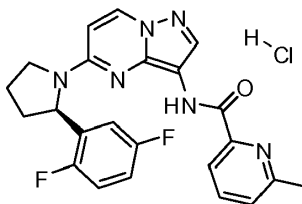
Ejemplo 60

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 6-metilpicolínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (30 mg, 87 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 435,2$ (M+H).

30

Ejemplo 60A

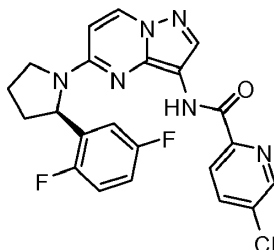
35 Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilpicolinamida

A una solución en metanol (1 ml) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida (10,3 mg, 0,0237 mmol) se añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 μ l). Después de

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

Ejemplo 61

5

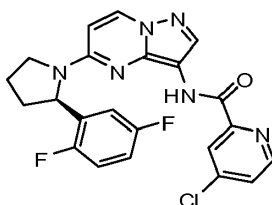


(R)-5-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

- 10 Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 5-cloropicolínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (24 mg, 67 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 455,2$ (M+H).

Ejemplo 62

15

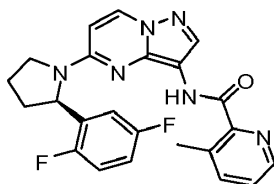


(R)-4-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

- 20 Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 4-cloropicolínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color beige (30 mg, 83 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 455,2$ (M+H).

Ejemplo 63

25

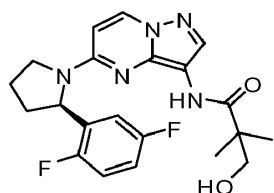


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida

- 30 Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 3-metilpicolínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color beige (33 mg, 96 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 435,2$ (M+H).

Ejemplo 64

35



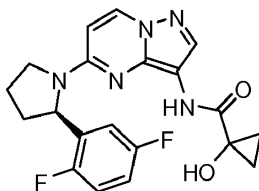
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

- 40 Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con

ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento pálido (22 mg, 66 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 416,2 (M+H).

Ejemplo 65

5

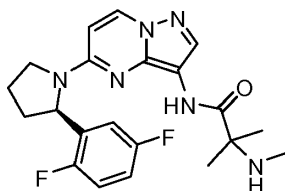


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida

- 10 Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color beige (6 mg, 16 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 400,2 (M+H).

Ejemplo 66

15

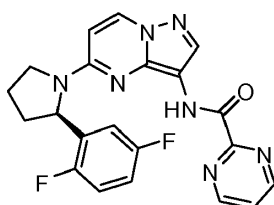


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida

- 20 Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con clorhidrato de ácido 2-metil-2-(metilamino)propanoico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido (2 mg, 6 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 415,1 (M+H).

Ejemplo 67

25

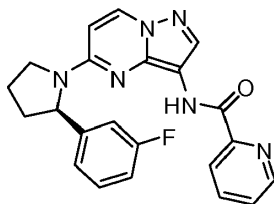


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida

- 30 A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido pirimidin-2-carboxílico (12 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se añadieron 0,6 ml de DMF. Se añadieron unas pocas gotas de DMSO para obtener una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora, y a continuación a 80 °C durante 16 horas. La reacción no consiguió completarse antes del procesamiento. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua y solución salina saturada (5 ml cada uno), se concentró y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 60 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color amarillento claro (3 mg, 9 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 422,2 (M+H).
- 35

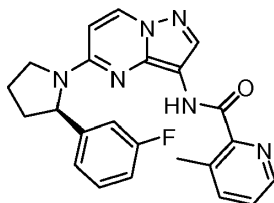
40

Ejemplo 68

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

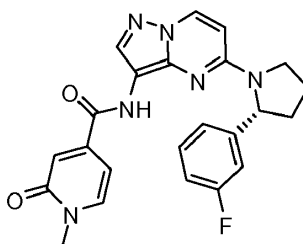
A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 30 mg, 0,1 mmol), ácido picolínico (15 mg, 0,12 mmol), y HATU (46 mg, 0,12 mmol) se añadieron 0,7 ml de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos,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

Ejemplo 69

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

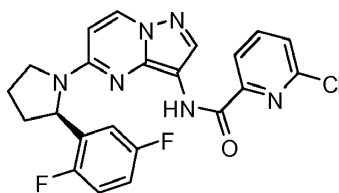
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 3-metilpicolínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido (35 mg, 83 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

Ejemplo 70

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (18 mg, 41 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 433,2$ (M+H).

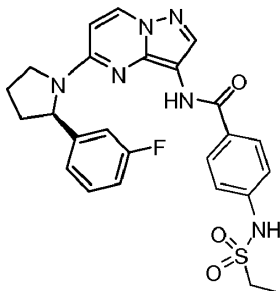
Ejemplo 71



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

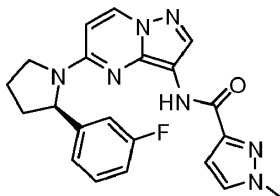
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, sustituyendo (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B), y sustituyendo ácido picolínico con ácido 6-cloropicolínico,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

Ejemplo 72

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

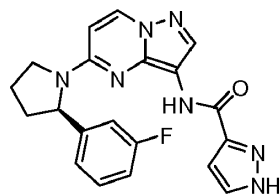
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 4-(etilsulfonamido)benzoico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (32 mg, 62 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 509,2$ (M+H).

Ejemplo 73

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

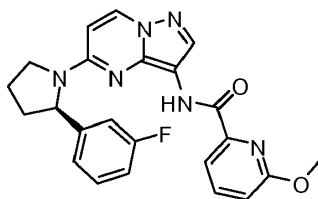
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (32 mg, 78 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 406,3$ (M+H).

Ejemplo 74

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (14 mg, 35 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 392,2$ (M+H).

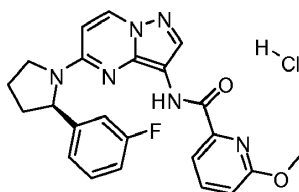
Ejemplo 75

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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 6-metoxipicolínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (28 mg, 64 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 433,2$ (M+H).

10

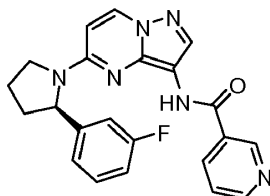
Ejemplo 75A

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

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

20

Ejemplo 76



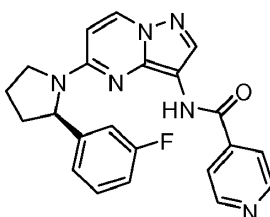
25

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

A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 30 mg, 0,1 mmol), ácido nicotínico (25 mg, 0,2 mmol), y HATU (77 mg, 0,2 mmol) se añadieron 0,7 ml de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió DIEA (0,053 ml, 0,3 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua y solución salina saturada (5 ml cada uno), se concentró y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 57 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color amarillento (30 mg, 74 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

35

Ejemplo 77

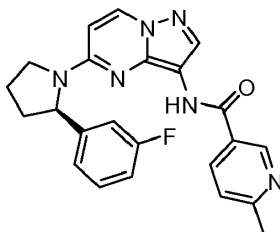


40

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

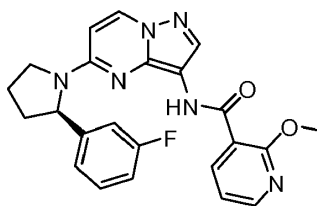
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido nicotínico con ácido isonicotínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (20 mg, 49 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

Ejemplo 78

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

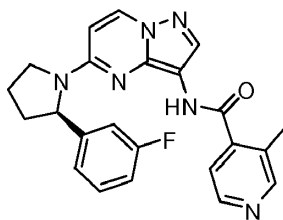
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido nicotínico con ácido 6-metilnicotínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (27 mg, 64 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

Ejemplo 79

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

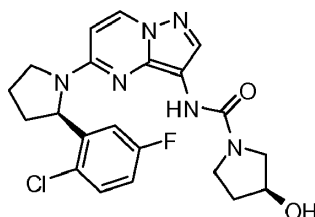
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido nicotínico con ácido 2-metoxinicotínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (32 mg, 73 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 433,2$ (M+H).

Ejemplo 80

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

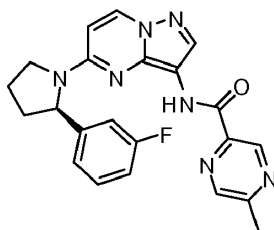
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido nicotínico con ácido 3-metilisonicotínico, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (22 mg, 52 % de rendimiento). EM (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

Ejemplo 81

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

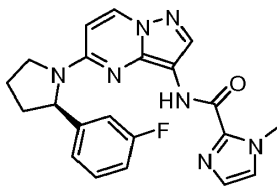
10 A una solución en DCM (0,8 ml) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Etapa A; 30 mg, 0,09 mmol) se añadió CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar dos horas, se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (15,8 mg, 0,181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

15 Ejemplo 82

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

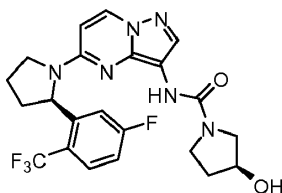
20 A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 50 mg, 0,17 mmol, preparada como se describe en un ejemplo previo), ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (46 mg, 0,34 mmol), y HATU (128 mg, 0,34 mmol) se añadieron 0,7 ml de DMF para preparar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

Ejemplo 83

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

35 A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Etapa A; 40 mg, 0,13 mmol, preparada como se describe en un ejemplo previo), ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (34 mg, 0,27 mmol), y HATU (102 mg, 0,27 mmol) se añadió 1,0 ml de DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadió DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua y solución salina saturada (5 ml cada uno), se concentró y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 65 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color amarillento (37 mg, 68 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 406,2 (M+H).

Ejemplo 84



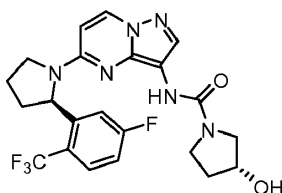
5 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

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

Etapa B: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina: preparada mediante el método de Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno en la Etapa A.

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

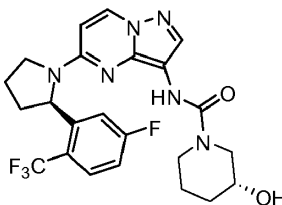
Ejemplo 85



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 84, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (R)-pirrolidin-3-ol, para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (26 mg, 79 %). EM (apci) m/z = 479,2 (M+H).

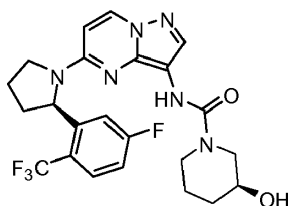
Ejemplo 86



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 84, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (R)-piperidin-3-ol, para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (37 mg, 91 %). EM (apci) m/z = 493,2 (M+H).

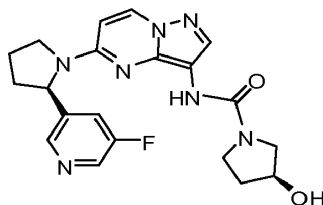
Ejemplo 87



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 84, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (S)-piperidin-3-ol, para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento (39 mg, 97 %). EM (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Ejemplo 88



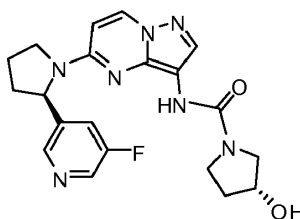
15 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

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

Etapa B: Preparación de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina: preparada mediante el método de Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 3-bromo-5-fluoropiridina en la Etapa A.

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

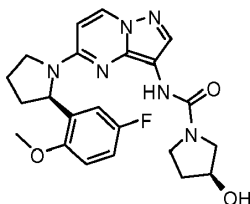
Ejemplo 89



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

Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 88, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (R)-pirrolidin-3-ol, para dar el producto final en forma de un sólido (28 mg, 81 %). EM (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Ejemplo 90

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

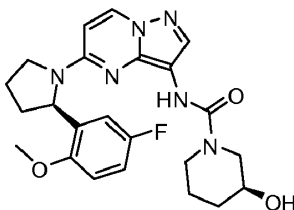
Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: preparada de acuerdo con la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa 1 con (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina.

10 Etapa B: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina: preparada mediante el método de Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno en la Etapa A.

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

20

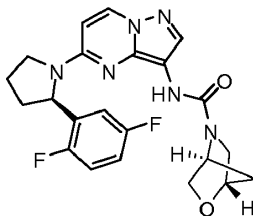
Ejemplo 91

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

Preparada de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 90, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa C con (S)-piperidin-3-ol, para dar el producto final en forma de un sólido de color amarillento. EM (apci) m/z = 455,2 (M+H).

30

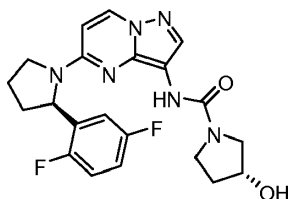
Ejemplo 92

35 (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida

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

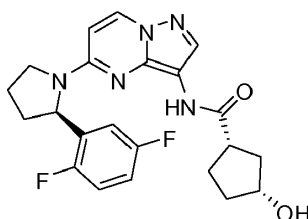
45

Ejemplo 93

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

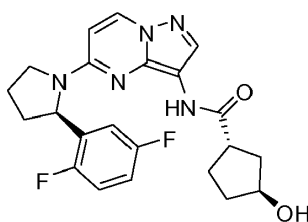
Preparada mediante el método que se describe en el Ejemplo 92, sustituyendo clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano con (R)-pirrolidin-3-ol. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa con un 5 a un 50 % de eluyente de acetonitrilo/agua, para dar el producto final en forma de un sólido (89 mg, 66 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Ejemplo 94

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

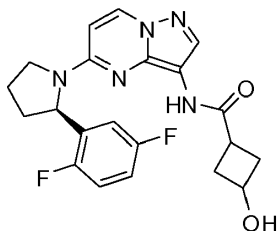
Una solución en DMA (1 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol), ácido (1S,3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico (23 mg, 0,17 mmol) [adquirido en AFID Therapeutics Inc.] y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzod[e][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) (56 mg, 0,17 mmol) se enfrió en primer lugar en un baño de hielo-agua, a continuación se añadió gota a gota DIEA (0,083 ml, 0,48 mmol) a la reacción. A continuación se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para conseguir completarse. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se filtró al vacío, para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color beige. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 57 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido (20 mg, 30 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 428,2 (M+H).

Ejemplo 95

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

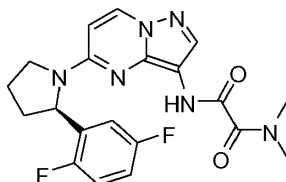
Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 94, sustituyendo ácido (1S,3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico con ácido (1S,3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico (23 mg, 0,17 mmol) [adquirido en AFID Therapeutics Inc.]. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 53 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido (35 mg, 52 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 428,2 (M+H).

Ejemplo 96

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

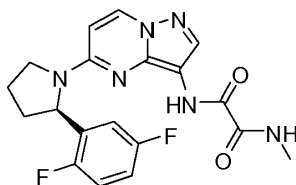
Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 94, sustituyendo ácido (1S,3R)-3-hidroxiciclopentanocarboxílico con ácido 3-hidroxiciclobutanocarboxílico (20 mg, 0,17 mmol) [adquirido en Parkway Scientific]. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 53 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido (8 mg, 12 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 414,2 (M+H).

Ejemplo 97

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

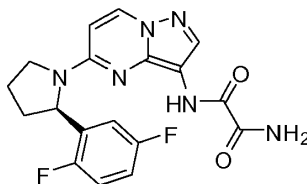
A una solución en DCM (1 ml) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol) se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (19,4 mg, 0,159 mmol), seguido de DIEA (0,0829 ml, 0,476 mmol). Después de disminuir la reacción exotérmica moderada y la reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió dimetilamina (0,8 ml, 1,6 mmol) [2 M, THF]. La reacción se calentó a reflujo suave durante unos minutos, se dejó que volviera a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora para completar la reacción. La reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 60 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color amarillento pálido (48 mg, 73 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 415,1 (M+H).

Ejemplo 98

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

Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con metanamina (2 M, THF), y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en lugar de a reflujo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 60 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 79 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 401,1 (M+H).

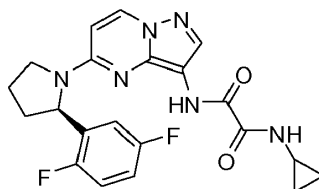
Ejemplo 99



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

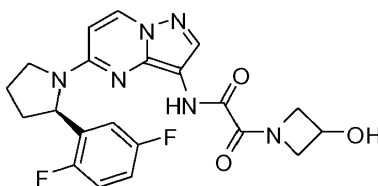
Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con amoníaco (7 M, metanol), y la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 55 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 82 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 387,1 (M+H).

Ejemplo 100

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

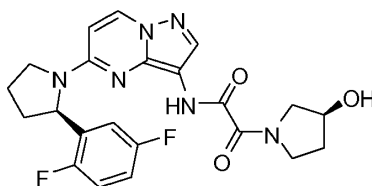
Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con ciclopropanamina, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en lugar de a reflujo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 65 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 74 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 427,2 (M+H).

Ejemplo 101

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

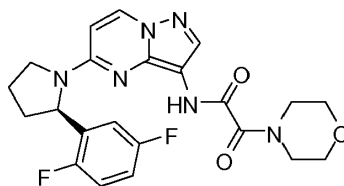
Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con acetidin-3-ol, y la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 55 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color amarillento pálido (53 mg, 75 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 443,1 (M+H).

Ejemplo 102

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

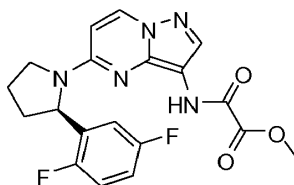
Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con (S)-pirrolidin-3-ol, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora en lugar de a reflujo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con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

Ejemplo 103

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

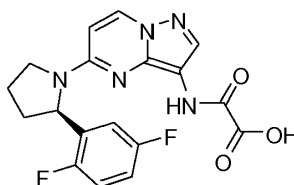
Preparada mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con morfolina, y la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 1 hora. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un 5 a un 60 % de acetonitrilo/agua para producir el producto final en forma de un sólido de color amarillento pálido (52 mg, 72 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 457,1 (M+H).

Ejemplo 104

15 (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de metilo

Una solución en DCM (5 ml, 0,7928 mmol) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 250 mg, 0,7928 mmol) y DIEA (0,2071 ml, 1,189 mmol) se enfrió en primer lugar en un baño de hielo-agua, y a continuación se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,07657 ml, 0,8325 mmol) a la reacción gota a gota. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 10 minutos para completar la reacción. La reacción se lavó con ácido cítrico al 10 % (acuoso). La fase acuosa se lavó de nuevo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua/solución salina saturada 1:1, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo aceitoso en bruto se purificó directamente por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 a 2:1, para producir el producto final en forma de un polvo espumoso de color amarillento pálido (270 mg, 85 % de rendimiento). EM (apci) m/z = 402,2 (M+H).

Ejemplo 105

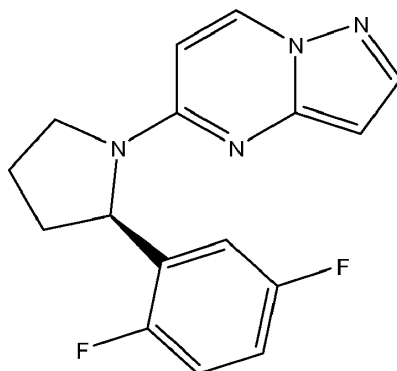
30 Ácido (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacético

Se disolvió (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de metilo (Ejemplo 104; 100 mg, 0,249 mmol) en una mezcla de disolventes de THF:MeOH:agua (2:2:1, 1 ml), seguido de la adición de LiOH·H₂O (31,4 mg, 0,747 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para completar la reacción. La reacción se concentró, se redisolvió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl 6 N. El precipitado se filtró al vacío, se aclaró con agua, heptano, y se secó en alto vacío, para dar el producto final en forma de un polvo fino de color amarillento pálido (50 mg, 52 % de rendimiento). EM (apci negativa) m/z = 386,1 (M-H).

REIVINDICACIONES

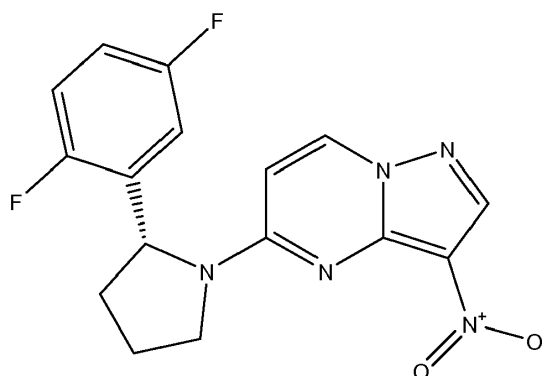
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

5 - un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

10 - un compuesto de fórmula:

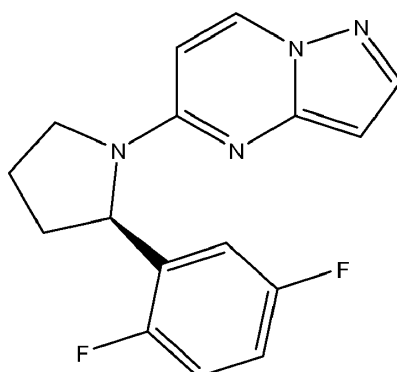


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- un compuesto de fórmula:

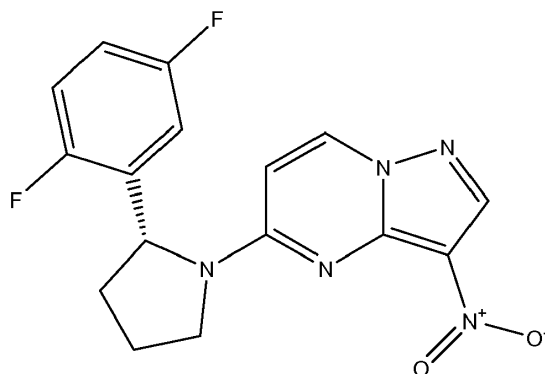


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- un compuesto de fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.